RCS : GRASSE
Code greffe : 0603

Documents comptables

REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES

Le greffier du tribunal de commerce de GRASSE atteste l'exactitude des informations transmises ci-après

Nature du document : Documents comptables (B-S)

Numéro de gestion : 1998 B 00286
Numéro SIREN : 403 942 642
Nom ou dénomination : NICOX SA

Ce dépôt a été enregistré le 29/05/2018 sous le numéro de dépôt 1364

Greffe du tribunal de commerce de Grasse : dépôt N°1364 en date du 29/05/2018

ANNEXE DES

COMPTES SOCIAUX

SA NICOX

2017

TRIBUNAL DE
COMMERCE DE GRASSE
29 MAI 2018
ET INSCRIT SOUS LE N° 1364

1. NATURE DE L'ACTIVITE ET PRINCIPES COMPTABLES 8
1.1. Nature de l'activité 8
1.2. Principes comptables 8
1.2.1 - Immobilisations incorporelles 9
1.2.2 - Immobilisations corporelles 9
1.2.3 - Immobilisations financières 10
1.2.4 - Créances 10
1.2.5 - Crédit d'impôt recherche 10
1.2.6 – Trésorerie et équivalents de trésorerie 11
1.2.7 - Conversion des éléments en devises 11
1.2.8 - Provisions 11
1.2.9 - Engagement de retraite envers le personnel 11
1.2.10 - Evénements postérieurs à la clôture 12
1.2.11 - Eléments du compte de résultat 12
2. COMPLEMENTS D'INFORMATION RELATIFS AU BILAN ET AU COMPTE DE RESULTAT 13
2.1 Immobilisations incorporelles et amortissements 13
2.2 Immobilisations corporelles et amortissements 13
2.3 Immobilisations financières 14
2.4 Echéance des créances à la clôture de l'exercice 15
2.5 Disponibilités 15
2.6 Charges constatées d'avance 16
2.7 Capitaux propres 16
2.7.1 - Généralités 16
2.7.2 - Options de souscription d'actions 17
2.7.3 - Bons de souscription d'actions 20
2.7.4 - Actions gratuites 23
2.8 Provisions pour risques et charges 25
2.9 Échéances des dettes à la clôture de l'exercice 25
2.10 Ecarts de conversion 26
2.11 Produits constatés d'avance 26
2.12 Frais de Recherche & Développement 26
2.13 Reprises sur provisions et transferts de charges 26
2.14 Chiffre d'affaires et redevances pour concessions de brevet 27
2.15 Autres charges 27
2.16 Charges et produits exceptionnels 27
2.17 Charges et produits financiers 28
2.18 Autres engagements financiers 29
2.19 Rémunération des dirigeants et des mandataires sociaux 32
2.20 Honoraires des Commissaires aux comptes et des membres de leur réseau 33
2.21 Effectif 34
2.22 Impôts et situation fiscale latente 34
2.23 Filiales et participation 34
2.24 Relations avec les parties liées 35
2.25 Comptes consolidés 36
2.26 Evènements postérieurs à la clôture 36
2.27 Tableau des résultats des 5 derniers exercices 37
2.28 Objectifs et politiques de gestion des risques financiers 38
2.28.1 Risque de change 38
2.28.2 Risque de taux d'intérêt 38

2.28.3 Risque de marché *38*
2.28.4 Risque de liquidité *38*
2.28.5 Risque de crédit *38*

ACTIF	Notes	Brut	Amortissements (CF.note2.2) &provisions	Net exercice 2017 [12mois]	Net exercice 2016 [12mois]
Frais d'établissement	2.1	58 278	58 278		
Frais de développement	2.1	50 000	35 425	14 575	24 575
Concessions, Brevets et droits similaires	2.1	2 229 506	2 215 123	14 383	42 824
Immobilisations incorporelles	**2.1**	**2 337 784**	**2 308 826**	**28 958**	**67 399**
Immobilisations corporelles	**2.2**	**730 680**	**663 594**	**67 086**	**112 979**
Participations	2.3	55 699 803		55 699 803	54 707 091
Autres immobilisations financières	2.3	15 361 972		15 361 972	13 517 239
Immobilisations financières	**2.3**	**71 061 774**	**0**	**71 061 774**	**68 224 330**
TOTAL DE L'ACTIF IMMOBILISE		**74 130 238**	**2 972 419**	**71 157 818**	**68 404 708**
Avances, acomptes versés sur commandes		0		0	163 364
Créances clients et comptes rattachés	2.4	44 487		44 487	104 386
Autres créances	2.4	21 919 823	827 854	21 091 969	20 240 713
Valeurs mobilières de placement	2.5	0		0	21 021 445
Disponibilités	2.5	37 374 920		37 374 920	7 071 274
Charges constatées d'avance	2.6	687 054		687 054	96 542
TOTAL DE L'ACTIF CIRCULANT		**60 026 284**	**827 854**	**59 198 430**	**48 697 724**
Ecarts de conversion actif	2.10	1 223 066		1 223 066	0
TOTAL DES COMPTES DE REGULARISATION	**2.10**	**1 223 066**		**1 223 066**	**0**
TOTAL DE L'ACTIF		**135 379 588**	**3 800 273**	**131 579 314**	**117 102 432**

PASSIF	Notes			Exercice 2017 [12 mois]	Exercice 2016 [12 mois]
Capital social	2.7			29 459 338	25 004 544
Primes d'émission	2.7			502 286 988	475 090 437
Réserves Réglementées				0	
Report à nouveau	2.7			(405 671 887)	(386 610 674)
Résultat de l'exercice	2.7			(6 788 184)	(19 061 214)
TOTAL DES CAPITAUX PROPRES	**2.7**			**119 286 254**	**94 423 094**
Provisions pour risques	2.8			1 269 066	40 000
Provisions pour charges	2.8			394 764	456 251
PROVISIONS POUR RISQUES & CHARGES	2.8			**1 663 830**	**496 251**
Avances conditionnées				-	-
TOTAL AUTRES FONDS PROPRES				-	-
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit					0
Emprunts et dettes financières divers	2.9			8 424 664	14 587 832
Dettes fournisseurs & comptes rattachés	2.9			1 017 258	787 144
Dettes fiscales & sociales	2.9			1 187 309	1 846 377
Autres dettes	2.9			0	20 757
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés				0	
Produits constatés d'avance	2.11			0	4 274 008
TOTAL DES DETTES				**10 629 230**	**21 516 117**
Ecart de conversion Passif	2.10			**0**	**666 970**
TOTAL DU PASSIF				**131 579 314**	**117 102 432**

COMPTE DE RESULTAT	Notes	Export	Exercice 2017 [12 mois]	Exercice 2016 [12 mois]
Ventes de marchandises	2.14			
Production vendue (services)	2.14		15 352 442	1 512 319
CHIFFRE D'AFFAIRES	**2.14**		**15 352 442**	**1 512 319**
Subvention d'exploitation				
Redevances pour concessions de brevet				
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges	2.13		665 644	24 605 930
Autres produits - redevances pour concessions de brevet	2.14		346 992	432 405
PRODUITS D'EXPLOITATION			**16 365 078**	**26 550 654**
Achat de marchandises				
Autres achats et charges externes			(11 127 105)	(8 538 974)
Impôts, taxes et versements assimilés			(120 126)	(131 087)
Salaires et traitements			(2 030 263)	(3 433 268)
Charges sociales			(1 260 689)	(1 544 431)
Dotations aux amortissements sur immobilisations			(106 991)	(167 401)
Dotations aux provisions sur immobilisations			0	
Dotations aux provisions sur créances			(827 854)	(358 493)
Dotations aux provisions pour risques & charges			(6 000)	(54 437)
Autres charges	2.15		(13 576 043)	(337 437)
CHARGES D'EXPLOITATION			**(29 055 070)**	**(14 565 227)**
RESULTAT D'EXPLOITATION			**(12 689 992)**	**11 985 427**
Produits financiers de participations				855 973
Autres intérêts et produits assimilés	2.17		1 535 728	1 830 639
Reprises sur provisions et transferts de charges			0	
Différences positives de change	2.17		2 557	66 227
Produits nets sur cessions valeurs mobilières de placement	2.17		185 170	30 302
Dotations financières aux amortissements et provisions	2.17		(1 223 066)	0
Intérêts et charges assimilées	2.17		(37 220)	(25 087 409)
Différences négatives de change	2.17		(377 806)	(125 268)
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement	2.17		(37 307)	(485 440)
RESULTAT FINANCIER			**48 055**	**(22 914 975)**
RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS			**(12 641 937)**	**(10 929 616)**

COMPTE DE RESULTAT (suite)	Notes	Export	Exercice 2017 [12 mois]	Exercice 2016 [12 mois]
Produits exceptionnels sur opérations de Gestion	2.16		4 274 008	955 992
Produits exceptionnels sur opérations en Capital	2.16		1 650 000	9 785 571
Reprises sur provision et transfert de charges			0	
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	2.16		(485 493)	(339 531)
Charges exceptionnelles sur opérations en Capital	2.16		(140 691)	(18 916 414)
RESULTAT EXCEPTIONNEL			**5 297 824**	**(8 514 382)**
Impôt sur les bénéfices (crédit impôt recherche)			555 929	382 717
TOTAL DES PRODUITS			24 012 540	40 075 358
TOTAL DES CHARGES			(30 800 724)	(59 136 572)
PERTE			**(6 788 184)**	**(19 061 214)**

1. NATURE DE L'ACTIVITE ET PRINCIPES COMPTABLES

1.1. Nature de l'activité

Nicox S.A (« la Société ») est domiciliée en France. Le siège social de la Société est situé 2405 route des Dolines 06560 Valbonne. La Société est cotée sur Euronext Paris (COX.PA), a un centre de recherche en Italie et des activités de développement aux États-Unis.

Nicox est une société internationale de recherche et développement spécialisée en ophtalmologie utilisant des technologies scientifiques innovantes pour maintenir la vision et améliorer la santé oculaire. La stratégie de la Société est de maximiser le potentiel de sa technologie et de ses produits au travers de développements internes et de collaborations avec des sociétés pharmaceutiques de premier plan.

Le portefeuille de médicaments de Nicox est déjà à un stade de développement avancé et comporte un produit approuvé. Il inclut notamment la solution ophtalmique du latanoprostène bunod, 0,024% (VyzultaTM) pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Ce médicament a été développé en partenariat avec Bausch & Lomb, une filiale du groupe Valeant. Vyzulta TM a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) américaine le 2 novembre 2017. Le lancement commercial de ce médicament par Bausch & Lomb a eu lieu au cours du mois de décembre 2017.

La Société possède également un programme de développement, NCX 470, un nouvel analogue du bimatoprost donneur d'oxyde nitrique, qui est en préparation pour les études cliniques de phase 2, ainsi que des activités de recherche concernant les donneurs d'oxyde nitrique purs de nouvelle génération.

Le NCX 470 est un nouvel analogue du bimatoprost donneur d'oxyde nitrique. Le bimatoprost (commercialisé sous le nom Lumigan par Allergan, Inc.) est l'un des principaux médicaments de la classe des analogues de prostaglandines, la classe la plus couramment utilisée pour la réduction de la Pression Intra Oculaire (PIO). Le NCX 470 est conçu pour libérer à la fois du bimatoprost et de l'oxyde nitrique après utilisation dans l'œil, et dans des évaluations cliniques. La Société finalise actuellement le protocole d'une étude de première administration chez l'homme qui sera une étude de phase 2.

Le 9 aout 2016, Nicox a finalisé le transfert de ses filiales commerciales et de certains de ses actifs incorporels à une nouvelle société pharmaceutique pan-européenne (dénommée « VISUfarma ») créée par GHO Capital spécialisée dans l'ophtalmologie Cette transaction a valorisé les opérations européennes et internationales de la Société, son portefeuille de produits et ses programmes en développement à un stade avancé pour l'Europe, à un maximum de 26 millions d'euros. Nicox a transféré les droits afférents aux produits et aux marques (ou, le cas échéant, les accords correspondants) à VISUfarma, y compris les droits attachés à son portefeuille commercial de produits en ophtalmologie et les droits pour certains candidats au développement en Europe.

Le Conseil d'administration a arrêté les états financiers sociaux et consolidés du 31 décembre 2017, le 16 mars 2018.

1.2. Principes comptables

Les états financiers ont été établis en conformité avec le règlement de l'Autorité des Normes Comptables N° 2016-07 du 4 novembre 2016, modifiant le règlement No 2014-03 relatif au plan comptable général, qui a été homologué par arrêté du 26 décembre 2016.

Les conventions générales comptables ont été appliquées en conformité avec le Plan Comptable Général, dans le respect du principe de prudence, et suivant les hypothèses de base suivantes :

- Continuité de l'exploitation,
- Indépendance des exercices,
- Permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,

et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.
Seules sont exprimées les informations significatives. Sauf mention contraire les montants sont exprimés en Euros.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Les principales méthodes utilisées sont présentées ci-après.

La Société a préparé ses comptes sociaux conformément au principe de continuité d'exploitation et dispose d'une trésorerie suffisante à un horizon de douze mois suite à la levée de fonds d'un produit brut de € 26.25 million auprès d'une catégorie spécifique d'investisseurs réalisé en Août 2017.

Les comptes arrêtés au 31 décembre 2017 ne seront définitifs qu'après leur approbation par l'Assemblée générale des actionnaires.

Les principales méthodes utilisées sont les suivantes :

1.2.1 - Immobilisations incorporelles

Les immobilisations incorporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition, les frais d'acquisition sont inclus dans la valeur brute. Leur amortissement est calculé selon la méthode linéaire sur leur durée probable de vie économique, selon les modalités suivantes :

Frais de recherche et développement

Les frais de recherche sont intégralement comptabilisés en autres achats et charges externes de l'exercice au cours duquel ils ont été encourus. L'intégralité des frais de développement engagés par la Société est comptabilisée en charge, les critères d'activation n'étant remplis à ce jour par aucun des candidats-médicaments développés par la Société. En effet, en raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et de développement, les critères d'immobilisation ne sont pas réputés remplis avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments. Par conséquent, les frais de développement (principalement des coûts de sous-traitance d'études cliniques et de coûts de production de principe actif de candidats-médicaments) ont toujours été comptabilisés en charge sur la ligne « Autres achats et charges externes». A ce jour, la Société n'a jamais obtenu d'AMM sur l'un de ses produits développé exclusivement en interne.

Le médicament Vyzulta licencié auprès de son partenaire Bausch & Lomb a été approuvé par la FDA américaine en Novembre 2017, la Société n'était plus impliquée dans le développement de Vyzulta depuis l'octroi des droits mondiaux à son partenaire en 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, un portefeuille de brevets acquis au cours de l'exercice 2009 et intégralement déprécié au 31 décembre 2017.

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 immobilisations incorporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition. Leur amortissement est calculé selon la méthode linéaire sur leur durée probable de vie économique, selon les modalités suivantes :

Logiciels, concessions	3 à 5 ans

1.2.2 - Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition, les coûts d'acquisition sont donc inclus dans la valeur brute. 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 de dépôts et cautionnements divers, de titres de participation dans les filiales de la Société, ainsi que de deux créances sous forme d'obligations détenues auprès de la société VisuFarma.

Les titres de participation sont inscrits au bilan à leur coût d'acquisition hors frais 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 nécessitant l'utilisation d'hypothèses, d'estimations ou d'appréciations.. Une provision est constatée lorsque la valeur d'usage est inférieure au coût d'acquisition.

Au 31 décembre 2017, Nicox détient un prêt obligataire d'un montant de 15,3 millions d'euros suite à la transaction avec VISUfarma relative au transfert des activités commerciales européennes (cf. note 2.3).

Ce prêt sera remboursé au plus tôt entre le 1er janvier 2026 ou en cas de vente de la société. Ce prêt est donc à un horizon de temps moyen terme. A ce titre, la direction effectue des diligences permettant l'identification d'éventuels indices de pertes de valeur de ce prêt à la date de clôture. Compte tenu du fait que Visufarma est une société nouvellement créée, le groupe suit notamment la capacité de la société à atteindre les objectifs fixés dans le cadre du plan d'affaires en exerçant son jugement sur la performance de l'entreprise et sa capacité de financement.

La non-réalisation des objectifs fixés dans le cadre du plan d'affaires ou la survenance d'un événement remettant en question sa capacité de financement entrainerait la réalisation d'un test de dépréciation permettant de s'assurer de la recouvrabilité du prêt obligataire.

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 non recouvrement.

1.2.5 - Crédit d'impôt recherche

Le Crédit d'Impôt Recherche (CIR) est accordé aux entreprises par les autorités fiscales françaises dans le but de les encourager à mener des recherches techniques et scientifiques. Les entreprises qui sont en mesure de démontrer qu'elles engagent des dépenses de recherche répondant aux critères du CIR bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de leur impôt sur le revenu de l'exercice au cours duquel les dépenses ont été engagées, et pendant les trois exercices suivants. Si les impôts dus ne suffisent pas à couvrir le montant total du crédit d'impôt à la fin de la période de trois ans, la différence est remboursée à la Société en liquidités par les autorités fiscales françaises. La Société répond également à certains critères qui la font entrer dans la catégorie des petites et moyennes entreprises, ce qui lui permet de demander un paiement immédiat du CIR. Les dépenses prises en compte dans le calcul du CIR ne comprennent que les dépenses consacrées à la recherche.

Les dépenses de recherche et développement engagées par la Société Nicox S.A., ouvrent droit, sous certaines conditions, à un crédit d'impôt recherche égal à 30 % des dépenses de recherche éligibles engagées au cours de l'année. Le crédit d'impôt est imputable sur l'impôt sur les sociétés dû par l'entreprise au titre de l'année au cours de laquelle elle a engagé ses dépenses de recherche. Le crédit excédentaire non imputé constitue une créance sur l'Etat qui peut être utilisée pour le paiement de l'impôt dû au titre des trois années suivant celle au titre de laquelle elle est constatée. La fraction non utilisée à l'expiration de cette période est remboursée. Au cours du mois de décembre 2010 une disposition fiscale de la Loi de finance 2011 a été adoptée afin de permettre aux PME

de demander le remboursement anticipé du crédit d'impôt recherche l'année suivant la constatation de la créance lorsque le crédit d'impôt n'est pas utilisable pour le paiement de l'impôt sur les sociétés.

1.2.6 – Trésorerie et équivalents de trésorerie

Les dépôts liquides et à court terme figurants dans l'état de la situation financière regroupent les disponibilités en banque et en caisse, ainsi que les dépôts à court terme assortis d'une échéance inférieure à six mois, qui sont soumis à un risque de changement de valeur insignifiant.

Le contrat de liquidité qui avait été signé avec la société Guilbert Dupont en date du 7 avril 2015 a été résilié en mai 2017.

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 conformément aux règles comptables, 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.

Les hypothèses utilisées pour calculer ces engagements sont précisées dans le tableau ci-dessous :

	Au 31 décembre	
	2017	2016
Taux d'actualisation (1)	1.50 %	1.31%
Augmentations futures des salaires	2.50%	2,50%
Tables de mortalité	INSEE 2015	INSEE 2015

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

1.2.10 - Evénements postérieurs à la clôture

Les états financiers de la Société sont éventuellement ajustés pour refléter des mouvements ultérieurs relatifs à des conditions existantes à la date de clôture.

Ces ajustements ont lieu jusqu'à la date d'arrêté des comptes par le Conseil d'administration.

Les autres événements postérieurs à la date de clôture ne donnant pas lieu à des ajustements sont présentés dans les notes.

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 proviennent de concession de licence correspondant à un candidat médicament ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché. Les produits d'exploitation sont constitués (i) de paiements d'étape conditionnés à des échéances règlementaires et à des objectifs commerciaux (ii) de redevances sur les ventes de ce médicament. Les paiements d'étape sont comptabilisés dès la réalisation de la condition et les redevances sont reconnues dès la réalisation de la vente.

- Charges d'exploitation

La Société sous-traite 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.

Les redevances à verser à Pfizer par Nicox dans le cadre du contrat de rachat de droits du latanoprostène bunod (désormais Vyzulta) par Nicox en 2009 sont reconnues dès lors que les ventes sur lesquelles ces royalties sont calculées, sont réalisées par Bauch & Lomb, partenaire auprès duquel Vyzulta a été licencié en 2010.

2. COMPLEMENTS D'INFORMATION RELATIFS AU BILAN ET AU COMPTE DE RESULTAT

2.1 Immobilisations incorporelles et amortissements

Immobilisations incorporelles en Euros	31.12.16	Acquisitions	Cessions et mises au rebut	Autres	31.12.17
Frais d'établissement	58 278	-	-		58 278
Frais de recherche développement	50 000		-		50 000
Concessions, brevets, droits similaires et logiciels	2 320 966	8 540	100 000		2 229 506
Autres immobilisations incorporelles en cours	0	0	0	-	0
Total des immobilisations incorporelles	**2 429 244**	**8 540**	**100 000**	**-**	**2 337 784**

Amortissement et dépréciations des immobilisations incorporelles en Euros	31.12.16	Dotations	Cessions et mises au rebut	31.12.17
Frais d'établissement	58 278	-	-	58 278
Frais de recherche développement	25 425	10 000	-	35 425
Concessions, brevets, droits similaires et logiciels	278 141	36 982	100 000	215 123
Prov. pour dépréciation des brevets	2 000 000			2 000 000
Total amortissement des immobilisations incorporelles	**2 361 844**	**46 982**	**100 000**	**2 308 826**

2.2 Immobilisations corporelles et amortissements

Immobilisations corporelles en Euros	31.12.16	Acquisitions	Cessions et mises au rebut	Autres	31.12.17
Installations générales, agencements	209 857	14 660	-	-	224 517
Matériel de bureau, informatique, mobilier, véhicules	498 157	11 475	3 469	-	506 163
Autres immobilisations corporelles en cours	-	-	-	-	-
Total des immobilisations corporelles	**708 014**	**26 135**	**3 469**	**-**	**730 680**

Amortissement et dépréciations des immobilisations corporelles en Euros	31.12.16	Dotations	Cessions et mises au rebut	31.12.17
Amortissements Installations générales, agencements	138 324	38 263	-	176 587
Amortissement Matériel de bureau, informatique, mobilier	456 712	33 385	3 090	487 007
Total amortissement des immobilisations corporelles	**595 036**	**71 648**	**3 090**	**663 594**

2.3 Immobilisations financières

Les immobilisations financières sont composées de dépôts et cautionnements relatifs au bail des bureaux de la Société, de titres de participation de la Société Nicox dans ses filiales et de deux créances obligataires sur la Société VisuFarma dans le contexte du transfert des activités commerciales.

Immobilisations financières en Euros	31.12.16	Acquisitions	Cessions Diminutions	31.12.17
Dépôts & cautionnements	180 727	36	150 000	30 763
Autres participations acquisitions	54 707 091	1 916 148 (1)	923 436 (2)	55 699 803
Autres titres immobilisés				-
Autres immobilisations financières	13 336 512	2 923 559 (3)	928 863 (4)	15 331 209
Total des immobilisations financières	**68 224 330**	**4 839 743**	**2 002 299**	**71 061 775**

(1) Correspond au solde de prix versé aux anciens actionnaires de Nicox Ophthalmics (ex Aciex Therapeutics) et de nouveaux titres de participation dans VisuFarma pour 8 250€.

(2) Correspond à l'ajustement de la dette à l'égard des anciens actionnaires de Nicox Ophthalmics (ex Aciex Therapeutics).

(3) Comprend un nouveau prêt obligataire à l'égard de VisuFarma d'un montant de 1 641 750 € portant intérêts pour 41 043€ ainsi que les intérêts sur l'ancien prêt de 11 940 000 € pour 1 240 765€.

(4) Cession d'actions propres, contrat de liquidité résilié pour 928 863 €.

2.4 Echéance des créances à la clôture de l'exercice

Le tableau des créances est présenté ci-dessous avec mention des échéances :

Créances (montants en Euros)	Total	A moins d'un an	A plus d'un an
Avoir à recevoir	25 004	25004	-
Créances clients	44 487	44 487	-
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	0	0	-
Etat, taxe sur la valeur ajoutée	262 628	262 628	-
Etat, crédit d'impôt recherche et CICE	947 888 (2)	947 888	-
Créances sur filiale	20 684 303 (1)	-	20 684 303
Charges Constatées D'avances	687 054	687 054	
Différence de conversion actif	1 223 066	1 223 066	
Total créances	**23 874 430**	**3 190 126**	**20 684 303**

(1) Correspond aux comptes courant des filiales au 31/12/17, Nicox Research Institute (4 842 916€), Nicox Science Ireland (827 854€) et Nicox Ophthalmics (15 013 533€).

(2) Comprend le CIR 2016 (382 717€) non encaissé au 31/12/17, le CIR 2017 (555 929€) et le CICE 2017 (9 242€).

2.5 Disponibilités

Les disponibilités s'élèvent à 37 374 920 € au 31 décembre 2017 dont 15 005 837 € sont investies en compte à terme, convertibles en un montant connu de trésorerie et sans risque de changement de valeur, le capital étant garanti. L'échéance de ces placements est de six mois et la sensibilité au risque est nulle.

Au 31 décembre 2017, les intérêts courus s'élèvent à 7 820 € par contre il n'existe aucune plus-value latente nette non comptabilisée sur les valeurs mobilières de placement au 31 décembre 2017.

2.6 Charges constatées d'avance

Les charges constatées d'avance se répartissent selon le tableau suivant :

Charges constatées d'avance en Euros	Au 31 décembre 2017
Assurances	2 116
Déplacements, billets d'avions	3 642
Loyers	37 362
Maintenance	2 915
Honoraires Consultants	3 007
Documentation	21 952
Téléphonie	2 988
Conférences et congrès	2 250
Frais de développement (1)	610 823
Total charges constatées d'avance	**687 054**

(1) comprends deux versements effectués à la signature de contrats

2.7 Capitaux propres

2.7.1 - Généralités

Au 31 Décembre 2017 le capital social est composé de 29 459 338 actions ordinaires de 1€ de valeur nominale entièrement libérées.
Nicox ne détient pas de part de ce capital en propre.

Capital Autorisé

	Au 31 décembre	
	2017	**2016**
Le capital est constitué d'actions de valeurs nominales 1€	29 459 338	25 004 544

	En nombre d'actions	En €
Au 31 décembre 2016 (valeur nominale 1€)	25 004 544	25 004 544
Emission d'actions gratuites	356 897	356 897
Emission CVRs	597 897	597 897
Augmentation de capital par levée de fonds le 17 Août 2017	3 500 000	3 500 000
Au 31 décembre 2017, le capital est constitué de 29 459 338 actions de valeur nominale 1€	**29 459 338**	**29 459 338**

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 2016	**25 004 543**	**25 004 544**	**475 090 437**	**(405 671 887)**	**94 423 094**
Émission d'actions ordinaires par voie d'instruments de Capitaux Propres	3 500 000	3 500 000	27 196 550	-	30 696 550
Émission d'actions Gratuites & CVRs	954 795	954 795	-	-	954 795
Résultat de l'exercice	-	-	-	(6 788 185)	(6 788 185)
Au 31 Décembre 2017	**29 459 339**	**29 459 339**	**502 286 987**	**(412 460 072)**	**119 286 254**

2.7.2 - Options de souscription d'actions

La Société a mis en place un plan d'intéressement des salariés et des mandataires sociaux au capital prévoyant l'attribution d'options de souscription d'actions incessibles. Les options de souscription d'actions sont consenties au profit des bénéficiaires, à des dates différentes, par le Conseil d'administration sur autorisation de l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires du Groupe.

Le prix de souscription des options donnant droit à des actions est déterminé le jour où les options sont attribuées par le Conseil d'administration, étant précisé que ce prix ne peut être inférieur, tant pour la souscription d'actions nouvelles que pour l'achat d'actions existantes, au plus élevé des prix minimum déterminés par les dispositions légales en vigueur dans chaque pays, ceci pour tenir compte des différences pouvant exister entre les réglementations fiscales et sociales des pays auxquels ces bénéficiaires peuvent être rattachés.

Les options consenties peuvent, sans distinction entre les bénéficiaires et en l'absence d'une décision dérogatoire du Conseil d'administration, être levées par les bénéficiaires, soit partiellement, soit en totalité, après l'expiration d'un délai de trois années suivant la date de leur attribution si à cette date ils sont encore salariés ou mandataires sociaux 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 3 juin 2015, l'Assemblée Générale des actionnaires a approuvé un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du Groupe et a autorisé le Conseil d'administration à octroyer des options donnant droit de souscrire un nombre maximum de 600 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015), existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces options sera soumise, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction ou mandataire social, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des options. Les options attribuées sous cette autorisation doivent 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. En date du 31 décembre 2017, aucune option de souscription d'actions n'a été attribuée en vertu de ce plan.

Le 30 mai 2017, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée 36 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, 600,000 options de souscription ou

d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Il n'a pas été attribué d'options au cours de l'exercice 2017

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2017, les options en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Options en circulation au 31 décembre 2017

Date du Conseil d'Administration	Options attribuées	Nombre d'actions tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015	Point de départ de l'exercice des options	Date d'expiration	Prix de souscription par option en euros	Prix de souscription par option en euros tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015	Nombre d'options annulées ou expirées	Nombre d'options annulées ou expirées tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015	Options en circulation	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options(1) en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 17 juin 2009 :											
22/03/2012	360 600	72 120	22/03/2015	22/03/2018	2,25	11,25	227 600	47 480	133 000	133 000	26 600
02/04/2012	100 000	20 000	02/04/2015	02/04/2018	2,91	14,55	100 000	20 000			
Sous total	**460 600**	**92 120**					**327 600**	**67 480**	**133 000**	**133 000**	**26 600**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 27 juillet 2012 :											
13/09/2012	104 720	20 944	13/09/2016	13/09/2018	2,62	13,1	104 720	20 384			
24/10/2012	60 000	12 000	24/10/2016	24/10/2018	2,52	12,6	60 000	12 000			
19/12/2012	35 000	7 000	19/12/2016	19/12/2018	2,31	11,55	-	0	35 000	35 000	7 000
19/02/2013	148 200	29 640	20/02/2017	20/02/2019	3,36	16,8	100 600	18 720	47 600	47 600	9 520
09/04/2013	30 000	6 000	09/04/2017	09/04/2019	3,01	15,05	30 000	6 000			
20/08/2013	110 200	22 040	20/08/2017	20/08/2019	2,48	12,4	75 000	15 000	35 200	35 200	7 040
11/11/2013	235 600	47 120	11/11/2017	11/11/2019	2,56	12,8	183 200	36 640	52 400	52 400	10 480
06/03/2014	440 917	88 183	06/03/2018	06/03/2020	2,6	13	153 517	30 703	287 400	287 400	57 480
22/05/2014	132 104	26 421	22/05/2018	22/05/2020	2,35	11,75	9 004	1 801	123 100	123 100	24 620
30/07/2014	54 003	10 801	30/07/2018	30/07/2020	2,15	10,75	12 003	2 401	42 000	42 000	8 400
Sous total	**1 350 744**	**270 149**					**728 044**	**143 649**	**622 700**	**622 700**	**124 540**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 octobre 2014 :											
30/01/2015	200 000	40 000	30/01/2019	30/01/2021	1,87	9,35			200 000	200 000	40 000
Sous total	**200 000**	**40 000**							**200 000**	**200 000**	**40 000**
Total	**2 011 344**						**1 055 644**	**211 129**	**955 700**	**955 700**	**191 140**

(1) Regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015

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

	Au 31 décembre 2017		
	Nombre d'options	**Nombre d'actions (1)**	**Moyenne pondérée des prix d'exercice des options en euros**
Options en circulation en début de période	968 200	193 640	11,87
Attribuées pendant la période	-	-	-
Annulées	(12 500)	(2 500)	14,77
En circulation à la fin de la période	**955 700**	**191 140**	**11,83**

(1) En tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

La durée de vie contractuelle résiduelle moyenne pondérée pour les options en circulation est de 2 ans et 2 mois au 31 décembre 2017 (2016 : 2 ans et 5 mois).

2.7.3 - Bons de souscription d'actions

Le 27 juillet 2012, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 20 000 par émission à titre gratuit de 100 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un maximum de 20 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015) au bénéfice de cinq membres du Conseil d'administration. Ces bons devaient être émis dans un délai maximum d'un an à compter de la date de l'assemblée et exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons est soumis à des conditions de performance consistant en la réalisation, à hauteur de 70 % au moins, et sur une période d'au moins deux années civiles, des objectifs annuels de la Société tels que fixés par le Conseil d'administration.

Le 22 octobre 2014, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 28 000 par émission à titre gratuit de 140 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un maximum de 28 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015) au bénéfice de cinq membres du Conseil d'administration. Ces bons doivent être émis dans un délai maximum d'un an à compter de la date de l'assemblée et exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons est soumis à des conditions de performance consistant en la réalisation, à hauteur de 70 % au moins sur une période d'une année civile, des objectifs annuels de la Société tels que fixés par le Conseil d'administration.

Le 3 juin 2015, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 40 000 par émission à titre gratuit de 200 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un maximum de 40 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015) au bénéfice de cinq membres du Conseil d'administration. Ces bons devront être émis dans un délai maximum d'un an à compter de la date de l'assemblée et exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons est soumis à des conditions de performance qui seront fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits.

Le 30 mai 2017, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 144 000 par émission à titre gratuit de 144 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un droit à un maximum de 144 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice de six membres du Conseil d'administration. Ces bons ont été émis par le Conseil d'administration le 8 juin 2017 et devront exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en décembre 2017.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2017, les bons de souscription d'actions (BSA) en circulation :

	Plan n°4	Plan n°5	Plan n°6	Plan n°7
Date d'assemblée	Juillet 2012	Octobre 2014	Juin 2015	Mai 2017
Date du Conseil d'administration	13 septembre 2012	30 octobre 2014	13 octobre 2015	8 juin 2017
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	20 000[(1)]	28 000[(1)]	40 000[(1)]	144 000
Point de départ d'exercice des bons	(2)	(3)	(4)	(5)
Date d'expiration	12 septembre 2017	29 octobre 2019	12 octobre 2020	7 juin 2022
Prix de souscription d'une action sur exercice d'un bon (€)	2,66[(1)]	2,19[(1)]	1,73[(1)]	11,88
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	(2)	(3)	(4)	(5)
Nombre d'actions souscrites au 31 décembre 2017	-	-	-	-
Nombre cumulé de bons de souscription d'actions annulées ou caduques	100 000	-	-	-
Bons de souscription d'actions restants en fin d'exercice	-	140 000	200 000	144 000

(1) Les chiffres correspondant à un nombre d'actions tiennent compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015. Le nombre de bons de souscription d'action correspond au nombre de droits attribués par le Conseil d'administration, de sorte que 5 bons de souscription d'actions seront requis pour souscrire une action nouvelle.

(2) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2013, que les objectifs Société 2012 et 2013 aient été atteints pour au moins 70%, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(3) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté que les objectifs Société pour 2014 aient été atteints pour au moins 70%, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(4) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation, à fin juin 2016, de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(5) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

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

	Au 31 décembre 2017		
	Nombre d'options	**Nombre d'action**	**Moyenne pondérée des prix d'exercice des options en euros**
Bons de souscription d'actions en circulation en début de période	440 000	88 000	10,44
Attribués pendant la période	144 000	144 000	11.88
Annulées ou caduques pendant la période	**(100 000)**	**(20 000)**	**13.30**
En circulation à la fin de la période	**484 000**	**212 000**	**10,28**
Exerçables à la fin de la période	**484 000**	**212 000**	**10,28**

2.7.4 - Actions gratuites

Le 13 octobre 2015, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 600 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015) existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. L'acquisition des actions gratuites attribuées le 13 octobre 2015 en vertu du plan autorisé le 13 octobre 2015 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation, de certains objectifs stratégiques non divulgués. En septembre 2016, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs stratégiques non divulgués avaient été intégralement remplis. Cette autorisation a été privée d'effet par l'Assemblée générale des Actionnaires du 30 Mai 2017.

Le 30 mai 2017, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 36 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 600,000 actions ordinaires existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. L'acquisition des actions gratuites attribuées en vertu du plan autorisé le 30 Mai 2017 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Group à hauteur au moins de 70% de réalisation. En Décembre 2017, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient étés remplis à hauteur de 80%.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2017, les actions gratuites en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Actions gratuites en circulation en 31 décembre 2017

Date du Conseil d'Administration	Catégorie	Actions attribuées	Date d'acquisition des actions	Nombre d'actions annulées ou expirées	Actions acquises	Total à émettre	Total à émettre en tenant compte du regroupement d'action intervenu le 3 décembre 2015 (1)
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 27 juillet 2012 :							
13 09 2012	A	212 180	13 09 2015	105 480	106 700		
13/09/2012	**B**	**245 970**	**13/09/2016**	**38 300**	**207 670**		
19 02 2013	A	207 500	19 02 2016	60 800	146 700		
19/02/2013	**B**	**212 400**	**19/02/2017**	**5 400**	**207 000**		
06 03 2014	A	201 690	06 03 2017	76 520	125 170		
06/03/2014	**B**	**302 720**	**06/03/2018**	**56 780**	**0**	**245 940**	**49 188**
22 05 2014	A	2 520	22 05 2017		2 520		
22/05/2014	**B**	**38 520**	**22/05/2018**	**3 600**	**0**	**34 920**	**6 984**
30 07 2014	B	21 600	30 07 2018	4 800	0	16 800	3 360
Sous-total		**1 444 900**		**351 680**	**795 560**	**297 660**	**59 532**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 octobre 2014 :							
30 01 2015	A	285 502	30 01 2019	52 002		233 500	46 700
30/01/2015	**B**	**626 504**	**30/01/2019**	**168 504**		**458 000**	**91 600**
08 05 2015	B	5 000	08 05 2019			5 000	1 000
Sous-total		**917 006**		**220 506**		**696 500**	**139 300**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 13 octobre 2015 :							
13 10 2015	C	1 486 000	13 10 2017	36 000	1 450 000		
14/04/2016	**C**	**35 000**	**14/04/2018**	**8 700**		**26 300**	**26 300**
21 09 2016	C	125 850	21 09 2018	2 400		123 450	123 450
06/12/2016	**C**	**3 600**	**06/12/2018**			**3 600**	**3 600**
06 02 2017	C	102 600	06 02 2019	4 000		98 600	98 600
Sous-total		**1 753 050**		**51 100**	**1 450 000**	**251 950**	**251 950**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 30 mai 2017							
07 09 2017	C	4 800	07 09 2019	0		4 800	4 800
Sous-total		**4 800**				**4 800**	**4 800**
Total		**4 119 756**		**623 286**	**2 245 560**	**1 250 910**	**455 582**

S'agissant des attributions antérieures au mois d'octobre 2015, le Conseil d'administration avait distingué deux catégories de bénéficiaires en fonction de leur pays de résidence afin de tenir compte de différences de régime fiscal et social. Les actions désignées sous la catégorie « A » sont soumises à une période d'acquisition fixée à trois ans, suivie d'une période de conservation de deux ans. Les actions désignées sous la catégorie « B » sont soumises à une période d'acquisition fixée à quatre ans, sans période de conservation. En octobre 2015, le Conseil d'administration a décidé de ne plus faire de distinction entre les bénéficiaires. Les actions désignées sous la catégorie « C » sont soumises à une période d'acquisition de deux ans, sans période de conservation.

(1) Regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015

2.8 Provisions pour risques et charges

Le tableau des provisions inscrites au bilan est présenté ci-dessous :

Provisions inscrites au bilan en Euros	31.12.2016	Dotations	Reprises sur Provisions	31.12.17
Provision pour dettes et créances	40 000	(1) 1 229 066	0	1 269 066
Provision pour Indemnité de Fin de Carrière (IFC)	456 251	0	61 487	394 764
Total des provisions pour risques et charges	**496 251**	**1 229 066**	**61 487**	**1 663 830**
Provision sur comptes courants filiales	583 597	827 854	583 597	(2) 827 854
Total des provisions inscrites au bilan	**1 079 848**	**2 056 920**	**645 084**	**2 491 684**

(1) Ce montant est principalement constitué de l'écart de conversion du compte courant USD de Nicox Ophthalmics au taux de clôture EUR/USD du 31/12/2017.
(2) Correspond à la provision pour dépréciation du compte courant Nicox Science Ireland à 100%.

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 Euros	Total	A moins d'un an	Entre 1 et 5 ans	A + de 5 ans
Fournisseurs & comptes rattachés	1 017 258	1 017 258		
Dettes envers le personnel	503 026	503 026		
Organismes sociaux	405 164	405 164		
Etat : Impôts et taxes à payer	279 118	279 118		
Dettes filiales et comptes courants d'actionnaires	8 424 664		8 424 664	
Total des dettes	**10 629 230**	**2 204 566**	**8 424 664**	

Le tableau relatif au poste « factures non parvenues » est présenté ci-dessous :

Fournisseurs factures non parvenues	Montants en Euros
Honoraires consultants	132 629
Honoraires juridiques, comptables…	169 364
Frais généraux	8 508
Frais de déplacement, réception	7 409
Frais de développement	180 993
Total Fournisseurs factures non parvenues	**498 903**

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	Montants en Euros
Personnel, dettes provisionnées pour congés payés et primes à payer	503 027
Charges sociales provisionnées	220 493
Charges sociales à payer	57 097
Etat & autres charges à payer	278 520
Total des charges fiscales et sociales à payer	**1 059 137**

2.10 Ecarts de conversion

Suite à la réévaluation au cours de clôture de dettes et créances en devises, la Société n'a pas comptabilisé au 31 décembre 2017 d'écarts de conversion passif.

L'écart de conversion actif d'un montant de 1 223 066€ correspond à la réévaluation du compte courant de la filiale américaine Nicox Ophthalmics Inc.

2.11 Produits constatés d'avance

Il n'y a plus de produits constatés d'avance au 31 décembre 2017. Les produits constatés d'avance du 31 décembre 2016 pour 4 274 008 concernaient exclusivement les versements effectués par VISUfarma à Nicox à l'occasion du transfert des activités commerciales européennes et destinés à couvrir les charges futures de développement des produits Azasite et NCX4240, développements opérés par la Société pour le compte de VISUfarma. Ils ont été intégralement annulés en 2017 et reconnus en produits exceptionnels, la Société n'étant plus impliquée dans le développement de ces médicaments à la demande de VISUfarma.

2.12 Frais de Recherche & Développement

Les charges d'exploitation de la Société comprennent les frais de Recherche & Développement pour un montant de 2 483 080 € au 31 Décembre 2017 contre 482 748 € au 31 Décembre 2016.

Au 31 décembre 2017, les frais de recherche et de développement correspondaient principalement à des dépenses liées aux activités de recherche de la filiale italienne.

2.13 Reprises sur provisions et transferts de charges

Les reprises de provisions et transferts de charges s'élèvent à 665 644€ et sont constitués de :
- la reprise de provision au 31/12/16 du compte courant Nicox Science Ireland pour 583 597€
- de la reprise de provision de l'indemnité de fin de carrière pour un montant de 61 487€
- et divers transfert de charges pour un montant de 20 560€.

2.14 Chiffre d'affaires et redevances pour concessions de brevet

Chiffre d'affaires

Au 31 décembre 2017 le chiffre d'affaires se décompose comme suit :

Chiffre d'affaires en Euros	
Refacturation aux filiales de la Société	159 203
Paiement d'étape suite à l'approbation par la FDA de Vyzulta (1)	15 106 471
Autres produits annexes	86 768
Total	**15 352 442**

(1) Le chiffre d'affaires reconnu au cours de l'exercice provient exclusivement de l'accord de licence conclu avec le partenaire Bausch & Lomb pour le produit VIZULTA™. Celui-ci est constitué d'un paiement d'étape conditionné à l'approbation de VIZULTA™, et des premières redevances sur vente suite au lancement commercial du produit aux Etats-Unis à la fin de l'année 2017.

Autres produits

Au 31 décembre 2017, les autres produits se décomposent comme suit :

Autres produits	Montants en Euros
Gains change sur opérations d'exploitation	291 791
Divers produits	55 201
Total	346 992

2.15 Autres charges

Les autres charges sont essentiellement constituées de paiements de redevances à PFIZER, lesquels sont dépendant du chiffre d'affaires reconnu avec Bausch & Lomb en 2017. Ces versements rémunèrent le rachat des droits du latanoprostene bunod auprès de Pfizer en 2009 sous forme d'un pourcentage des redevances sur ventes versées par Bausch & Lomb et d'une partie du paiement d'étape reçu au moment de l'approbation du produit par la FDA.

2.16 Charges et produits exceptionnels

Au 31 décembre 2017, les charges exceptionnelles de Nicox S.A. s'analysent comme suit :

Charges Exceptionnelles	**Montants en Euros**
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	485 493
Charges exceptionnelles sur opérations en capital	12 017
Autres charges exceptionnelles	128 674
Total des charges exceptionnelles	**626 184**

Les charges exceptionnelles se décomposent de la façon suivante:

- ✓ les charges exceptionnelles sur opérations en capital correspondent à la sortie d'immobilisations corporelles cédées ainsi qu'une régularisation de dotations aux amortissements.
- ✓ les autres charges exceptionnelles correspondent à l'annulation d'un produit à recevoir devenu sans objet 128 674€.

Produits exceptionnels	Montants en Euros
Autres produits exceptionnels *	1 650 000
Transfert de charges **	4 274 008
Total des produits exceptionnels	**5 924 008**

*Correspond à un complément de prix reçu de VisuFarma

**En Septembre 2017, Nicox SA et Visufarma ont amendé certaines dispositions de leur accord relatif au transfert des opérations commerciales européennes et internationales de Nicox à Visufarma réalisé en Août 2016. Par la suite Nicox et Visufarma sont convenus que Nicox ne sera plus responsable de la réalisation du développement et de l'approbation règlementaire de NCX 4240 en Europe. Cet amendement s'est traduit par un produit exceptionnel de plus de € 4 millions d'euros.

2.17 Charges et produits financiers

Au 31 décembre 2017, les charges et produits financiers de Nicox S.A. s'analysent comme suit :

- **Charges financières**

Charges financières	Montants en Euros
Différences négatives de change (1)	377 806
Charges nettes sur Cessions de VMP	37 307
Autres charges financières	37 220
Total des charges financières	**452 333**

(1) Incluant les réévaluations des comptes bancaires en USD pour 301 553 €

- **Produits financiers**

Produits financiers	Montants en Euros
Produits Financiers de placements	0
Produit financier sur prêt (1)	1 281 809
Autres intérêts et produits assimilés (2)	253 919
Reprises sur provisions et transferts de charges	0
Produits nets sur cession de VMP	185 170
Différences positives de change	2 557
Total des produits financiers	**1 723 454**

(1) Les produits financiers sur prêt correspondent aux intérêts sur le prêt obligataire sur VisuFarma.

(2) Les autres intérêts et produits assimilés incluent la refacturation d'intérêts sur comptes courants aux filiales pour un montant de 228 508 € ainsi que des produits financiers sur des comptes à terme pour 25 411 €.

2.18 Autres engagements financiers

Engagement donnés

A la connaissance de la Société, les engagements présentés décrits dans les paragraphes suivants, représentent l'intégralité des engagements hors bilan significatifs de la Société, ou qui pourraient le devenir dans le futur. Une synthèse de ces derniers est présentée dans les tableaux ci-après :

Obligations contractuelles	Total	Paiements dus par période		
		A moins d'un an	De un à cinq ans	A plus de cinq ans
Contrats de location locaux	106 535	106 535	0	-
Contrats de location véhicules	50 139	26 483	23 656	-
Engagements dans la Recherche et Développement	2 258 257	2 258 257	-	-
Accords de licences	12 507 296	0	12 507 296	-
Engagements de dettes financières	16 676 395	0	16 676 395	-
Total	**31 598 622**	**2 391 275**	**29 207 347**	

Suite à la signature de l'accord sur transfert des activités commerciales de certaines filiales de la Société à VISUfarma et Iris TopCo limited, Nicox SA bénéficie d'engagements de remboursements de frais et de compléments de prix à recevoir de la part de son partenaire tel que décrit ci-dessous :

L'accord avec VISUfarma prévoit un complément de prix à recevoir pour un montant maximum de 5 millions d'euros dont 1.6 million ont été réglés en 2017. Le complément de prix restant est divisé en deux paiements d'étapes indexés sur des objectifs commerciaux. Au 31 décembre 2017, la Société a valorisé à zéro les éventuels compléments de prix à recevoir.

Accords de licences

Bausch & Lomb

En mars 2010, la Société a signé un accord de licence avec Bausch + Lomb (société du groupe Valeant), leader de la santé oculaire, lui allouant les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation de LATANAPROSTENE BUNOD (solution ophtalmique de latanoprostène bunod à 0,024 %). Selon les termes de l'accord, Bausch + Lomb a versé un paiement initial de licence de $ 10 millions à la Société à la signature de l'accord, suivi d'un paiement d'étape additionnel de $ 10 millions en avril 2012 suite à la décision de poursuivre le développement de LATANAPROSTENE BUNOD après la finalisation de l'étude de phase 2b achevée fin 2011. La Société a reçu en 2017 un paiement d'étape de $17.5 suite à l'enregistrement de VYZULTA par la FDA le 2 novembre 2017.

La Société pourrait également recevoir dans le futur, des paiements potentiels supplémentaires pouvant atteindre un total maximum de $ 145 millions, conditionnés à la réalisation d'étapes réglementaires et commerciales, résultant en des paiements d'étapes nets pour la Société pouvant atteindre un total maximum de $ 117,5 millions après déduction des paiements dus à Pfizer dans le cadre de l'accord conclu en 2009. La Société

devrait également recevoir d'éventuelles redevances nettes sur les ventes pouvant aller de 6 à 11 % après déduction des paiements dus à Pfizer.

Cet accord restera en vigueur jusqu'à l'expiration des obligations de paiement de redevances de Bausch + Lomb, à moins d'une résiliation anticipée par la Société ou Bausch + Lomb, conformément à la clause de résiliation anticipée prévue au contrat. La Société pourrait résilier cet accord pays par pays si Bausch + Lomb ne met pas en œuvre tous les efforts commerciaux raisonnables pour développer et commercialiser les produits sous licence dans le cadre de cet accord. Il pourrait également mettre fin à la totalité de cet accord si Bausch + Lomb conteste ou incite un tiers à contester la validité ou la propriété de ses brevets sous licence ou encore omet ou se trouve dans l'incapacité de remplir ses obligations de paiement dans le cadre de cet accord. En cas de résiliation, les licences que la Société a octroyées à Bausch + Lomb seraient résiliées et toute sous-licence octroyée par Bausch + Lomb serait soit attribuée à la Société soit résiliée.

Pfizer

En août 2009, la Société a conclu un contrat avec Pfizer mettant fin à leurs précédents accords de collaboration d'août 2004 et de mars 2006. Selon les termes de ce contrat, la Société a recouvré l'ensemble des droits de développement et de commercialisation du latanoprostène bunod (désormais connu sous le nom de marque VYZULTA) notamment le droit de sous-licencier, ainsi que la totalité des données et des informations de développement. Ce médicament est actuellement licencié à Bausch + Lomb (voir ci-dessus) et commercialisé depuis décembre 2017. Par ailleurs, la Société peut également accéder à certaines informations de développement du Xalatan (latanoprost) appartenant à Pfizer, notamment les dossiers réglementaires du Xalatan. En contrepartie, la Société s'est engagée à verser à Pfizer deux paiements d'étape de $15 millions chacun. Le premier paiement, qui était lié à l'approbation aux États-Unis de VYZULTA a été payé en décembre 2017. Le second est lié à la réalisation de niveaux de ventes prédéfinis. La Société est également redevable de redevances sur les ventes futures. La Société a également recouvré les droits d'un certain nombre de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique, au stade de recherche, pour le traitement de la rétinopathie diabétique et du glaucome.

Fera Pharmaceutical

En novembre 2015, la Société a signé un contrat de licence exclusif avec Fera Pharmaceuticals, société pharmaceutique spécialisée à capitaux privés, pour le développement et la commercialisation du naproxcinod aux Etats-Unis. L'accord prévoit que Fera se concentrera dans un premier temps sur le traitement des signes et symptômes de l'arthrose, puis consultera la FDA américaine (*Food and Drug Administration*) au sujet des travaux cliniques supplémentaires requis avant de soumettre un dossier de *New Drug Application* (NDA) pour la naproxcinod. Fera Pharmaceuticals prendra en charge l'ensemble des activités et des coûts de développement clinique, de fabrication et de commercialisation.

Selon les termes du contrat, la Société pourrait toucher jusqu'à 35 millions de dollars sous formes de paiements liés à des étapes commerciales, plus 7% de redevances sur les futures ventes du naproxcinod aux Etats-Unis.

A noter que Fera Pharmaceuticals pourrait recevoir des redevances d'un montant non divulgué dans le cas où le naproxcinod serait approuvé et commercialisé en utilisant des données générées par Fera Pharmaceuticals, quels que soient l'indication thérapeutique et le territoire (hors Etats-Unis).

Ora

La filiale américaine, Nicox Ophthlamics Inc., détenue à 100% par Nicox SA, a signé le 29 janvier 2016 un accord de licence avec Ora Inc., leader mondial de la recherche clinique et du développement de produits ophtalmiques. Cet accord accorde à Ora l'exclusivité mondiale des droits sur le développement et la commercialisation de l'AC-120 de la Société, un candidat-médicament innovant contre le gonflement palpébral matinal. Selon les termes du contrat de licence exclusif, Ora prendra en charge toutes les activités de développement et financera ce programme au travers de sa branche d'investissement. Ora entend ainsi poursuivre le développement clinique de l'AC-120 avant d'octroyer une sous-licence de commercialisation à un tiers. En cas

d'approbation de l'AC-120 par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine, la Société recevrait un paiement d'étape de 10 millions de dollars, et un pourcentage sur l'ensemble des revenus que pourrait percevoir Ora dans le cadre d'un accord de sous-licence.

Garanties

Le 2 septembre 2014 une garantie à première demande d'un montant de 150 000 € a été signée par Nicox SA pour le compte de Nicox Pharma, en faveur de TEMSYS-ALD AUTOMOTIVE, dans le cadre de contrats de location de véhicules automobiles en longue durée avec prestation de services associés.

La Société a récupéré cette garantie au cours du 2ème trimestre 2017 suite à la cession des activités commerciales.

Passifs éventuels

En dehors des litiges liés aux activités courantes de la Société, et dont il est permis de penser qu'ils sont d'ores et déjà convenablement provisionnés ou qu'il est peu probable qu'ils engendrent un coût significatif pour la Société, les éléments suivants doivent être signalés.

Depuis juin 2005, la Société a mis en place de nouvelles dispositions prévoyant qu'en cas de cession de l'ensemble des actions de la Société à un actionnaire ou d'un changement de contrôle la Société se traduisant par un actionnaire détenant plus de 50 % du capital de la Société 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 un an 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 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 3 077 511 € sur la base des salaires nets des bénéficiaires perçus au cours des douze derniers mois.

En outre, en cas de rupture de son contrat de travail à l'initiative la Société, chaque bénéficiaire de ces dispositions, à l'exclusion du PDG, recevra une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre six mois et dix-huit mois de salaire. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, la Société devrait verser une indemnité d'un montant total de 1 186 713€ sur la base des salaires nets des bénéficiaires perçus au cours des douze derniers mois. 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 2017.

En juin 2017, la Société a pris un engagement vis à vis du PDG, lequel prévoit qu'en cas de révocation de ses fonctions, le PDG, sauf cas de révocation pour faute grave, aurait droit à une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le Conseil de la réalisation, au moment de cette révocation, du critère de performance suivant :

- qu'au moins un produit approuvé génère, directement ou indirectement, des revenus pour une entité du Groupe.

Dans le cas où ce critère ne serait pas 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.
L'indemnité ne pourra être versée qu'une seule fois. Dans l'éventualité où ce mandataire social serait révoqué en 2017, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant de € 1 448 187 €.

2.19 Rémunération des dirigeants et des mandataires sociaux

Le montant global des rémunérations comptabilisées au 31 Décembre 2017 pour les six Administrateurs, est récapitulé dans le tableau ci-dessous :

	2017	2016
	(en milliers d'Euros)	
Avantages à court terme	777	932
Avantages postérieurs à l'emploi	54	53
Total	**985**	**985**

Au 31 décembre 2017, 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 ou de souscription par bon en €	Nombre de BSA d'options ou d'actions gratuites	Nombre d'actions à émettre	Date d'expiration
Actions gratuites	-	830 000	214 000	-
Options de souscription d'actions	1.87	200 000	40 000	30/01/21
Bons de souscription d'actions	8.65	200 000	40 000	12/10/20
Bons de souscription d'actions	10.95	140 000	28 000	19/10/19
Bons de souscription d'actions	11.88	144 000	144 000	07/06/22

2.20 Honoraires des Commissaires aux comptes et des membres de leur réseau

L'Emetteur s'entend comme étant la société mère, Nicox S.A.

	Ernst & Young Audit				Novances			
	Montant (HT)		en %		Montant (HT)		en %	
	2016	2017	2016	2017	2016	2017	2017	2016
Audit								
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés								
• Emetteur	182 784	125 000	62.19%	25.11%	37 653	18 735	100 %	100 %
Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes								
• Emetteur	111 135	372 863	37.81 %	74.89%				
Sous-total	***293 919***	***497 863***	***100 %***	***100 %***	***37 653***	***18 735***	***100 %***	***100 %***
Autres prestations rendues par les réseaux								
• Fiscal	6 737	6 225	100.00%	100.00%	-	-	-	-
• Autres (à préciser si > 10% des honoraires d'audit)		-			-	-	-	-
Sous total	***6 737***	***6 225***	***100.00%***	***100.00%***	-	-	-	-
TOTAL	**300 656**	**504 088**			**37 653**	**18 735**		

2.21 Effectif

A la clôture de l'exercice, la Société emploie 17 personnes

Sur les 17 personnes salariées de la Société :

- 16 sont en CDI et 1 en CDD
- 9 travaillent dans les services Administration & Corporate et 8 dans les autres services

2.22 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 au 31 décembre 2017 : 555 929 €
- Déficits ordinaires indéfiniment reportables : 440 361 947 €

2.23 Filiales et participation

Filiales et participations détenues au 31 décembre 2017

A la clôture de l'exercice Nicox SA détient des participations dans 4 sociétés :

- Nicox Research Institute, société à responsabilité limitée de droit italien créée en octobre 1999 et détenue à 100% par Nicox S.A.
- Nicox Ophtalmics Inc, société américaine acquise le 22 octobre 2014 détenue à 100% par Nicox SA
- Nicox Science Ireland Limited créée le 3 juillet 2014 et détenue à 100% par Nicox SA
- Iris TopCo limited crée le 9 juin 2016 et détenue à 15.07% par Nicox SA

Tableau des filiales et participations :

En Euros	Nicox Research Institute	Nicox Ophthalmics Inc.	Nicox Science Ireland	Iris TopCo
Capital Social	100 000	886	1	
Capitaux propres autres que le capital (avant affectation du résultat)	(3 182 028)	(13 151 579)	-	
Quote-part de capital détenue	100%	100%	100%	15.07%
Valeur comptable des titres détenus brute	1 009 760	54 621 792	1	68 250
Prêts et avances consentis par la Société et non encore remboursés	0	15 013 533	827 854	15 331 209
Valeur comptable nette des prêts et avances	0	15 013 533	-	15 331 209
Cautions et avals donnés par la Société		-	-	
Chiffre d'affaires hors taxes du dernier exercice clos au 31 décembre 2017	2 448 580	-	-	
Résultat (bénéfice ou perte du dernier exercice clos au 31 décembre 2017)	77 185	(3 300 076)	-	
Dividendes encaissés par la Société au cours de l'exercice	-	-	-	

2.24 Relations avec les parties liées

Engagement du Conseil d'administration du 8 juin 2017 au bénéfice du Président Directeur Général portant sur des indemnités dues ou susceptibles d'être dues à raison de la cessation de ses fonctions remplaçant un précédent engagement du 11 juin 2011.
Cet engagement prévoit qu'en cas de révocation de Michele Garufi de ses fonctions de Directeur Général ou de Président du Conseil d'administration, sauf le cas de révocation pour faute grave, il aurait droit à une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le Conseil de la réalisation, au moment de cette révocation, du critère de performance suivant :

- Qu'au moins un produit approuvé génère, directement ou indirectement, des revenus pour une entité du Groupe.

Dans le cas où ce critère ne serait pas 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.
L'indemnité ne pourra être versée qu'une seule fois.
Cet engagement a été notifié aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée du 14 juin 2017 et sera soumis à l'approbation de la prochaine assemblée générale ordinaire.

2.25 Comptes consolidés

Des comptes consolidés ont été préparés par Nicox S.A. au 31 décembre 2017. Les comptes consolidés du Groupe comprennent en intégration globale les comptes de Nicox S.A et de ses filiales détenues à 100%, Nicox Research Institute, Nicox Ophthalmics Inc et Nicox Science Ireland. Les soldes et opérations réciproques entre les sociétés du Groupe ont été éliminés. Les comptes de toutes les filiales sont clôturés au 31 décembre.

2.26 Evènements postérieurs à la clôture

Le 14 mars, Nicox a annoncé la signature d'un amendement à son accord de licence mondial avec Bausch +Lomb portant sur VYZULTATM commercialisé aux Etats-Unis depuis décembre 2017. Selon les termes de l'accord initial signé en 2010, Bausch + Lomb aurait payé à Nicox des redevances entre 10% et 15% sur les ventes mondiales nettes de VYZULTATM en trois seuils de redevances déclenchés par des montants de ventes annuelles, prédéfinies et croissantes. Dans le cadre d'un accord transactionnel réglant définitivement certains points allégués entre les parties, l'amendement prévoit qu'à compter du 1er janvier 2019, les redevances dues à Nicox en vertu de l'accord initial seront augmentées de 1% pour les ventes nettes excédant 300 millions de dollars par an. Les redevances s'échelonnent désormais de 10% à 16%, en quatre seuils, le seuil maximum pouvant être atteint si le montant des ventes mondiales nettes excède 500 millions de dollars par an. En tenant compte des redevances dues par Nicox à Pfizer, le montant net des redevances revenant à Nicox s'échelonnera de 6% à 12% contre 6% à 11% initialement. De plus, le montant des paiements d'étape potentiels dus à Nicox par Bausch + Lomb a été augmenté de 20 millions de dollars, répartis entre les trois paiements d'étape existants correspondant à des montants croissants de ventes nettes. Le premier montant additionnel sera ajouté au paiement d'étape qui serait dû à l'atteinte d'un montant annuel de ventes nettes de 300 millions de dollars et le dernier montant sera ajouté au paiement d'étape qui serait dû à l'atteinte d'un montant de ventes nettes de 700 millions de dollars. En conséquence, le montant total des paiements d'étape potentiels dus à Nicox a été augmenté, passant de 145 millions de dollars à 165 millions de dollars, Le prochain paiement d'étape dû par Bausch + Lomb, à l'atteinte de ventes nettes pour VYZULTATM de 100 millions de dollars, demeure d'un montant de 20 millions de dollars, comme prévu initialement, dont 15 millions de dollars dus à Pfizer. VYZULTATM est commercialisé aux Etats-Unis par Bausch + Lomb depuis décembre 2017.

2.27 Tableau des résultats des 5 derniers exercices

	31-12-2017	31-12-2016	31-12-2015	31-12-2014	31-12-2013
CAPITAL EN FIN D'EXERCICE					
Capital social	29 459 338	25 004 543	22 869 669	19 848 330	14 863 372
-Nombre d'actions ordinaires	29 459 338	25 004 543	22 869 669	99 241 648	74 316 858
-Nombre d'action à créer par droit de souscription	858 722	999 120	975 224	2 935 675	2 144 099
OPERATIONS & RESULTATS					
Chiffre d'affaires hors taxes	15 352 442	1 512 319	2 311 923	2 401 699	824 005
Résultat avant impôts, participation, dotations	-5 825 286	-43 449 146	-10 758 553	-23 973 478	-5 521 603
aux amortissements & provisions					
Impôt sur les bénéfices (crédit d'impôt recherche)	-555 929	-382 717	-727 153	671 652	-499 508
Participation des salariés					
Dotations aux amortissements & provisions	1 518 827	-24 005 215	-1 799 084	-1 098 181	-11 462 065
Résultat net	-6 788184	-19 061 214	- 20 126 481	- 24 400 007	-16 484 160
Résultat distribué					
RESULTAT PAR ACTION					
Résultat après impôt, participation, mais avant dotations aux amortissements & provisions	-0.18	-1.72	-0.44	-0.23	-0.07
Résultat net	-0.23	-0.76	-0.88	-0.25	-0.22
Résultat net dilué	-0.23	-0.76	-0.88	-0.24	-0.22
Dividende attribué					-
PERSONNEL					
Effectif moyen	17	21	24	25	24
Masse salariale	2 030 263	3 433 268	2 864 938	3 287 760	3 011 508
Somme versée au titre des avantages sociaux [sécurité sociale, oeuvres sociales, etc.]	1 269 931	1 558 091	1 565 711	1 259 381	1 622 218

2.28 Objectifs et politiques de gestion des risques financiers

Les principaux instruments financiers de la Société sont constitués d'actifs financiers, d'équivalents de trésorerie, et de dépôts à court terme. L'objectif de ces instruments est de financer les activités de la Société. Cette dernière détient également d'autres instruments financiers tels que des créances et dettes commerciales qui sont générées dans le cadre de ses activités opérationnelles.

2.28.1 Risque de change

La Société communique son information financière en euros. La majorité des dépenses encourues par la Société sont libellées en euros. Certaines dépenses et certains revenus tirés des ententes conclues avec les partenaires pharmaceutiques de la Société sont cependant libellés en dollars américains. Au cours de l'exercice 2017, environ 49.72 % des dépenses opérationnelles ont été réalisées en dollars américains.

Les fluctuations du cours de l'euro par rapport au dollar américain pourraient potentiellement avoir un impact significatif sur le résultat opérationnel de la Société notamment au travers du contrat de licence pour les droits mondiaux de VYZULTA concédés par B&L pour lequel la Société pourrait recevoir des paiements d'étape d'un montant net des sommes à payer à PFIZER pouvant aller jusqu'à 130 millions de dollars ainsi que des redevances nettes de 6 à 11%. La Société ne détient pas de créances significatives exposées au risque de change.

La Société n'utilise pas de produits dérivés et n'a pas mis en place de procédures internes spécifiques pour mitiger le risque de change.

La Société ne détient pas d'actifs financiers ni de dette bancaire libellés en devise étrangère.

2.28.2 Risque de taux d'intérêt

Dans le cadre de ses activités, la Société est exposée aux fluctuations des taux d'intérêts. Le risque de taux d'intérêt affecte le rendement des équivalents de trésorerie et des instruments financiers courants et non courants, et expose la Société à une diminution potentielle des produits financiers générés par ces actifs. La Société n'utilise pas de produits dérivés pour mitiger le risque de taux d'intérêt.

2.28.3 Risque de marché

Au 31 décembre 2017, la Société ne dispose pas d'instruments financiers et n'est donc pas exposé au risque de marché.

2.28.4 Risque de liquidité

La Société ne détient pas de prêt auprès d'établissements de crédit qui pourrait se prévaloir d'une clause de remboursement anticipé.

Dans l'ensemble, les activités sont déficitaires et pourraient le rester à court terme. Au 31 décembre 2017, la Société détenait € 37.4 millions en trésorerie et équivalents de trésorerie (€7 millions au 31 décembre 2016).

2.28.5 Risque de crédit

Il n'existe *a priori* pas de risque de recouvrement de la créance liée au Crédit d'Impôt Recherche, étant donné qu'il s'agit d'une créance de l'Etat français.

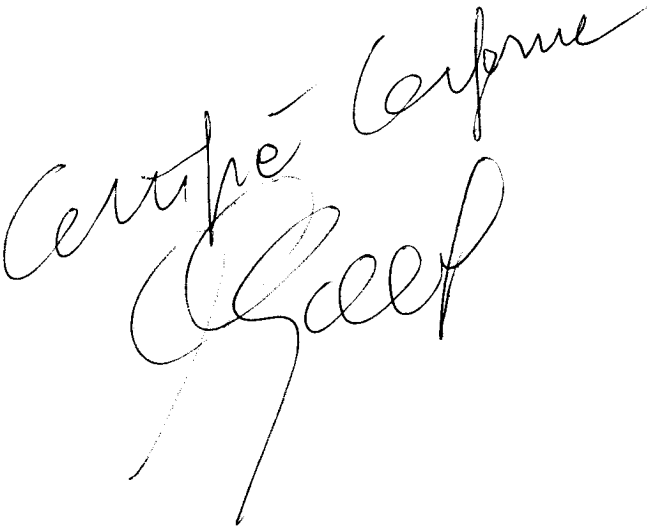
Concernant les autres actifs financiers du Groupe, à savoir la trésorerie, les équivalents de trésorerie, l'exposition au risque de crédit est conditionnelle à un potentiel défaut de paiement des tiers concernés.

A ce jour, les équivalents de trésorerie sont composés de comptes à terme.

Concernant le prêt obligataire détenu sur Visufarma B.V., Cf note 1.2.3.

NOVANCES DAVID ET ASSOCIES

ERNST & YOUNG Audit



Nicox

Exercice clos le 31 décembre 2017

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

NOVANCES DAVID ET ASSOCIES
455, promenade des Anglais
Immeuble Horizon
06285 Nice Cedex 03
S.A.S. au capital de € 62.500
326 354 099 R.C.S. Nice

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale d'Aix-en-Provence - Bastia

ERNST & YOUNG Audit
Tour First
TSA 14444
92037 Paris-La Défense Cedex
S.A.S. à capital variable
344 366 315 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

Nicox

Exercice clos le 31 décembre 2017

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

A l'Assemblée Générale de la société Nicox,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous avons effectué l'audit des comptes annuels de la société Nicox relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2017, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

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.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondement de l'opinion

Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels » du présent rapport.

■ Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance qui nous sont applicables, sur la période du 1er janvier 2017 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 537/2014 ou par le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

En application des dispositions des articles L. 823-9 et R. 823-7 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes annuels pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes annuels pris isolément.

■ Evaluation des titres de participation

Risque identifié

Au 31 décembre 2017, les titres de participation s'élèvent à M€ 55,7 au regard d'un total de bilan de M€ 131,6. Comme indiqué dans la note 1.2.3 « Immobilisations financières » de l'annexe aux comptes annuels, une provision pour dépréciation est constituée lorsque la valeur d'usage des titres de participation est inférieure au coût d'acquisition. Cette valeur d'usage est appréciée au cas par cas en tenant compte de la quote-part des capitaux propres correspondant à la participation et des perspectives de rentabilité.

Nous avons considéré que l'évaluation des titres de participation constituait un point clé de l'audit en raison de leur importance dans les comptes annuels de votre société et parce que la détermination de la valeur d'usage nécessite l'utilisation d'hypothèses, estimations ou appréciations.

Notre réponse

Nos diligences ont principalement consisté à :

- prendre connaissance des principales hypothèses utilisées, notamment les prévisions de flux de trésorerie et taux d'actualisation utilisés et les comparer à l'avancement des projets et aux résultats obtenus sur ces derniers, également en fonction de notre connaissance de l'environnement et lorsque cela a été possible, à des données tierces ;
- examiner la cohérence des projections de marché sur la base de données disponibles et comparables et réaliser des tests de sensibilité sur les tests de dépréciation obtenus effectués par la direction ;
- apprécier, en incluant des experts en évaluation dans notre équipe d'audit, la méthodologie retenue et les taux d'actualisation utilisés par la direction.

Enfin, nous nous sommes également assurés du caractère approprié des informations fournies dans l'annexe aux comptes annuels.

Evaluation de la valeur recouvrable du prêt obligataire envers la société Visufarma B.V.

Risque identifié	Notre réponse
Au 31 décembre 2017, votre société détient un prêt obligataire envers la société Visufarma B.V. d'un montant de M€ 15,3 tel que mentionné dans la note 1.2.3 « Immobilisations financières » de l'annexe aux comptes annuels. La direction effectue des travaux permettant l'identification d'éventuels indices de pertes de valeur de ce prêt à la date de clôture. Nous avons considéré que l'évaluation de la valeur recouvrable du prêt envers la société Visufarma B.V. constituait un point clé de l'audit compte tenu de son importance significative dans les comptes de votre société et du degré de jugement nécessaire pour la direction notamment sur la performance de l'entreprise et sur la capacité de financement de la société Visufarma B.V. sous-tendant la valorisation du prêt obligataire.	Nos diligences ont principalement consisté à : ▸ mener une procédure de confirmation vis-à-vis de Visufarma B.V. et examiner la concordance du montant confirmé avec les comptes de votre société ; ▸ nous entretenir avec la direction de la société Visufarma B.V. afin d'analyser les hypothèses sous-tendant la continuité d'exploitation en les rapprochant des éléments prévisionnels mis à notre disposition par la direction ; ▸ prendre connaissance des comptes consolidés 2016 audités et dont le rapport d'audit a été signé le 14 février 2018 ; ▸ obtenir de la part de la direction de votre société l'analyse de la recouvrabilité du prêt en corroborant les principales hypothèses avec les comptes consolidés audités de la société Visufarma B.V. et une analyse de valorisation de votre société effectuée par la direction. Enfin, nous nous sommes assurés du caractère approprié des informations fournies dans l'annexe des comptes annuels.

Vérification du rapport de gestion et des autres documents adressés aux actionnaires

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Informations données dans le rapport de gestion et dans les autres documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels

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 autres documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

Rapport sur le gouvernement d'entreprise

Nous attestons de l'existence, dans le rapport du conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise, des informations requises par les articles L. 225-37-3 et L. 225-37-4 du Code de commerce.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L. 225-37-3 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.

Concernant les informations relatives aux éléments que votre société a considéré susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique d'achat ou d'échange, fournies en application des dispositions de l'article L. 225-37-5 du Code de commerce, nous avons vérifié leur conformité avec les documents dont elles sont issues et qui nous ont été communiqués. Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur ces informations.

- **Autres informations**

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital ou des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Informations résultant d'autres obligations légales et réglementaires

- **Désignation des commissaires aux comptes**

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Nicox par votre assemblée générale du 18 juin 2014 pour le cabinet NOVANCES DAVID ET ASSOCIES et du 28 mai 1999 pour le cabinet ERNST & YOUNG Audit.

Au 31 décembre 2017, le cabinet NOVANCES DAVID ET ASSOCIES était dans la quatrième année de sa mission sans interruption et le cabinet ERNST & YOUNG Audit dans la dix-neuvième année.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes annuels

Il appartient à la direction d'établir des comptes annuels présentant une image fidèle conformément aux règles et principes comptables français ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes annuels ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes annuels, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels

Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes annuels. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L. 823-10-1 du Code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes annuels comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;

- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;

- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes annuels ;

- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes annuels au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;

- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes annuels et évalue si les comptes annuels reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle.

Rapport au comité d'audit

Nous remettons un rapport au comité d'audit qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit figurent les risques d'anomalies significatives, que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit, qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537-2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L. 822-10 à L. 822-14 du Code de commerce et dans le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Nice et Paris-La Défense, le 16 mars 2018

Les Commissaires aux Comptes

NOVANCES DAVID ET ASSOCIES	ERNST & YOUNG Audit
Jean-Pierre Giraud	Nicolas Pfeuty

ANNEXE DES

COMPTES SOCIAUX

SA NICOX

2017

1. NATURE DE L'ACTIVITE ET PRINCIPES COMPTABLES 8
1.1. Nature de l'activité 8
1.2. Principes comptables 8
1.2.1 - Immobilisations incorporelles 9
1.2.2 - Immobilisations corporelles 10
1.2.3 - Immobilisations financières 10
1.2.4 - Créances 10
1.2.5 - Crédit d'impôt recherche 10
1.2.6 – Trésorerie et équivalents de trésorerie 11
1.2.7 - Conversion des éléments en devises 11
1.2.8 - Provisions 11
1.2.9 - Engagement de retraite envers le personnel 11
1.2.10 - Evénements postérieurs à la clôture 12
1.2.11 - Eléments du compte de résultat 12
2. COMPLEMENTS D'INFORMATION RELATIFS AU BILAN ET AU COMPTE DE RESULTAT 13
2.1 Immobilisations incorporelles et amortissements 13
2.2 Immobilisations corporelles et amortissements 13
2.3 Immobilisations financières 14
2.4 Echéance des créances à la clôture de l'exercice 15
2.5 Disponibilités 15
2.6 Charges constatées d'avance 16
2.7 Capitaux propres 16
2.7.1 - Généralités 16
2.7.2 - Options de souscription d'actions 17
2.7.3 - Bons de souscription d'actions 20
2.7.4 - Actions gratuites 23
2.8 Provisions pour risques et charges 25
2.9 Échéances des dettes à la clôture de l'exercice 25
2.10 Ecarts de conversion 26
2.11 Produits constatés d'avance 26
2.12 Frais de Recherche & Développement 26
2.13 Reprises sur provisions et transferts de charges 26
2.14 Chiffre d'affaires et redevances pour concessions de brevet 27
2.15 Autres charges 27
2.16 Charges et produits exceptionnels 27
2.17 Charges et produits financiers 28
2.18 Autres engagements financiers 29
2.19 Rémunération des dirigeants et des mandataires sociaux 32
2.20 Honoraires des Commissaires aux comptes et des membres de leur réseau 33
2.21 Effectif 34
2.22 Impôts et situation fiscale latente 34
2.23 Filiales et participation 34
2.24 Relations avec les parties liées 35
2.25 Comptes consolidés 35
2.26 Evènements postérieurs à la clôture 36
2.27 Tableau des résultats des 5 derniers exercices 37
2.28 Objectifs et politiques de gestion des risques financiers 38
2.28.1 Risque de change 38
2.28.2 Risque de taux d'intérêt 38

2.28.3 Risque de marché *38*
2.28.4 Risque de liquidité *38*
2.28.5 Risque de crédit *38*

ACTIF	Notes	Brut	Amortissements (CF.note2.2) &provisions	Net exercice 2017 [12mois]	Net exercice 2016 [12mois]
Frais d'établissement	2.1	58 278	58 278		
Frais de développement	2.1	50 000	35 425	14 575	24 575
Concessions, Brevets et droits similaires	2.1	2 229 506	2 215 123	14 383	42 824
Immobilisations incorporelles	**2.1**	**2 337 784**	**2 308 826**	**28 958**	**67 399**
Immobilisations corporelles	**2.2**	**730 680**	**663 594**	**67 086**	**112 979**
Participations	2.3	55 699 803		55 699 803	54 707 091
Autres immobilisations financières	2.3	15 361 972		15 361 972	13 517 239
Immobilisations financières	**2.3**	**71 061 774**	**0**	**71 061 774**	**68 224 330**
TOTAL DE L'ACTIF IMMOBILISE		**74 130 238**	**2 972 419**	**71 157 818**	**68 404 708**
Avances, acomptes versés sur commandes		0		0	163 364
Créances clients et comptes rattachés	2.4	44 487		44 487	104 386
Autres créances	2.4	21 919 823	827 854	21 091 969	20 240 713
Valeurs mobilières de placement	2.5	0		0	21 021 445
Disponibilités	2.5	37 374 920		37 374 920	7 071 274
Charges constatées d'avance	2.6	687 054		687 054	96 542
TOTAL DE L'ACTIF CIRCULANT		**60 026 284**	**827 854**	**59 198 430**	**48 697 724**
Ecarts de conversion actif	2.10	1 223 066		1 223 066	0
TOTAL DES COMPTES DE REGULARISATION	**2.10**	**1 223 066**		**1 223 066**	**0**
TOTAL DE L'ACTIF		**135 379 588**	**3 800 273**	**131 579 314**	**117 102 432**

PASSIF	Notes			Exercice 2017 [12 mois]	Exercice 2016 [12 mois]
Capital social	2.7			29 459 338	25 004 544
Primes d'émission	2.7			502 286 988	475 090 437
Réserves Réglementées				0	
Report à nouveau	2.7			(405 671 887)	(386 610 674)
Résultat de l'exercice	2.7			(6 788 184)	(19 061 214)
TOTAL DES CAPITAUX PROPRES	**2.7**			**119 286 254**	**94 423 094**
Provisions pour risques	2.8			1 269 066	40 000
Provisions pour charges	2.8			394 764	456 251
PROVISIONS POUR RISQUES & CHARGES	2.8			**1 663 830**	**496 251**
Avances conditionnées				-	-
TOTAL AUTRES FONDS PROPRES				-	-
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit					0
Emprunts et dettes financières divers	2.9			8 424 664	14 587 832
Dettes fournisseurs & comptes rattachés	2.9			1 017 258	787 144
Dettes fiscales & sociales	2.9			1 187 309	1 846 377
Autres dettes	2.9			0	20 757
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés				0	
Produits constatés d'avance	2.11			0	4 274 008
TOTAL DES DETTES				**10 629 230**	**21 516 117**
Ecart de conversion Passif	2.10			**0**	**666 970**
TOTAL DU PASSIF				**131 579 314**	**117 102 432**

COMPTE DE RESULTAT	Notes	Export	Exercice 2017 [12 mois]	Exercice 2016 [12 mois]
Ventes de marchandises	2.14			
Production vendue (services)	2.14		15 352 442	1 512 319
CHIFFRE D'AFFAIRES	**2.14**		**15 352 442**	**1 512 319**
Subvention d'exploitation				
Redevances pour concessions de brevet				
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges	2.13		665 644	24 605 930
Autres produits - redevances pour concessions de brevet	2.14		346 992	432 405
PRODUITS D'EXPLOITATION			**16 365 078**	**26 550 654**
Achat de marchandises				
Autres achats et charges externes			(11 127 105)	(8 538 974)
Impôts, taxes et versements assimilés			(120 126)	(131 087)
Salaires et traitements			(2 030 263)	(3 433 268)
Charges sociales			(1 260 689)	(1 544 431)
Dotations aux amortissements sur immobilisations			(106 991)	(167 401)
Dotations aux provisions sur immobilisations			0	
Dotations aux provisions sur créances			(827 854)	(358 493)
Dotations aux provisions pour risques & charges			(6 000)	(54 437)
Autres charges	2.15		(13 576 043)	(337 437)
CHARGES D'EXPLOITATION			**(29 055 070)**	**(14 565 227)**
RESULTAT D'EXPLOITATION			**(12 689 992)**	**11 985 427**
Produits financiers de participations				855 973
Autres intérêts et produits assimilés	2.17		1 535 728	1 830 639
Reprises sur provisions et transferts de charges			0	
Différences positives de change	2.17		2 557	66 227
Produits nets sur cessions valeurs mobilières de placement	2.17		185 170	30 302
Dotations financières aux amortissements et provisions	2.17		(1 223 066)	0
Intérêts et charges assimilées	2.17		(37 220)	(25 087 409)
Différences négatives de change	2.17		(377 806)	(125 268)
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement	2.17		(37 307)	(485 440)
RESULTAT FINANCIER			**48 055**	**(22 914 975)**
RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS			**(12 641 937)**	**(10 929 616)**

COMPTE DE RESULTAT (suite)	Notes	Export	Exercice 2017 [12 mois]	Exercice 2016 [12 mois]
Produits exceptionnels sur opérations de Gestion	2.16		4 274 008	955 992
Produits exceptionnels sur opérations en Capital	2.16		1 650 000	9 785 571
Reprises sur provision et transfert de charges			0	
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	2.16		(485 493)	(339 531)
Charges exceptionnelles sur opérations en Capital	2.16		(140 691)	(18 916 414)
RESULTAT EXCEPTIONNEL			**5 297 824**	**(8 514 382)**
Impôt sur les bénéfices (crédit impôt recherche)			555 929	382 717
TOTAL DES PRODUITS			24 012 540	40 075 358
TOTAL DES CHARGES			(30 800 724)	(59 136 572)
PERTE			**(6 788 184)**	**(19 061 214)**

1. NATURE DE L'ACTIVITE ET PRINCIPES COMPTABLES

1.1. Nature de l'activité

Nicox S.A (« la Société ») est domiciliée en France. Le siège social de la Société est situé 2405 route des Dolines 06560 Valbonne. La Société est cotée sur Euronext Paris (COX.PA), a un centre de recherche en Italie et des activités de développement aux États-Unis.

Nicox est une société internationale de recherche et développement spécialisée en ophtalmologie utilisant des technologies scientifiques innovantes pour maintenir la vision et améliorer la santé oculaire. La stratégie de la Société est de maximiser le potentiel de sa technologie et de ses produits au travers de développements internes et de collaborations avec des sociétés pharmaceutiques de premier plan.

Le portefeuille de médicaments de Nicox est déjà à un stade de développement avancé et comporte un produit approuvé. Il inclut notamment la solution ophtalmique du latanoprostène bunod, 0,024% (VyzultaTM) pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Ce médicament a été développé en partenariat avec Bausch & Lomb, une filiale du groupe Valeant. Vyzulta TM a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) américaine le 2 novembre 2017. Le lancement commercial de ce médicament par Bausch & Lomb a eu lieu au cours du mois de décembre 2017.

La Société possède également un programme de développement, NCX 470, un nouvel analogue du bimatoprost donneur d'oxyde nitrique, qui est en préparation pour les études cliniques de phase 2, ainsi que des activités de recherche concernant les donneurs d'oxyde nitrique purs de nouvelle génération.

Le NCX 470 est un nouvel analogue du bimatoprost donneur d'oxyde nitrique. Le bimatoprost (commercialisé sous le nom Lumigan par Allergan, Inc.) est l'un des principaux médicaments de la classe des analogues de prostaglandines, la classe la plus couramment utilisée pour la réduction de la Pression Intra Oculaire (PIO). Le NCX 470 est conçu pour libérer à la fois du bimatoprost et de l'oxyde nitrique après utilisation dans l'œil, et dans des évaluations cliniques. La Société finalise actuellement le protocole d'une étude de première administration chez l'homme qui sera une étude de phase 2.

Le 9 aout 2016, Nicox a finalisé le transfert de ses filiales commerciales et de certains de ses actifs incorporels à une nouvelle société pharmaceutique pan-européenne (dénommée « VISUfarma ») créée par GHO Capital spécialisée dans l'ophtalmologie Cette transaction a valorisé les opérations européennes et internationales de la Société, son portefeuille de produits et ses programmes en développement à un stade avancé pour l'Europe, à un maximum de 26 millions d'euros. Nicox a transféré les droits afférents aux produits et aux marques (ou, le cas échéant, les accords correspondants) à VISUfarma, y compris les droits attachés à son portefeuille commercial de produits en ophtalmologie et les droits pour certains candidats au développement en Europe.

Le Conseil d'administration a arrêté les états financiers sociaux et consolidés du 31 décembre 2017, le 16 mars 2018.

1.2. Principes comptables

Les états financiers ont été établis en conformité avec le règlement de l'Autorité des Normes Comptables N° 2016-07 du 4 novembre 2016, modifiant le règlement No 2014-03 relatif au plan comptable général, qui a été homologué par arrêté du 26 décembre 2016.

Les conventions générales comptables ont été appliquées en conformité avec le Plan Comptable Général, dans le respect du principe de prudence, et suivant les hypothèses de base suivantes :

- Continuité de l'exploitation,
- Indépendance des exercices,
- Permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,

et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.
Seules sont exprimées les informations significatives. Sauf mention contraire les montants sont exprimés en Euros.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Les principales méthodes utilisées sont présentées ci-après.

La Société a préparé ses comptes sociaux conformément au principe de continuité d'exploitation et dispose d'une trésorerie suffisante à un horizon de douze mois suite à la levée de fonds d'un produit brut de € 26.25 million auprès d'une catégorie spécifique d'investisseurs réalisé en Août 2017.

Les comptes arrêtés au 31 décembre 2017 ne seront définitifs qu'après leur approbation par l'Assemblée générale des actionnaires.

Les principales méthodes utilisées sont les suivantes :

1.2.1 - Immobilisations incorporelles

Les immobilisations incorporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition, les frais d'acquisition sont inclus dans la valeur brute. Leur amortissement est calculé selon la méthode linéaire sur leur durée probable de vie économique, selon les modalités suivantes :

Frais de recherche et développement

Les frais de recherche sont intégralement comptabilisés en autres achats et charges externes de l'exercice au cours duquel ils ont été encourus. L'intégralité des frais de développement engagés par la Société est comptabilisée en charge, les critères d'activation n'étant remplis à ce jour par aucun des candidats-médicaments développés par la Société. En effet, en raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et de développement, les critères d'immobilisation ne sont pas réputés remplis avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments. Par conséquent, les frais de développement (principalement des coûts de sous-traitance d'études cliniques et de coûts de production de principe actif de candidats-médicaments) ont toujours été comptabilisés en charge sur la ligne « Autres achats et charges externes». A ce jour, la Société n'a jamais obtenu d'AMM sur l'un de ses produits développé exclusivement en interne.

Le médicament Vyzulta licencié auprès de son partenaire Bausch & Lomb a été approuvé par la FDA américaine en Novembre 2017, la Société n'était plus impliquée dans le développement de Vyzulta depuis l'octroi des droits mondiaux à son partenaire en 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, un portefeuille de brevets acquis au cours de l'exercice 2009 et intégralement déprécié au 31 décembre 2017.

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 immobilisations incorporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition. Leur amortissement est calculé selon la méthode linéaire sur leur durée probable de vie économique, selon les modalités suivantes :

Logiciels, concessions	3 à 5 ans

1.2.2 - Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition, les coûts d'acquisition sont donc inclus dans la valeur brute. 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 de dépôts et cautionnements divers, de titres de participation dans les filiales de la Société, ainsi que de deux créances sous forme d'obligations détenues auprès de la société VisuFarma.

Les titres de participation sont inscrits au bilan à leur coût d'acquisition hors frais 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 nécessitant l'utilisation d'hypothèses, d'estimations ou d'appréciations.. Une provision est constatée lorsque la valeur d'usage est inférieure au coût d'acquisition.

Au 31 décembre 2017, Nicox détient un prêt obligataire d'un montant de 15,3 millions d'euros suite à la transaction avec VISUfarma relative au transfert des activités commerciales européennes (cf. note 2.3).

Ce prêt sera remboursé au plus tôt entre le 1er janvier 2026 ou en cas de vente de la société. Ce prêt est donc à un horizon de temps moyen terme. A ce titre, la direction effectue des diligences permettant l'identification d'éventuels indices de pertes de valeur de ce prêt à la date de clôture. Compte tenu du fait que Visufarma est une société nouvellement créée, le groupe suit notamment la capacité de la société à atteindre les objectifs fixés dans le cadre du plan d'affaires en exerçant son jugement sur la performance de l'entreprise et sa capacité de financement.

La non-réalisation des objectifs fixés dans le cadre du plan d'affaires ou la survenance d'un événement remettant en question sa capacité de financement entrainerait la réalisation d'un test de dépréciation permettant de s'assurer de la recouvrabilité du prêt obligataire.

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 non recouvrement.

1.2.5 - Crédit d'impôt recherche

Le Crédit d'Impôt Recherche (CIR) est accordé aux entreprises par les autorités fiscales françaises dans le but de les encourager à mener des recherches techniques et scientifiques. Les entreprises qui sont en mesure de démontrer qu'elles engagent des dépenses de recherche répondant aux critères du CIR bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de leur impôt sur le revenu de l'exercice au cours duquel les dépenses ont été engagées, et pendant les trois exercices suivants. Si les impôts dus ne suffisent pas à couvrir le montant total du crédit d'impôt à la fin de la période de trois ans, la différence est remboursée à la Société en liquidités par les autorités fiscales françaises. La Société répond également à certains critères qui la font entrer dans la catégorie des petites et moyennes entreprises, ce qui lui permet de demander un paiement immédiat du CIR. Les dépenses prises en compte dans le calcul du CIR ne comprennent que les dépenses consacrées à la recherche.

Les dépenses de recherche et développement engagées par la Société Nicox S.A., ouvrent droit, sous certaines conditions, à un crédit d'impôt recherche égal à 30 % des dépenses de recherche éligibles engagées au cours de l'année. Le crédit d'impôt est imputable sur l'impôt sur les sociétés dû par l'entreprise au titre de l'année au cours de laquelle elle a engagé ses dépenses de recherche. Le crédit excédentaire non imputé constitue une créance sur l'Etat

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

1.2.6 – Trésorerie et équivalents de trésorerie

Les dépôts liquides et à court terme figurants dans l'état de la situation financière regroupent les disponibilités en banque et en caisse, ainsi que les dépôts à court terme assortis d'une échéance inférieure à six mois, qui sont soumis à un risque de changement de valeur insignifiant.

Le contrat de liquidité qui avait été signé avec la société Guilbert Dupont en date du 7 avril 2015 a été résilié en mai 2017.

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 conformément aux règles comptables, 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.

Les hypothèses utilisées pour calculer ces engagements sont précisées dans le tableau ci-dessous :

	Au 31 décembre	
	2017	2016
Taux d'actualisation (1)	1.50 %	1.31%

Augmentations futures des salaires	2.50%	2,50%
Tables de mortalité	INSEE 2015	INSEE 2015

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

1.2.10 - Evénements postérieurs à la clôture

Les états financiers de la Société sont éventuellement ajustés pour refléter des mouvements ultérieurs relatifs à des conditions existantes à la date de clôture.

Ces ajustements ont lieu jusqu'à la date d'arrêté des comptes par le Conseil d'administration.

Les autres événements postérieurs à la date de clôture ne donnant pas lieu à des ajustements sont présentés dans les notes.

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 proviennent de concession de licence correspondant à un candidat médicament ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché. Les produits d'exploitation sont constitués (i) de paiements d'étape conditionnés à des échéances règlementaires et à des objectifs commerciaux (ii) de redevances sur les ventes de ce médicament. Les paiements d'étape sont comptabilisés dès la réalisation de la condition et les redevances sont reconnues dès la réalisation de la vente.

- Charges d'exploitation

La Société sous-traite 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.

Les redevances à verser à Pfizer par Nicox dans le cadre du contrat de rachat de droits du latanoprostène bunod (désormais Vyzulta) par Nicox en 2009 sont reconnues dès lors que les ventes sur lesquelles ces royalties sont calculées, sont réalisées par Bauch & Lomb, partenaire auprès duquel Vyzulta a été licencié en 2010.

2. COMPLEMENTS D'INFORMATION RELATIFS AU BILAN ET AU COMPTE DE RESULTAT

2.1 Immobilisations incorporelles et amortissements

Immobilisations incorporelles en Euros	31.12.16	Acquisitions	Cessions et mises au rebut	Autres	31.12.17
Frais d'établissement	58 278	-	-		58 278
Frais de recherche développement	50 000		-		50 000
Concessions, brevets, droits similaires et logiciels	2 320 966	8 540	100 000		2 229 506
Autres immobilisations incorporelles en cours	0	**0**	0	-	0
Total des immobilisations incorporelles	**2 429 244**	**8 540**	**100 000**	**-**	**2 337 784**

Amortissement et dépréciations des immobilisations incorporelles en Euros	31.12.16	Dotations	Cessions et mises au rebut	31.12.17
Frais d'établissement	58 278	-	-	58 278
Frais de recherche développement	25 425	10 000	-	35 425
Concessions, brevets, droits similaires et logiciels	278 141	36 982	100 000	215 123
Prov. pour dépréciation des brevets	2 000 000			2 000 000
Total amortissement des immobilisations incorporelles	**2 361 844**	**46 982**	**100 000**	**2 308 826**

2.2 Immobilisations corporelles et amortissements

Immobilisations corporelles en Euros	31.12.16	Acquisitions	Cessions et mises au rebut	Autres	31.12.17
Installations générales, agencements	209 857	14 660	-	-	224 517
Matériel de bureau, informatique, mobilier, véhicules	498 157	11 475	3 469	-	506 163
Autres immobilisations corporelles en cours	-	-	-	-	-
Total des immobilisations corporelles	**708 014**	**26 135**	**3 469**	**-**	**730 680**

Amortissement et dépréciations des immobilisations corporelles en Euros	31.12.16	Dotations	Cessions et mises au rebut	31.12.17
Amortissements Installations générales, agencements	138 324	38 263	-	176 587
Amortissement Matériel de bureau, informatique, mobilier	456 712	33 385	3 090	487 007
Total amortissement des immobilisations corporelles	**595 036**	**71 648**	**3 090**	**663 594**

2.3 Immobilisations financières

Les immobilisations financières sont composées de dépôts et cautionnements relatifs au bail des bureaux de la Société, de titres de participation de la Société Nicox dans ses filiales et de deux créances obligataires sur la Société VisuFarma dans le contexte du transfert des activités commerciales.

Immobilisations financières en Euros	31.12.16	Acquisitions	Cessions Diminutions	31.12.17
Dépôts & cautionnements	180 727	36	150 000	30 763
Autres participations acquisitions	54 707 091	1 916 148 (1)	923 436 (2)	55 699 803
Autres titres immobilisés				-
Autres immobilisations financières	13 336 512	2 923 559 (3)	928 863 (4)	15 331 209
Total des immobilisations financières	**68 224 330**	**4 839 743**	**2 002 299**	**71 061 775**

(1) Correspond au solde de prix versé aux anciens actionnaires de Nicox Ophthalmics (ex Aciex Therapeutics) et de nouveaux titres de participation dans VisuFarma pour 8 250€.

(2) Correspond à l'ajustement de la dette à l'égard des anciens actionnaires de Nicox Ophthalmics (ex Aciex Therapeutics).

(3) Comprend un nouveau prêt obligataire à l'égard de VisuFarma d'un montant de 1 641 750 € portant intérêts pour 41 043€ ainsi que les intérêts sur l'ancien prêt de 11 940 000 € pour 1 240 765€.

(4) Cession d'actions propres, contrat de liquidité résilié pour 928 863 €.

2.4 Echéance des créances à la clôture de l'exercice

Le tableau des créances est présenté ci-dessous avec mention des échéances :

Créances (montants en Euros)	Total	A moins d'un an	A plus d'un an
Avoir à recevoir	25 004	25004	-
Créances clients	44 487	44 487	-
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	0	0	-
Etat, taxe sur la valeur ajoutée	262 628	262 628	-
Etat, crédit d'impôt recherche et CICE	947 888 (2)	947 888	-
Créances sur filiale	20 684 303 (1)	-	20 684 303
Charges Constatées D'avances	687 054	687 054	
Différence de conversion actif	1 223 066	1 223 066	
Total créances	**23 874 430**	**3 190 126**	**20 684 303**

(1) Correspond aux comptes courant des filiales au 31/12/17, Nicox Research Institute (4 842 916€), Nicox Science Ireland (827 854€) et Nicox Ophthalmics (15 013 533€).

(2) Comprend le CIR 2016 (382 717€) non encaissé au 31/12/17, le CIR 2017 (555 929€) et le CICE 2017 (9 242€).

2.5 Disponibilités

Les disponibilités s'élèvent à 37 374 920 € au 31 décembre 2017 dont 15 005 837 € sont investies en compte à terme, convertibles en un montant connu de trésorerie et sans risque de changement de valeur, le capital étant garanti. L'échéance de ces placements est de six mois et la sensibilité au risque est nulle.

Au 31 décembre 2017, les intérêts courus s'élèvent à 7 820 € par contre il n'existe aucune plus-value latente nette non comptabilisée sur les valeurs mobilières de placement au 31 décembre 2017.

2.6 Charges constatées d'avance

Les charges constatées d'avance se répartissent selon le tableau suivant :

Charges constatées d'avance en Euros	Au 31 décembre 2017
Assurances	2 116
Déplacements, billets d'avions	3 642
Loyers	37 362
Maintenance	2 915
Honoraires Consultants	3 007
Documentation	21 952
Téléphonie	2 988
Conférences et congrès	2 250
Frais de développement (1)	610 823
Total charges constatées d'avance	**687 054**

(1) comprends deux versements effectués à la signature de contrats

2.7 Capitaux propres

2.7.1 - Généralités

Au 31 Décembre 2017 le capital social est composé de 29 459 338 actions ordinaires de 1€ de valeur nominale entièrement libérées.
Nicox ne détient pas de part de ce capital en propre.

Capital Autorisé

	Au 31 décembre	
	2017	**2016**
Le capital est constitué d'actions de valeurs nominales 1€	29 459 338	25 004 544

	En nombre d'actions	En €
Au 31 décembre 2016 (valeur nominale 1€)	25 004 544	25 004 544
Emission d'actions gratuites	356 897	356 897
Emission CVRs	597 897	597 897
Augmentation de capital par levée de fonds le 17 Août 2017	3 500 000	3 500 000
Au 31 décembre 2017, le capital est constitué de 29 459 338 actions de valeur nominale 1€	**29 459 338**	**29 459 338**

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 2016	**25 004 543**	**25 004 544**	**475 090 437**	**(405 671 887)**	**94 423 094**
Émission d'actions ordinaires par voie d'instruments de Capitaux Propres	3 500 000	3 500 000	27 196 550	-	30 696 550
Émission d'actions Gratuites & CVRs	954 795	954 795	-	-	954 795
Résultat de l'exercice	-	-	-	(6 788 185)	(6 788 185)
Au 31 Décembre 2017	**29 459 339**	**29 459 339**	**502 286 987**	**(412 460 072)**	**119 286 254**

2.7.2 - Options de souscription d'actions

La Société a mis en place un plan d'intéressement des salariés et des mandataires sociaux au capital prévoyant l'attribution d'options de souscription d'actions incessibles. Les options de souscription d'actions sont consenties au profit des bénéficiaires, à des dates différentes, par le Conseil d'administration sur autorisation de l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires du Groupe.

Le prix de souscription des options donnant droit à des actions est déterminé le jour où les options sont attribuées par le Conseil d'administration, étant précisé que ce prix ne peut être inférieur, tant pour la souscription d'actions nouvelles que pour l'achat d'actions existantes, au plus élevé des prix minimum déterminés par les dispositions légales en vigueur dans chaque pays, ceci pour tenir compte des différences pouvant exister entre les réglementations fiscales et sociales des pays auxquels ces bénéficiaires peuvent être rattachés.

Les options consenties peuvent, sans distinction entre les bénéficiaires et en l'absence d'une décision dérogatoire du Conseil d'administration, être levées par les bénéficiaires, soit partiellement, soit en totalité, après l'expiration d'un délai de trois années suivant la date de leur attribution si à cette date ils sont encore salariés ou mandataires sociaux 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 3 juin 2015, l'Assemblée Générale des actionnaires a approuvé un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du Groupe et a autorisé le Conseil d'administration à octroyer des options donnant droit de souscrire un nombre maximum de 600 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015), existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces options sera soumise, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction ou mandataire social, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des options. Les options attribuées sous cette autorisation doivent 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. En date du 31 décembre 2017, aucune option de souscription d'actions n'a été attribuée en vertu de ce plan.

Le 30 mai 2017, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée 36 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, 600,000 options de souscription ou d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Il n'a pas été attribué d'options au cours de l'exercice 2017

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2017, les options en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Options en circulation au 31 décembre 2017

Date du Conseil d'Administration	Options attribuées	Nombre d'actions tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015	Point de départ de l'exercice des options	Date d'expiration	Prix de souscription par option en euros	Prix de souscription par option en euros tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015	Nombre d'options annulées ou expirées	Nombre d'options annulées ou expirées tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015	Options en circulation	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options(1) en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 17 juin 2009 :											
22/03/2012	360 600	72 120	22/03/2015	22/03/2018	2,25	11,25	227 600	47 480	133 000	133 000	26 600
02/04/2012	100 000	20 000	02/04/2015	02/04/2018	2,91	14,55	100 000	20 000			
Sous total	**460 600**	**92 120**					**327 600**	**67 480**	**133 000**	**133 000**	**26 600**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 27 juillet 2012 :											
13/09/2012	104 720	20 944	13/09/2016	13/09/2018	2,62	13,1	104 720	20 384			
24/10/2012	60 000	12 000	24/10/2016	24/10/2018	2,52	12,6	60 000	12 000			
19/12/2012	35 000	7 000	19/12/2016	19/12/2018	2,31	11,55	-	0	35 000	35 000	7 000
19/02/2013	148 200	29 640	20/02/2017	20/02/2019	3,36	16,8	100 600	18 720	47 600	47 600	9 520
09/04/2013	30 000	6 000	09/04/2017	09/04/2019	3,01	15,05	30 000	6 000			
20/08/2013	110 200	22 040	20/08/2017	20/08/2019	2,48	12,4	75 000	15 000	35 200	35 200	7 040
11/11/2013	235 600	47 120	11/11/2017	11/11/2019	2,56	12,8	183 200	36 640	52 400	52 400	10 480
06/03/2014	440 917	88 183	06/03/2018	06/03/2020	2,6	13	153 517	30 703	287 400	287 400	57 480
22/05/2014	132 104	26 421	22/05/2018	22/05/2020	2,35	11,75	9 004	1 801	123 100	123 100	24 620
30/07/2014	54 003	10 801	30/07/2018	30/07/2020	2,15	10,75	12 003	2 401	42 000	42 000	8 400
Sous total	**1 350 744**	**270 149**					**728 044**	**143 649**	**622 700**	**622 700**	**124 540**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 octobre 2014 :											
30/01/2015	200 000	40 000	30/01/2019	30/01/2021	1,87	9,35			200 000	200 000	40 000
Sous total	**200 000**	**40 000**							**200 000**	**200 000**	**40 000**
Total	**2 011 344**						**1 055 644**	**211 129**	**955 700**	**955 700**	**191 140**

(1) Regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015

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

	Au 31 décembre 2017		
	Nombre d'options	**Nombre d'actions (1)**	**Moyenne pondérée des prix d'exercice des options en euros**
Options en circulation en début de période	968 200	193 640	11,87
Attribuées pendant la période	-	-	-
Annulées	(12 500)	(2 500)	14,77
En circulation à la fin de la période	**955 700**	**191 140**	**11,83**

(1) En tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

La durée de vie contractuelle résiduelle moyenne pondérée pour les options en circulation est de 2 ans et 2 mois au 31 décembre 2017 (2016 : 2 ans et 5 mois).

2.7.3 - Bons de souscription d'actions

Le 27 juillet 2012, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 20 000 par émission à titre gratuit de 100 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un maximum de 20 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015) au bénéfice de cinq membres du Conseil d'administration. Ces bons devaient être émis dans un délai maximum d'un an à compter de la date de l'assemblée et exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons est soumis à des conditions de performance consistant en la réalisation, à hauteur de 70 % au moins, et sur une période d'au moins deux années civiles, des objectifs annuels de la Société tels que fixés par le Conseil d'administration.

Le 22 octobre 2014, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 28 000 par émission à titre gratuit de 140 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un maximum de 28 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015) au bénéfice de cinq membres du Conseil d'administration. Ces bons doivent être émis dans un délai maximum d'un an à compter de la date de l'assemblée et exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons est soumis à des conditions de performance consistant en la réalisation, à hauteur de 70 % au moins sur une période d'une année civile, des objectifs annuels de la Société tels que fixés par le Conseil d'administration.

Le 3 juin 2015, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 40 000 par émission à titre gratuit de 200 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un maximum de 40 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015) au bénéfice de cinq membres du Conseil d'administration. Ces bons devront être émis dans un délai maximum d'un an à compter de la date de l'assemblée et exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons est soumis à des conditions de performance qui seront fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits.

Le 30 mai 2017, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 144 000 par émission à titre gratuit de 144 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un droit à un maximum de 144 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice de six membres du Conseil d'administration. Ces bons ont été émis par le Conseil d'administration le 8 juin 2017 et devront exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en décembre 2017.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2017, les bons de souscription d'actions (BSA) en circulation :

	Plan n°4	Plan n°5	Plan n°6	Plan n°7
Date d'assemblée	Juillet 2012	Octobre 2014	Juin 2015	Mai 2017
Date du Conseil d'administration	13 septembre 2012	30 octobre 2014	13 octobre 2015	8 juin 2017
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	20 000[1]	28 000[1]	40 000[1]	144 000
Point de départ d'exercice des bons	(2)	(3)	(4)	(5)
Date d'expiration	12 septembre 2017	29 octobre 2019	12 octobre 2020	7 juin 2022
Prix de souscription d'une action sur exercice d'un bon (€)	2,66[1]	2,19[1]	1,73[1]	11,88
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	(2)	(3)	(4)	(5)
Nombre d'actions souscrites au 31 décembre 2017	-	-	-	-
Nombre cumulé de bons de souscription d'actions annulées ou caduques	100 000	-	-	-
Bons de souscription d'actions restants en fin d'exercice	-	140 000	200 000	144 000

(1) Les chiffres correspondant à un nombre d'actions tiennent compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015. Le nombre de bons de souscription d'action correspond au nombre de droits attribués par le Conseil d'administration, de sorte que 5 bons de souscription d'actions seront requis pour souscrire une action nouvelle.

(2) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2013, que les objectifs Société 2012 et 2013 aient été atteints pour au moins 70%, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(3) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté que les objectifs Société pour 2014 aient été atteints pour au moins 70%, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(4) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation, à fin juin 2016, de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(5) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

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

	Au 31 décembre 2017		
	Nombre d'options	**Nombre d'action**	**Moyenne pondérée des prix d'exercice des options en euros**
Bons de souscription d'actions en circulation en début de période	440 000	88 000	10,44
Attribués pendant la période	144 000	144 000	11.88
Annulées ou caduques pendant la période	**(100 000)**	**(20 000)**	**13.30**
En circulation à la fin de la période	**484 000**	**212 000**	**10,28**
Exerçables à la fin de la période	**484 000**	**212 000**	**10,28**

2.7.4 - Actions gratuites

Le 13 octobre 2015, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 600 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015) existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. L'acquisition des actions gratuites attribuées le 13 octobre 2015 en vertu du plan autorisé le 13 octobre 2015 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation, de certains objectifs stratégiques non divulgués. En septembre 2016, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs stratégiques non divulgués avaient été intégralement remplis. Cette autorisation a été privée d'effet par l'Assemblée générale des Actionnaires du 30 Mai 2017.

Le 30 mai 2017, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 36 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 600,000 actions ordinaires existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. L'acquisition des actions gratuites attribuées en vertu du plan autorisé le 30 Mai 2017 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Group à hauteur au moins de 70% de réalisation. En Décembre 2017, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient étés remplis à hauteur de 80%.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2017, les actions gratuites en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Actions gratuites en circulation en 31 décembre 2017

Date du Conseil d'Administration	Catégorie	Actions attribuées	Date d'acquisition des actions	Nombre d'actions annulées ou expirées	Actions acquises	Total à émettre	Total à émettre en tenant compte du regroupement d'action intervenu le 3 décembre 2015 (1)
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 27 juillet 2012 :							
13 09 2012	A	212 180	13 09 2015	105 480	106 700		
13/09/2012	**B**	**245 970**	**13/09/2016**	**38 300**	**207 670**		
19 02 2013	A	207 500	19 02 2016	60 800	146 700		
19/02/2013	**B**	**212 400**	**19/02/2017**	**5 400**	**207 000**		
06 03 2014	A	201 690	06 03 2017	76 520	125 170		
06/03/2014	**B**	**302 720**	**06/03/2018**	**56 780**	**0**	**245 940**	**49 188**
22 05 2014	A	2 320	22 05 2017		2 320		
22/05/2014	**B**	**38 520**	**22/05/2018**	**3 600**	**0**	**34 920**	**6 984**
30 07 2014	B	21 600	30 07 2018	4 800	0	16 800	3 360
Sous-total		**1 444 900**		**351 680**	**795 560**	**297 660**	**59 532**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 octobre 2014 :							
30 01 2015	A	285 502	30 01 2019	52 002		233 500	46 700
30/01/2015	**B**	**626 504**	**30/01/2019**	**168 504**		**458 000**	**91 600**
08 05 2015	B	5 000	08 05 2019			5 000	1 000
Sous-total		**917 006**		**220 506**		**696 500**	**139 300**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 13 octobre 2015 :							
13 10 2015	C	1 486 000	13 10 2017	36 000	1 450 000		
14/04/2016	**C**	**35 000**	**14/04/2018**	**8 700**		**26 300**	**26 300**
21 09 2016	C	125 850	21 09 2018	2 400		123 450	123 450
06/12/2016	**C**	**3 600**	**06/12/2018**			**3 600**	**3 600**
06 02 2017	C	102 600	06 02 2019	4 000		98 600	98 600
Sous-total		**1 753 050**		**51 100**	**1 450 000**	**251 950**	**251 950**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 30 mai 2017							
07 09 2017	C	4 800	07 09 2019	0		4 800	4 800
Sous-total		**4 800**				**4 800**	**4 800**
Total		**4 119 756**		**623 286**	**2 245 560**	**1 250 910**	**455 582**

S'agissant des attributions antérieures au mois d'octobre 2015, le Conseil d'administration avait distingué deux catégories de bénéficiaires en fonction de leur pays de résidence afin de tenir compte de différences de régime fiscal et social. Les actions désignées sous la catégorie « A » sont soumises à une période d'acquisition fixée à trois ans, suivie d'une période de conservation de deux ans. Les actions désignées sous la catégorie « B » sont soumises à une période d'acquisition fixée à quatre ans, sans période de conservation. En octobre 2015, le Conseil d'administration a décidé de ne plus faire de distinction entre les bénéficiaires. Les actions désignées sous la catégorie « C » sont soumises à une période d'acquisition de deux ans, sans période de conservation.

(1) Regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015

2.8 Provisions pour risques et charges

Le tableau des provisions inscrites au bilan est présenté ci-dessous :

Provisions inscrites au bilan en Euros	31.12.2016	Dotations	Reprises sur Provisions	31.12.17
Provision pour dettes et créances	40 000	(1) 1 229 066	0	1 269 066
Provision pour Indemnité de Fin de Carrière (IFC)	456 251	0	61 487	394 764
Total des provisions pour risques et charges	**496 251**	**1 229 066**	**61 487**	**1 663 830**
Provision sur comptes courants filiales	583 597	827 854	583 597	(2) 827 854
Total des provisions inscrites au bilan	**1 079 848**	**2 056 920**	**645 084**	**2 491 684**

(1) Ce montant est principalement constitué de l'écart de conversion du compte courant USD de Nicox Ophthalmics au taux de clôture EUR/USD du 31/12/2017.
(2) Correspond à la provision pour dépréciation du compte courant Nicox Science Ireland à 100%.

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 Euros	Total	A moins d'un an	Entre 1 et 5 ans	A + de 5 ans
Fournisseurs & comptes rattachés	1 017 258	1 017 258		
Dettes envers le personnel	503 026	503 026		
Organismes sociaux	405 164	405 164		
Etat : Impôts et taxes à payer	279 118	279 118		
Dettes filiales et comptes courants d'actionnaires	8 424 664		8 424 664	
Total des dettes	**10 629 230**	**2 204 566**	**8 424 664**	

Le tableau relatif au poste « factures non parvenues » est présenté ci-dessous :

Fournisseurs factures non parvenues	Montants en Euros
Honoraires consultants	132 629
Honoraires juridiques, comptables...	169 364
Frais généraux	8 508
Frais de déplacement, réception	7 409
Frais de développement	180 993
Total Fournisseurs factures non parvenues	**498 903**

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	Montants en Euros
Personnel, dettes provisionnées pour congés payés et primes à payer	503 027
Charges sociales provisionnées	220 493
Charges sociales à payer	57 097
Etat & autres charges à payer	278 520
Total des charges fiscales et sociales à payer	**1 059 137**

2.10 Ecarts de conversion

Suite à la réévaluation au cours de clôture de dettes et créances en devises, la Société n'a pas comptabilisé au 31 décembre 2017 d'écarts de conversion passif.

L'écart de conversion actif d'un montant de 1 223 066€ correspond à la réévaluation du compte courant de la filiale américaine Nicox Ophthalmics Inc.

2.11 Produits constatés d'avance

Il n'y a plus de produits constatés d'avance au 31 décembre 2017. Les produits constatés d'avance du 31 décembre 2016 pour 4 274 008 concernaient exclusivement les versements effectués par VISUfarma à Nicox à l'occasion du transfert des activités commerciales européennes et destinés à couvrir les charges futures de développement des produits Azasite et NCX4240, développements opérés par la Société pour le compte de VISUfarma. Ils ont été intégralement annulés en 2017 et reconnus en produits exceptionnels, la Société n'étant plus impliquée dans le développement de ces médicaments à la demande de VISUfarma.

2.12 Frais de Recherche & Développement

Les charges d'exploitation de la Société comprennent les frais de Recherche & Développement pour un montant de 2 483 080 € au 31 Décembre 2017 contre 482 748 € au 31 Décembre 2016.

Au 31 décembre 2017, les frais de recherche et de développement correspondaient principalement à des dépenses liées aux activités de recherche de la filiale italienne.

2.13 Reprises sur provisions et transferts de charges

Les reprises de provisions et transferts de charges s'élèvent à 665 644€ et sont constitués de :
- la reprise de provision au 31/12/16 du compte courant Nicox Science Ireland pour 583 597€
- de la reprise de provision de l'indemnité de fin de carrière pour un montant de 61 487€
- et divers transfert de charges pour un montant de 20 560€.

2.14 Chiffre d'affaires et redevances pour concessions de brevet

Chiffre d'affaires

Au 31 décembre 2017 le chiffre d'affaires se décompose comme suit :

Chiffre d'affaires en Euros	
Refacturation aux filiales de la Société	159 203
Paiement d'étape suite à l'approbation par la FDA de Vyzulta (1)	15 106 471
Autres produits annexes	86 768
Total	**15 352 442**

(1) Le chiffre d'affaires reconnu au cours de l'exercice provient exclusivement de l'accord de licence conclu avec le partenaire Bausch & Lomb pour le produit VIZULTA™. Celui-ci est constitué d'un paiement d'étape conditionné à l'approbation de VIZULTA™, et des premières redevances sur vente suite au lancement commercial du produit aux Etats-Unis à la fin de l'année 2017.

Autres produits

Au 31 décembre 2017, les autres produits se décomposent comme suit :

Autres produits	Montants en Euros
Gains change sur opérations d'exploitation	291 791
Divers produits	55 201
Total	346 992

2.15 Autres charges

Les autres charges sont essentiellement constituées de paiements de redevances à PFIZER, lesquels sont dépendant du chiffre d'affaires reconnu avec Bausch & Lomb en 2017. Ces versements rémunèrent le rachat des droits du latanoprostene bunod auprès de Pfizer en 2009 sous forme d'un pourcentage des redevances sur ventes versées par Bausch & Lomb et d'une partie du paiement d'étape reçu au moment de l'approbation du produit par la FDA.

2.16 Charges et produits exceptionnels

Au 31 décembre 2017, les charges exceptionnelles de Nicox S.A. s'analysent comme suit :

Charges Exceptionnelles	**Montants en Euros**
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	485 493
Charges exceptionnelles sur opérations en capital	12 017
Autres charges exceptionnelles	128 674
Total des charges exceptionnelles	**626 184**

Les charges exceptionnelles se décomposent de la façon suivante:

- ✓ les charges exceptionnelles sur opérations en capital correspondent à la sortie d'immobilisations corporelles cédées ainsi qu'une régularisation de dotations aux amortissements.
- ✓ les autres charges exceptionnelles correspondent à l'annulation d'un produit à recevoir devenu sans objet 128 674€.

Produits exceptionnels	Montants en Euros
Autres produits exceptionnels *	1 650 000
Transfert de charges **	4 274 008
Total des produits exceptionnels	**5 924 008**

*Correspond à un complément de prix reçu de VisuFarma

**En Septembre 2017, Nicox SA et Visufarma ont amendé certaines dispositions de leur accord relatif au transfert des opérations commerciales européennes et internationales de Nicox à Visufarma réalisé en Août 2016. Par la suite Nicox et Visufarma sont convenus que Nicox ne sera plus responsable de la réalisation du développement et de l'approbation règlementaire de NCX 4240 en Europe. Cet amendement s'est traduit par un produit exceptionnel de plus de € 4 millions d'euros.

2.17 Charges et produits financiers

Au 31 décembre 2017, les charges et produits financiers de Nicox S.A. s'analysent comme suit :

- **Charges financières**

Charges financières	Montants en Euros
Différences négatives de change (1)	377 806
Charges nettes sur Cessions de VMP	37 307
Autres charges financières	37 220
Total des charges financières	**452 333**

(1) Incluant les réévaluations des comptes bancaires en USD pour 301 553 €

- **Produits financiers**

Produits financiers	Montants en Euros
Produits Financiers de placements	0
Produit financier sur prêt (1)	1 281 809
Autres intérêts et produits assimilés (2)	253 919
Reprises sur provisions et transferts de charges	0
Produits nets sur cession de VMP	185 170
Différences positives de change	2 557
Total des produits financiers	**1 723 454**

(1) Les produits financiers sur prêt correspondent aux intérêts sur le prêt obligataire sur VisuFarma.
(2) Les autres intérêts et produits assimilés incluent la refacturation d'intérêts sur comptes courants aux filiales pour un montant de 228 508 € ainsi que des produits financiers sur des comptes à terme pour 25 411 €.

2.18 Autres engagements financiers

Engagement donnés

A la connaissance de la Société, les engagements présentés décrits dans les paragraphes suivants, représentent l'intégralité des engagements hors bilan significatifs de la Société, ou qui pourraient le devenir dans le futur. Une synthèse de ces derniers est présentée dans les tableaux ci-après :

Obligations contractuelles	Total	Paiements dus par période		
		A moins d'un an	De un à cinq ans	A plus de cinq ans
Contrats de location locaux	106 535	106 535	0	-
Contrats de location véhicules	50 139	26 483	23 656	-
Engagements dans la Recherche et Développement	2 258 257	2 258 257	-	-
Accords de licences	12 507 296	0	12 507 296	-
Engagements de dettes financières	16 676 395	0	16 676 395	-
Total	**31 598 622**	**2 391 275**	**29 207 347**	

Suite à la signature de l'accord sur transfert des activités commerciales de certaines filiales de la Société à VISUfarma et Iris TopCo limited, Nicox SA bénéficie d'engagements de remboursements de frais et de compléments de prix à recevoir de la part de son partenaire tel que décrit ci-dessous :

L'accord avec VISUfarma prévoit un complément de prix à recevoir pour un montant maximum de 5 millions d'euros dont 1.6 million ont été réglés en 2017. Le complément de prix restant est divisé en deux paiements d'étapes indexés sur des objectifs commerciaux. Au 31 décembre 2017, la Société a valorisé à zéro les éventuels compléments de prix à recevoir.

Accords de licences

Bausch & Lomb

En mars 2010, la Société a signé un accord de licence avec Bausch + Lomb (société du groupe Valeant), leader de la santé oculaire, lui allouant les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation de LATANAPROSTENE BUNOD (solution ophtalmique de latanoprostène bunod à 0,024 %). Selon les termes de l'accord, Bausch + Lomb a versé un paiement initial de licence de $ 10 millions à la Société à la signature de l'accord, suivi d'un paiement d'étape additionnel de $ 10 millions en avril 2012 suite à la décision de poursuivre le développement de LATANAPROSTENE BUNOD après la finalisation de l'étude de phase 2b achevée fin 2011. La Société a reçu en 2017 un paiement d'étape de $17.5 suite à l'enregistrement de VYZULTA par la FDA le 2 novembre 2017.

La Société pourrait également recevoir dans le futur, des paiements potentiels supplémentaires pouvant atteindre un total maximum de $ 145 millions, conditionnés à la réalisation d'étapes réglementaires et commerciales, résultant en des paiements d'étapes nets pour la Société pouvant atteindre un total maximum de $ 117,5 millions

après déduction des paiements dus à Pfizer dans le cadre de l'accord conclu en 2009. La Société devrait également recevoir d'éventuelles redevances nettes sur les ventes pouvant aller de 6 à 11 % après déduction des paiements dus à Pfizer.

Cet accord restera en vigueur jusqu'à l'expiration des obligations de paiement de redevances de Bausch + Lomb, à moins d'une résiliation anticipée par la Société ou Bausch + Lomb, conformément à la clause de résiliation anticipée prévue au contrat. La Société pourrait résilier cet accord pays par pays si Bausch + Lomb ne met pas en œuvre tous les efforts commerciaux raisonnables pour développer et commercialiser les produits sous licence dans le cadre de cet accord. Il pourrait également mettre fin à la totalité de cet accord si Bausch + Lomb conteste ou incite un tiers à contester la validité ou la propriété de ses brevets sous licence ou encore omet ou se trouve dans l'incapacité de remplir ses obligations de paiement dans le cadre de cet accord. En cas de résiliation, les licences que la Société a octroyées à Bausch + Lomb seraient résiliées et toute sous-licence octroyée par Bausch + Lomb serait soit attribuée à la Société soit résiliée.

Pfizer

En août 2009, la Société a conclu un contrat avec Pfizer mettant fin à leurs précédents accords de collaboration d'août 2004 et de mars 2006. Selon les termes de ce contrat, la Société a recouvré l'ensemble des droits de développement et de commercialisation du latanoprostène bunod (désormais connu sous le nom de marque VYZULTA) notamment le droit de sous-licencier, ainsi que la totalité des données et des informations de développement. Ce médicament est actuellement licencié à Bausch + Lomb (voir ci-dessus) et commercialisé depuis décembre 2017. Par ailleurs, la Société peut également accéder à certaines informations de développement du Xalatan (latanoprost) appartenant à Pfizer, notamment les dossiers réglementaires du Xalatan. En contrepartie, la Société s'est engagée à verser à Pfizer deux paiements d'étape de $15 millions chacun. Le premier paiement, qui était lié à l'approbation aux États-Unis de VYZULTA a été payé en décembre 2017. Le second est lié à la réalisation de niveaux de ventes prédéfinis. La Société est également redevable de redevances sur les ventes futures. La Société a également recouvré les droits d'un certain nombre de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique, au stade de recherche, pour le traitement de la rétinopathie diabétique et du glaucome.

Fera Pharmaceutical

En novembre 2015, la Société a signé un contrat de licence exclusif avec Fera Pharmaceuticals, société pharmaceutique spécialisée à capitaux privés, pour le développement et la commercialisation du naproxcinod aux Etats-Unis. L'accord prévoit que Fera se concentrera dans un premier temps sur le traitement des signes et symptômes de l'arthrose, puis consultera la FDA américaine (*Food and Drug Administration*) au sujet des travaux cliniques supplémentaires requis avant de soumettre un dossier de *New Drug Application* (NDA) pour la naproxcinod. Fera Pharmaceuticals prendra en charge l'ensemble des activités et des coûts de développement clinique, de fabrication et de commercialisation.

Selon les termes du contrat, la Société pourrait toucher jusqu'à 35 millions de dollars sous formes de paiements liés à des étapes commerciales, plus 7% de redevances sur les futures ventes du naproxcinod aux Etats-Unis.

A noter que Fera Pharmaceuticals pourrait recevoir des redevances d'un montant non divulgué dans le cas où le naproxcinod serait approuvé et commercialisé en utilisant des données générées par Fera Pharmaceuticals, quels que soient l'indication thérapeutique et le territoire (hors Etats-Unis).

Ora

La filiale américaine, Nicox Ophthlamics Inc., détenue à 100% par Nicox SA, a signé le 29 janvier 2016 un accord de licence avec Ora Inc., leader mondial de la recherche clinique et du développement de produits ophtalmiques. Cet accord accorde à Ora l'exclusivité mondiale des droits sur le développement et la commercialisation de l'AC-120 de la Société, un candidat-médicament innovant contre le gonflement palpébral matinal. Selon les termes du contrat de licence exclusif, Ora prendra en charge toutes les activités de développement et financera ce programme au travers de sa branche d'investissement. Ora entend ainsi poursuivre le développement

clinique de l'AC-120 avant d'octroyer une sous-licence de commercialisation à un tiers. En cas d'approbation de l'AC-120 par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine, la Société recevrait un paiement d'étape de 10 millions de dollars, et un pourcentage sur l'ensemble des revenus que pourrait percevoir Ora dans le cadre d'un accord de sous-licence.

Garanties

Le 2 septembre 2014 une garantie à première demande d'un montant de 150 000 € a été signée par Nicox SA pour le compte de Nicox Pharma, en faveur de TEMSYS-ALD AUTOMOTIVE, dans le cadre de contrats de location de véhicules automobiles en longue durée avec prestation de services associés.

La Société a récupéré cette garantie au cours du 2ème trimestre 2017 suite à la cession des activités commerciales.

Passifs éventuels

En dehors des litiges liés aux activités courantes de la Société, et dont il est permis de penser qu'ils sont d'ores et déjà convenablement provisionnés ou qu'il est peu probable qu'ils engendrent un coût significatif pour la Société, les éléments suivants doivent être signalés.

Depuis juin 2005, la Société a mis en place de nouvelles dispositions prévoyant qu'en cas de cession de l'ensemble des actions de la Société à un actionnaire ou d'un changement de contrôle la Société se traduisant par un actionnaire détenant plus de 50 % du capital de la Société 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 un an 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 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 3 077 511 € sur la base des salaires nets des bénéficiaires perçus au cours des douze derniers mois.

En outre, en cas de rupture de son contrat de travail à l'initiative la Société, chaque bénéficiaire de ces dispositions, à l'exclusion du PDG, recevra une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre six mois et dix-huit mois de salaire. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, la Société devrait verser une indemnité d'un montant total de 1 186 713€ sur la base des salaires nets des bénéficiaires perçus au cours des douze derniers mois. 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 2017.

En juin 2017, la Société a pris un engagement vis à vis du PDG, lequel prévoit qu'en cas de révocation de ses fonctions, le PDG, sauf cas de révocation pour faute grave, aurait droit à une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le Conseil de la réalisation, au moment de cette révocation, du critère de performance suivant :

- qu'au moins un produit approuvé génère, directement ou indirectement, des revenus pour une entité du Groupe.

Dans le cas où ce critère ne serait pas 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.
L'indemnité ne pourra être versée qu'une seule fois. Dans l'éventualité où ce mandataire social serait révoqué en 2017, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant de € 1 448 187 €.

2.19 Rémunération des dirigeants et des mandataires sociaux

Le montant global des rémunérations comptabilisées au 31 Décembre 2017 pour les six Administrateurs, est récapitulé dans le tableau ci-dessous :

	2017	2016
	(en milliers d'Euros)	
Avantages à court terme	777	932
Avantages postérieurs à l'emploi	54	53
Total	**985**	**985**

Au 31 décembre 2017, 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 ou de souscription par bon en €**	**Nombre de BSA d'options ou d'actions gratuites**	**Nombre d'actions à émettre**	**Date d'expiration**
Actions gratuites	-	830 000	214 000	-
Options de souscription d'actions	1.87	200 000	40 000	30/01/21
Bons de souscription d'actions	8.65	200 000	40 000	12/10/20
Bons de souscription d'actions	10.95	140 000	28 000	19/10/19
Bons de souscription d'actions	11.88	144 000	144 000	07/06/22

2.20 Honoraires des Commissaires aux comptes et des membres de leur réseau

L'Emetteur s'entend comme étant la société mère, Nicox S.A.

	Ernst & Young Audit				Novances			
	Montant (HT)		en %		Montant (HT)		en %	
	2016	2017	2016	2017	2016	2017	2017	2016
Audit								
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés								
• Emetteur	182 784	125 000	62.19%	25.11%	37 653	18 735	100 %	100 %
Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes								
• Emetteur	111 135	372 863	37.81 %	74.89%				
Sous-total	***293 919***	***497 863***	***100 %***	***100 %***	***37 653***	***18 735***	***100 %***	***100 %***
Autres prestations rendues par les réseaux								
• Fiscal	6 737	6 225	100.00%	100.00%	-	-	-	-
• Autres (à préciser si > 10% des honoraires d'audit)		-			-	-	-	-
Sous total	***6 737***	***6 225***	***100.00%***	***100.00%***	-	-	-	-
TOTAL	**300 656**	**504 088**			**37 653**	**18 735**		

2.21 Effectif

A la clôture de l'exercice, la Société emploie 17 personnes

Sur les 17 personnes salariées de la Société :

- 16 sont en CDI et 1 en CDD
- 9 travaillent dans les services Administration & Corporate et 8 dans les autres services

2.22 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 au 31 décembre 2017 : 555 929 €
- Déficits ordinaires indéfiniment reportables : 440 361 947 €

2.23 Filiales et participation

Filiales et participations détenues au 31 décembre 2017

A la clôture de l'exercice Nicox SA détient des participations dans 4 sociétés :

- Nicox Research Institute, société à responsabilité limitée de droit italien créée en octobre 1999 et détenue à 100% par Nicox S.A.
- Nicox Ophtalmics Inc, société américaine acquise le 22 octobre 2014 détenue à 100% par Nicox SA
- Nicox Science Ireland Limited créée le 3 juillet 2014 et détenue à 100% par Nicox SA
- Iris TopCo limited crée le 9 juin 2016 et détenue à 15.07% par Nicox SA

Tableau des filiales et participations :

En Euros	Nicox Research Institute	Nicox Ophthalmics Inc.	Nicox Science Ireland	Iris TopCo
Capital Social	100 000	886	1	
Capitaux propres autres que le capital (avant affectation du résultat)	(3 182 028)	(13 151 579)	-	
Quote-part de capital détenue	100%	100%	100%	15.07%
Valeur comptable des titres détenus brute	1 009 760	54 621 792	1	68 250
Prêts et avances consentis par la Société et non encore remboursés	0	15 013 533	827 854	15 331 209
Valeur comptable nette des prêts et avances	0	15 013 533	-	15 331 209
Cautions et avals donnés par la Société		-	-	
Chiffre d'affaires hors taxes du dernier exercice clos au 31 décembre 2017	2 448 580	-	-	
Résultat (bénéfice ou perte du dernier exercice clos au 31 décembre 2017)	77 185	(3 300 076)	-	
Dividendes encaissés par la Société au cours de l'exercice	-	-	-	

2.24 Relations avec les parties liées

Engagement du Conseil d'administration du 8 juin 2017 au bénéfice du Président Directeur Général portant sur des indemnités dues ou susceptibles d'être dues à raison de la cessation de ses fonctions remplaçant un précédent engagement du 11 juin 2011.
Cet engagement prévoit qu'en cas de révocation de Michele Garufi de ses fonctions de Directeur Général ou de Président du Conseil d'administration, sauf le cas de révocation pour faute grave, il aurait droit à une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le Conseil de la réalisation, au moment de cette révocation, du critère de performance suivant :

- Qu'au moins un produit approuvé génère, directement ou indirectement, des revenus pour une entité du Groupe.

Dans le cas où ce critère ne serait pas 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.
L'indemnité ne pourra être versée qu'une seule fois.
Cet engagement a été notifié aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée du 14 juin 2017 et sera soumis à l'approbation de la prochaine assemblée générale ordinaire.

2.25 Comptes consolidés

Des comptes consolidés ont été préparés par Nicox S.A. au 31 décembre 2017. Les comptes consolidés du Groupe comprennent en intégration globale les comptes de Nicox S.A et de ses filiales détenues à 100%, Nicox Research Institute, Nicox Ophthalmics Inc et Nicox Science Ireland. Les soldes et opérations réciproques entre les sociétés du Groupe ont été éliminés. Les comptes de toutes les filiales sont clôturés au 31 décembre.

2.26 Evènements postérieurs à la clôture

Le 14 mars, Nicox a annoncé la signature d'un amendement à son accord de licence mondial avec Bausch +Lomb portant sur VYZULTATM commercialisé aux Etats-Unis depuis décembre 2017. Selon les termes de l'accord initial signé en 2010, Bausch + Lomb aurait payé à Nicox des redevances entre 10% et 15% sur les ventes mondiales nettes de VYZULTATM en trois seuils de redevances déclenchés par des montants de ventes annuelles, prédéfinies et croissantes. Dans le cadre d'un accord transactionnel réglant définitivement certains points allégués entre les parties, l'amendement prévoit qu'à compter du 1er janvier 2019, les redevances dues à Nicox en vertu de l'accord initial seront augmentées de 1% pour les ventes nettes excédant 300 millions de dollars par an. Les redevances s'échelonnent désormais de 10% à 16%, en quatre seuils, le seuil maximum pouvant être atteint si le montant des ventes mondiales nettes excède 500 millions de dollars par an. En tenant compte des redevances dues par Nicox à Pfizer, le montant net des redevances revenant à Nicox s'échelonnera de 6% à 12% contre 6% à 11% initialement. De plus, le montant des paiements d'étape potentiels dus à Nicox par Bausch + Lomb a été augmenté de 20 millions de dollars, répartis entre les trois paiements d'étape existants correspondant à des montants croissants de ventes nettes. Le premier montant additionnel sera ajouté au paiement d'étape qui serait dû à l'atteinte d'un montant annuel de ventes nettes de 300 millions de dollars et le dernier montant sera ajouté au paiement d'étape qui serait dû à l'atteinte d'un montant de ventes nettes de 700 millions de dollars. En conséquence, le montant total des paiements d'étape potentiels dus à Nicox a été augmenté, passant de 145 millions de dollars à 165 millions de dollars, Le prochain paiement d'étape dû par Bausch + Lomb, à l'atteinte de ventes nettes pour VYZULTATM de 100 millions de dollars, demeure d'un montant de 20 millions de dollars, comme prévu initialement, dont 15 millions de dollars dus à Pfizer. VYZULTATM est commercialisé aux Etats-Unis par Bausch + Lomb depuis décembre 2017.

2.27 Tableau des résultats des 5 derniers exercices

	31-12-2017	31-12-2016	31-12-2015	31-12-2014	31-12-2013
CAPITAL EN FIN D'EXERCICE					
Capital social	29 459 338	25 004 543	22 869 669	19 848 330	14 863 372
-Nombre d'actions ordinaires	29 459 338	25 004 543	22 869 669	99 241 648	74 316 858
-Nombre d'action à créer par droit de souscription	858 722	999 120	975 224	2 935 675	2 144 099
OPERATIONS & RESULTATS					
Chiffre d'affaires hors taxes	15 352 442	1 512 319	2 311 923	2 401 699	824 005
Résultat avant impôts, participation, dotations	-5 825 286	-43 449 146	-10 758 553	-23 973 478	-5 521 603
aux amortissements & provisions					
Impôt sur les bénéfices (crédit d'impôt recherche)	-555 929	-382 717	-727 153	671 652	-499 508
Participation des salariés					
Dotations aux amortissements & provisions	1 518 827	-24 005 215	-1 799 084	-1 098 181	-11 462 065
Résultat net	-6 788184	-19 061 214	- 20 126 481	- 24 400 007	-16 484 160
Résultat distribué					
RESULTAT PAR ACTION					
Résultat après impôt, participation, mais avant dotations aux amortissements & provisions	-0.18	-1.72	-0.44	-0.23	-0.07
Résultat net	-0.23	-0.76	-0.88	-0.25	-0.22
Résultat net dilué	-0.23	-0.76	-0.88	-0.24	-0.22
Dividende attribué					-
PERSONNEL					
Effectif moyen	17	21	24	25	24
Masse salariale	2 030 263	3 433 268	2 864 938	3 287 760	3 011 508
Somme versée au titre des avantages sociaux [sécurité sociale, oeuvres sociales, etc.]	1 269 931	1 558 091	1 565 711	1 259 381	1 622 218

2.28 Objectifs et politiques de gestion des risques financiers

Les principaux instruments financiers de la Société sont constitués d'actifs financiers, d'équivalents de trésorerie, et de dépôts à court terme. L'objectif de ces instruments est de financer les activités de la Société. Cette dernière détient également d'autres instruments financiers tels que des créances et dettes commerciales qui sont générées dans le cadre de ses activités opérationnelles.

2.28.1 Risque de change

La Société communique son information financière en euros. La majorité des dépenses encourues par la Société sont libellées en euros. Certaines dépenses et certains revenus tirés des ententes conclues avec les partenaires pharmaceutiques de la Société sont cependant libellés en dollars américains. Au cours de l'exercice 2017, environ 49.72 % des dépenses opérationnelles ont été réalisées en dollars américains.

Les fluctuations du cours de l'euro par rapport au dollar américain pourraient potentiellement avoir un impact significatif sur le résultat opérationnel de la Société notamment au travers du contrat de licence pour les droits mondiaux de VYZULTA concédés par B&L pour lequel la Société pourrait recevoir des paiements d'étape d'un montant net des sommes à payer à PFIZER pouvant aller jusqu'à 130 millions de dollars ainsi que des redevances nettes de 6 à 11%. La Société ne détient pas de créances significatives exposées au risque de change.

La Société n'utilise pas de produits dérivés et n'a pas mis en place de procédures internes spécifiques pour mitiger le risque de change.

La Société ne détient pas d'actifs financiers ni de dette bancaire libellés en devise étrangère.

2.28.2 Risque de taux d'intérêt

Dans le cadre de ses activités, la Société est exposée aux fluctuations des taux d'intérêts. Le risque de taux d'intérêt affecte le rendement des équivalents de trésorerie et des instruments financiers courants et non courants, et expose la Société à une diminution potentielle des produits financiers générés par ces actifs. La Société n'utilise pas de produits dérivés pour mitiger le risque de taux d'intérêt.

2.28.3 Risque de marché

Au 31 décembre 2017, la Société ne dispose pas d'instruments financiers et n'est donc pas exposé au risque de marché.

2.28.4 Risque de liquidité

La Société ne détient pas de prêt auprès d'établissements de crédit qui pourrait se prévaloir d'une clause de remboursement anticipé.

Dans l'ensemble, les activités sont déficitaires et pourraient le rester à court terme. Au 31 décembre 2017, la Société détenait € 37.4 millions en trésorerie et équivalents de trésorerie (€7 millions au 31 décembre 2016).

2.28.5 Risque de crédit

Il n'existe *a priori* pas de risque de recouvrement de la créance liée au Crédit d'Impôt Recherche, étant donné qu'il s'agit d'une créance de l'Etat français.

Concernant les autres actifs financiers du Groupe, à savoir la trésorerie, les équivalents de trésorerie, l'exposition au risque de crédit est conditionnelle à un potentiel défaut de paiement des tiers concernés.

A ce jour, les équivalents de trésorerie sont composés de comptes à terme.

Concernant le prêt obligataire détenu sur Visufarma B.V., Cf note 1.2.3.

NICOX SA

Société anonyme au capital de 29 555 226 euros

Siège social :

Drakkar D - 2405 Route des Dolines

06560 - VALBONNE Sophia-Antipolis

R.C.S. GRASSE 403.942.642

PROCES-VERBAL DE
L'ASSEMBLEE GENERALE ORDINAIRE
DU 3 MAI 2018

L'an deux mille dix-huit,
Le trois mai à quatorze heures,

Les actionnaires de la société Nicox S.A. se sont réunis en Assemblée générale ordinaire dans les bureaux de BuroClub, Drakkar 2 bâtiment D – 2405 route des Dolines - 06560 Valbonne Sophia Antipolis, sur convocation du Conseil d'administration, suivant avis de réunion publié au BALO n°38 en date du 28 mars 2018 ; avis de convocation publié au BALO n°46 en date du 16 avril 2018 ; avis de convocation publié dans le journal d'annonces légales « Nice Matin » en date du 16 avril 2018 et lettres simples adressées à tous les actionnaires titulaires d'actions nominatives le 16 avril 2018.

Les sociétés NOVANCES DAVID & ASSOCIE et ERNST & YOUNG AUDIT, Commissaires aux comptes titulaires, régulièrement convoquées par lettres recommandées AR du 16 avril 2018 sont absentes et excusées.

Il est établi une feuille de présence signée par chacun des membres de l'Assemblée en entrant en séance, à laquelle sont annexés les pouvoirs donnés par les actionnaires représentés et les formulaires de vote par correspondance.

Monsieur Michele GARUFI préside l'assemblée en sa qualité de Président Directeur Général.

Monsieur Marc CATTANEO et Monsieur Jean-Maurice CAPELLE, actionnaires présents disposant du plus grand nombre de voix et acceptant cette fonction, sont appelés comme scrutateurs.

Le bureau ainsi constitué désigne comme secrétaire Madame Emmanuelle PIERRY.

Le Président constate, d'après la feuille de présence arrêtée et certifiée exacte par le Bureau, que les actionnaires présents, représentés ou votant par correspondance totalisent 6 256 551 actions sur les 29 581 526 actions ayant droit de vote à la clôture de la séance du 2 mai 2018, correspondant aux 29 555 226 actions composant le capital social augmenté des 26 300 actions nouvelles provenant d'actions gratuites émises le 16 avril 2018, de sorte que l'assemblée est régulièrement constituée et peut valablement délibérer à titre ordinaire.

Puis, le Président dépose sur le bureau à la disposition des membres de l'assemblée :

- Un extrait du BALO n°38 du 28 mars 2018 contenant l'avis de réunion.
- Un extrait du BALO n° 46 du 16 avril 2018 contenant avis de convocation.
- Un exemplaire du journal d'annonces légales "Nice Matin" en date du 16 avril 2018 contenant l'avis de convocation.
- Une copie de la lettre de convocation adressée aux titulaires d'actions nominatives.
- La copie et les récépissés postaux des lettres de convocation des Commissaires aux comptes.
- La feuille de présence signée par les membres du bureau à laquelle sont annexés les pouvoirs donnés par les actionnaires représentés et les formulaires de vote par correspondance, avec les attestations de participation pour les actions au porteur.
- Les comptes annuels (bilan, compte de résultat et annexe) et les comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2017.
- Le Document de Référence, Rapport Financier Annuel, Rapport de Gestion pour l'exercice 2017.
- La lettre de fin de travaux des Commissaires aux comptes concernant le Document de Référence, Rapport Financier Annuel, Rapport de Gestion pour l'exercice 2017.
- Le rapport du Conseil d'administration sur les résolutions soumises au vote de l'Assemblée ainsi que le texte des résolutions proposées au vote de l'Assemblée.
- Le rapport du Conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise.
- Le rapport spécial du Conseil d'administration sur les options de souscription ou d'achat d'actions (article L.225-184 du Code de commerce).
- Le rapport spécial du Conseil d'administration sur les actions gratuites (article L.225-197-4 du Code de commerce).
- Le rapport général des Commissaires aux comptes sur les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2017.
- Le rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2017.
- Le rapport spécial des Commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés de l'exercice clos le 31 décembre 2017.
- L'attestation des Commissaires aux comptes sur le montant global des rémunérations versées aux personnes les mieux rémunérées.
- Le rapport de l'organisme tiers indépendant sur les informations sociales, environnementales et sociétales consolidées figurant dans le rapport de gestion concernant l'exercice clos le 31 décembre 2017.
- Le rapport des Commissaires aux comptes sur l'information financière semestrielle 2017 - Période du 1er janvier au 30 juin 2017.

- Rapport complémentaire des Commissaires aux comptes du 28 août 2017 sur l'augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires.

- Rapport du Conseil d'administration du 14 août 2017 sur l'utilisation de la délégation de la huitième résolution de l'Assemblée générale extraordinaire du 30 mai 2017.

- Un exemplaire des autres documents et pièces envoyés aux actionnaires ou mis à leur disposition avant l'assemblée.

Le Président rappelle que les comptes annuels, les rapports du Conseil d'administration et des Commissaires aux comptes et, généralement, tous les documents et renseignements prévus par les dispositions légales relatives au droit de communication des actionnaires, leur ont été envoyés ou ont été tenus à leur disposition, au siège social et sur le site internet de la Société dans les délais légaux.

Il est alors donné lecture de l'ordre du jour qui est le suivant :

- Approbation des comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2017 (résolution n° 1).
- Affectation du résultat de l'exercice clos le 31 décembre 2017 (résolution n° 2).
- Approbation des comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2017 (résolution n° 3).
- Rapport spécial des Commissaires aux comptes sur les conventions règlementées (résolution n° 4).
- Fixation des jetons de présence à allouer au Conseil d'administration (résolution n° 5).
- Autorisation donnée au Conseil d'administration d'acquérir des actions de la Société (résolution n° 6).
- Renouvellement du mandat d'un administrateur (Monsieur Les Kaplan) (résolution n° 7).
- Approbation des principes et critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature attribuables au Président-Directeur général à compter du 1er janvier 2018 (résolution n° 8).
- Approbation des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature versés ou attribués à Michele Garufi, Président-Directeur général, au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2017 (résolution n° 9).
- Renouvellement des engagements pris au bénéfice de Michele Garufi, Président-Directeur général, en cas de cessation de ses fonctions (résolution n° 10).
- Pouvoirs à donner en vue des formalités (résolution n° 11).

Le Président ouvre la délibération par la présentation du Document de Référence, Rapport Financier Annuel, Rapport de Gestion pour l'exercice 2017 du Conseil d'administration, du rapport du Conseil d'administration sur les résolutions soumises au vote de l'Assemblée, du rapport du Conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise, du rapport du Conseil d'administration sur les options de souscription ou d'achat d'actions, du rapport spécial du Conseil d'administration sur les actions gratuites.

Puis il est procédé à une présentation des rapports établis par les Commissaires aux Comptes, à savoir :

- Le rapport général des Commissaires aux comptes sur les comptes annuels.

- Le rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes consolidés.

- Le rapport spécial des Commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés de l'exercice clos le 31 décembre 2017.

- La lettre de fin de travaux des Commissaires aux comptes concernant le Document de Référence, Rapport Financier Annuel, Rapport de Gestion pour l'exercice 2017.

- L'attestation des Commissaires aux comptes sur le montant global des rémunérations versées aux personnes les mieux rémunérées.

- Rapport des Commissaires aux comptes sur l'information financière semestrielle 2017 Période du 1er janvier au 30 juin 2017.

- Rapport complémentaire des Commissaires aux comptes du 28 août 2017 sur l'augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires.

Ces présentations terminées, le Président ouvre la discussion.

Diverses observations sont échangées et personne ne demandant plus la parole, le Président lit et met successivement aux voix les résolutions suivantes :

PREMIÈRE RÉSOLUTION – *Approbation des comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2017*
L'Assemblée générale, après la présentation du rapport du Conseil d'administration sur l'activité et la situation de la Société pendant l'exercice 2017 tel qu'inclus dans le "Document de référence, rapport financier annuel, rapport de gestion" pour 2017 et du rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes annuels et la fourniture d'explications complémentaires, approuve les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2017 tels qu'ils lui ont été présentés ainsi que les opérations traduites dans ces comptes ou résumées dans ces rapports.
L'Assemblée générale constate que les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2017 ne font état ni de charges non déductibles des bénéfices assujettis à l'impôt sur les sociétés visées à l'article 39-4 du Code général des impôts, ni de frais généraux visés par l'article 39-5 du même Code.
Cette résolution est adoptée à la majorité de 5 692 393 voix pour et 564 158 voix contre.

DEUXIÈME RÉSOLUTION – *Affectation du résultat de l'exercice clos le 31 décembre 2017*
L'Assemblée générale, sur proposition du Conseil d'administration, décide d'affecter au poste report à nouveau la perte de l'exercice clos le 31 décembre 2017 s'élevant à la somme de (€ 6.788.183,78).
Conformément aux dispositions légales, il est rappelé que la Société n'a procédé à aucune distribution de dividende au titre des trois exercices précédents.
Cette résolution est adoptée à la majorité de 5 685 777 voix pour et 570 774 voix contre.

TROISIÈME RÉSOLUTION – *Approbation des comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2017*
L'Assemblée générale, après la présentation du rapport du Conseil d'administration sur l'activité et la situation du Groupe pendant l'exercice 2017 tel qu'inclus dans le "Document de référence, rapport financier annuel, rapport de gestion" pour 2017 et du rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes consolidés et la fourniture d'explications complémentaires, approuve les comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2017 tels qu'ils lui ont été présentés ainsi que les opérations traduites dans ces comptes ou résumées dans ces rapports.
Cette résolution est adoptée à la majorité de 5 677 106 voix pour et 579 445 voix contre.

QUATRIÈME RÉSOLUTION – *Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions règlementées*
L'Assemblée générale, connaissance prise du rapport spécial des Commissaires aux comptes sur les conventions visées aux articles L. 225-38 et suivants du Code de commerce, approuve la convention qui y est mentionnée.
Cette résolution est adoptée à la majorité de 5 633 775 voix pour et 622 776 voix contre.

CINQUIÈME RÉSOLUTION - *Fixation des jetons de présence à allouer au Conseil d'administration*

L'Assemblée générale, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration, fixe le montant des jetons de présence à répartir entre les administrateurs à € 450 000 pour l'exercice en cours et les exercices suivants, et ce jusqu'à nouvelle décision de l'Assemblée générale.

L'Assemblée générale donne tous pouvoirs au Conseil d'administration pour répartir tout ou en partie de cette somme entre ses membres selon les modalités qu'il fixera.

Cette résolution est adoptée à la majorité de 5 073 543 voix pour et 1 183 008 voix contre.

SIXIÈME RÉSOLUTION - *Autorisation donnée au Conseil d'administration d'acquérir des actions de la Société*

L'Assemblée générale, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration, autorise le Conseil d'administration, avec faculté de subdélégation, à acheter, selon les conditions prévues aux articles L. 225-209 et suivants du Code de commerce, un nombre d'actions de la Société représentant jusqu'à 10 % du capital de la Société.

Les actions pourront être acquises, sur décision du Conseil d'administration, en vue de :

- leur conservation et remise ultérieure à titre de paiement ou d'échange, notamment dans le cadre d'opérations de croissance externe ;

- la mise en œuvre de plans d'options d'achat d'actions, de plans d'attribution gratuite d'actions, d'opérations d'actionnariat salarié réservées aux adhérents à un plan d'épargne d'entreprise, conformément aux articles L. 3331-1 et suivants du Code du travail, ou d'allocation d'actions au profit des salariés et/ou dirigeants mandataires sociaux de la Société et des sociétés qui lui sont liées ;

- leur remise lors de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société ;

- leur annulation, en tout ou partie, dans le cadre d'une réduction de capital ;

- l'animation du marché secondaire ou la liquidité des actions de la Société par un prestataire de services d'investissement dans le cadre d'un contrat de liquidité conforme à une charte de déontologie reconnue par l'Autorité des marchés financiers ;

- leur utilisation dans le cadre de toute opération de couverture des engagements de la Société au titre d'instruments financiers portant notamment sur l'évolution du cours des actions de la Société ; ou

- la mise en œuvre de toute pratique de marché qui viendrait à être reconnue par la loi ou l'Autorité des marchés financiers.

Ces opérations d'acquisition, de cession, de transfert ou d'échange d'actions pourront être réalisées par tous moyens, notamment sur le marché (réglementé ou non), sur un système multilatéral de négociation (MTF), via un internalisateur systématique ou de gré à gré et, le cas échéant, notamment par voie d'acquisition ou de cession de blocs ou par recours à des instruments financiers dérivés (options, bons négociables...), à tout moment en ce compris en période d'offre publique portant sur les titres de la Société dans le respect de la réglementation en vigueur. La part du programme de rachat pouvant être effectuée par négociations de blocs pourra atteindre la totalité du programme.

Le montant maximal de fonds destinés à la réalisation de ce programme d'achat d'actions sera de € 10 millions.

Dans le cadre de ce programme, le prix maximum d'achat (hors frais) est fixé à € 25 par action. Le Conseil d'administration pourra toutefois ajuster le prix d'achat susmentionné en cas d'incorporation de primes, de réserves ou de bénéfices, donnant lieu soit à l'élévation de la valeur nominale des actions, soit à la création et à l'attribution gratuite d'actions, ainsi qu'en cas de division de la valeur nominale de l'action ou de regroupement d'actions pour tenir compte de l'incidence de ces opérations sur la valeur de l'action.

La présente autorisation est donnée pour une durée de 18 mois à compter de la présente Assemblée générale.

Le Conseil d'administration pourra décider et mettre en œuvre la présente autorisation, en préciser, si nécessaire, les termes et les modalités, et, plus généralement, faire tout ce qui sera nécessaire pour parvenir à la bonne fin des opérations envisagées ;
L'autorisation conférée au Conseil d'administration en vertu de la présente résolution prive d'effet l'autorisation accordée par l'Assemblée générale ordinaire du 16 mai 2017 dans sa sixième résolution.
Cette résolution est adoptée à la majorité de 5 461 840 voix pour et 794 711 voix contre.

SEPTIÈME RÉSOLUTION – *Renouvellement du mandat d'un administrateur (Monsieur Les Kaplan)*
L'Assemblée générale, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration, décide de renouveler le mandat d'administrateur de Monsieur Les Kaplan pour une durée de quatre années qui prendra fin à l'issue de l'Assemblée générale qui statuera sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021.
Cette résolution est adoptée à la majorité de 5 553 754 voix pour et 702 797 voix contre.

HUITIÈME RÉSOLUTION – *Approbation des principes et critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature attribuables au Président-Directeur général à compter du 1er janvier 2018*
L'Assemblée générale, en application de l'article L. 225-37-2 du Code de commerce, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration, approuve les principes et les critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature attribuables au Président-Directeur général à compter du 1er janvier 2018, tels que présentés dans la section 15 du document de référence 2017 déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers.
Cette résolution est adoptée à la majorité de 4 773 625 voix pour et 1 482 926 voix contre.

NEUVIÈME RÉSOLUTION – *Approbation des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature versés ou attribués à Michele Garufi, Président-Directeur général, au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2017*
L'Assemblée générale, en application de l'article L. 225-100 du Code de commerce, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration, approuve les éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature versés ou attribués à Michele Garufi, Président-Directeur général, au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2017 tels que présentés dans la section 15 du document de référence 2017 déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers.
Cette résolution est adoptée à la majorité de 4 862 185 voix pour et 1 394 366 voix contre.

DIXIÈME RÉSOLUTION – *Renouvellement d'un engagement pris au bénéfice de Michele Garufi, Président-Directeur général, en cas de cessation de ses fonctions*
L'Assemblée générale, en application de l'article L. 225-42-1 du Code de commerce, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration et du rapport spécial des commissaires aux comptes sur les engagements visés à l'article L. 225-42-1 du Code de commerce, approuve le renouvellement de l'engagement tels que présentés dans la section 15 du document de référence 2017 déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers pris par la Société au bénéfice du Président-Directeur général en cas de cessation de ses fonctions.
Cette résolution est adoptée à la majorité de 5 178 838 voix pour et 1 077 713 voix contre.

ONZIÈME RÉSOLUTION – *Pouvoirs à donner en vue des formalités*
L'Assemblée générale donne tous pouvoirs au porteur d'une copie ou d'un extrait du procès-verbal des présentes en vue de l'accomplissement des formalités légales.
Cette résolution est adoptée à la majorité de 5 479 901 voix pour et 776 650 voix contre.

Plus rien n'étant à l'ordre du jour et personne ne demandant plus la parole, la séance est levée à 15 heures.

De tout ce qui précède, il a été dressé le présent procès-verbal qui a été signé par les membres du bureau, après lecture.

LE PRESIDENT
Monsieur Michele GARUFI

LE SECRETAIRE
Madame Emmanuelle PIERRY

LES SCRUTATEURS
Monsieur Marc CATTANEO

Monsieur Jean-Maurice CAPELLE

nicox
visible science

NICOX S.A.
Société anonyme au capital de 29 555 226 euros
Siège social : Drakkar D - 2405, route des Dolines
Sophia Antipolis, 06560 Valbonne
403 942 642 R.C.S. Grasse

DOCUMENT DE RÉFÉRENCE
RAPPORT FINANCIER ANNUEL
RAPPORT DE GESTION
2017

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

AUTORITÉ DES MARCHÉS FINANCIERS
AMF

Le présent document de référence (le « **Document de Référence** ») a été déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers (l'« **AMF** ») le 19 mars 2018, conformément à l'article 212-13 de son règlement général. 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'AMF. Ce document a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

Des exemplaires du Document de Référence sont disponibles auprès de Nicox S.A., Drakkar 2 D, 2405 route des Dolines, 06906 Valbonne, sur le site internet de Nicox S.A. (www.nicox.com) et sur le site internet de l'AMF (www.amf-france.org).

En application de l'article 28 du règlement (CE) n°809/2004 de la Commission, les informations suivantes sont incluses par référence dans le Document de Référence :

- les comptes consolidés, les comptes annuels et les rapports d'audit pour l'exercice 2016 figurant aux sections 20.3 et 20.4 du document de référence de l'exercice 2016 déposé auprès de l'AMF en date du 29 mars 2017 sous le numéro D.17-0258 ;
- les comptes consolidés, les comptes annuels et les rapports d'audit pour l'exercice 2015 figurant aux sections 20.3 et 20.4 du document de référence de l'exercice 2015 déposé auprès de l'AMF en date du 15 avril 2016 sous le numéro D.16-0351 ;
- 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 2016 déposé auprès de l'AMF en date du 29 mars 2017 sous le numéro D.17-0258.

SOMMAIRE

1.	**PERSONNE RESPONSABLE**	**8**
1.1	Responsable du Document de Référence	8
1.2	Attestation du responsable du Document de Référence	8
2.	**CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES**	**9**
2.1	Commissaires aux comptes titulaires et suppléants	9
2.2	Contrôleurs légaux non redésignés au cours des trois dernières années	9
2.3	Honoraires des commissaires aux comptes et des membres de leurs réseaux	10
3.	**INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES**	**11**
3.1	Informations financières sélectionnées du compte de résultat	11
3.2	Informations financières sélectionnées du tableau des flux de trésorerie	13
3.3	Niveau d'endettement de la Société	13
4.	**FACTEURS DE RISQUES ET ASSURANCES**	**14**
4.1	Facteurs de risques	14
4.1.1	Risques liés à VYZULTA™ (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% développé avec Bausch + Lomb	14
4.1.2	Risques spécifiques liés au ZERVIATE™ (précédemment AC-170)	15
4.1.3	Risques spécifiques liés à NCX 4251	15
4.1.4	Risques spécifiques liés à NCX 470	16
4.1.5	Risques spécifiques liés au NCX 4280 (précédemment AC-120)	16
4.1.6	Risques liés à la consommation de trésorerie et aux potentiels besoins futurs en capitaux	16
4.1.7	Transaction avec GHO Capital	18
4.1.8	Risques liés aux potentielles futures opérations d'acquisitions de sociétés et d'acquisitions ou de prises de licences de produits	19
4.1.9	Risques liés à la stratégie et à l'activité de Nicox : la recherche, le développement et la commercialisation de produits ophtalmiques	20
4.1.10	Risques liés aux contraintes réglementaires	21
4.1.11	Risques liés à la mise sur le marché de produits pharmaceutiques	22
4.1.12	Incertitude relative aux prix et aux régimes de remboursement, ainsi qu'en matière de réforme des régimes d'assurance maladie	22
4.1.13	Risques liés aux fabricants, aux coûts de fabrication des produits, au prix des matières premières et dépendance à l'égard de fabricants tiers	23
4.1.14	Protection incertaine procurée par les brevets et les autres droits de propriété intellectuelle; absence de protection pour certains produits ; dépendance à l'égard des secrets commerciaux	23
4.1.15	Dépendance à l'égard des partenaires des accords de collaboration et des consultants externes	25
4.1.16	Risques liés aux essais cliniques et précliniques	26
4.1.17	Dépendance à l'égard du personnel qualifié	26
4.1.18	Risques liés aux nouveaux produits	27
4.1.19	Responsabilité du fait des produits et couverture par les polices d'assurance	27
4.1.20	Concurrence et évolution technologique rapide	27
4.1.21	Risques environnementaux et industriels	28
4.1.22	Risque de dilution	28
4.1.23	Risques liés aux procédures judiciaires et administratives	28
4.1.24	Autres risques	29
4.2	Assurances et couverture de risques	29
4.2.1	Assurances	29
4.2.2	Couverture des risques	30
5.	**INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR**	**31**
5.1	Historique et évolution de la Société	31
5.1.1	Dénomination sociale et nom commercial	31
5.1.2	Lieu et numéro d'enregistrement de l'émetteur	31
5.1.3	Date de constitution et durée de la Société	31
5.1.4	Forme juridique et législations applicable, siège social et numéro de téléphone du siège	31
5.1.5	Évènements importants de l'année 2017 et depuis le 1er janvier 2018	31
5.2	Investissements	36
5.2.1	Investissements historiques	36
5.2.2	Investissements en cours	37
5.2.3	Investissements à venir	37

6.	**APERCU DES ACTIVITES**	**38**
6.1	Principales activités	38
6.1.1	Résumé des principales activités de la Société	38
6.1.2	Les principaux atouts de la Société	40
6.1.3	Stratégie de la Société	41
6.1.4	Informations sur l'œil	42
6.1.5	Le portefeuille de produits de la Société	42
6.2	Contrats commerciaux, industriels et financiers et propriété intellectuelle	54
6.2.1	Principaux accords de collaboration	54
6.2.2	Autres partenariats stratégiques	58
6.2.3	Fabrication et approvisionnement	59
6.2.4	Propriété Intellectuelle	59
6.3	Concurrence	60
6.3.1	Présentation générale	60
6.3.2	Concurrents du VYZULTA et d'autres candidats médicament pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO)	61
6.3.3	Concurrents pour les autres candidats médicament du portefeuille de produits de la Société	62
6.3.4	Autres technologies donneuses d'oxyde nitrique	62
7.	**ORGANIGRAMME**	**64**
7.1	Description du Groupe Nicox	64
7.2	Description des filiales du Groupe	64
7.2.1	Nicox S.A.	64
7.2.2	Nicox Ophthalmics Inc.	64
7.2.3	Nicox Research Institute Srl	65
7.2.4	Nicox Science Ireland Limited	65
8.	**PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS, RAPPORT RSE**	**66**
8.1	Immobilisations corporelles	66
8.2	Informations RSE (Grenelle II)	66
8.2.1	Informations sociales	66
8.2.2	Informations environnementales	66
8.2.3	Informations sociétales	67
8.2.4	Rapport de l'organisme tiers indépendant sur les informations sociales, environnementales et sociétales consolidées figurant dans le rapport de gestion	71
9.	**EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DU RÉSULTAT**	**77**
9.1	État consolidé du résultat global	77
9.2	Frais généraux et administratifs et frais de recherche et développement	77
9.3	Perte nette totale pour la période	77
9.4	État consolidé de la situation financière	77
9.5	Principales données financières consolidés	78
9.6	Principales données financières pour Nicox S.A. : Bilan	81
9.7	Informations sur les délais de paiement des fournisseurs	85
10.	**TRESORERIE ET CAPITAUX**	**86**
10.1.1	Financement par le capital	86
10.2	Flux de trésorerie	88
10.2.1	Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles.	88
10.2.2	Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement.	88
10.2.3	Flux de trésorerie net liés aux activités de financement.	88
10.3	Conditions d'emprunt et structure de financement	88
10.4	Restrictions à l'utilisation des capitaux	88
10.5	Sources de financement attendues pour financer les immobilisations corporelles et les projets d'investissement	88
11.	**RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES**	**89**
11.1	Recherche et développement	89
11.2	Politique de protection de la propriété industrielle	89
11.3	Nature et couverture des familles de brevets détenues par la Société	90
11.4	Dépenses de recherche et développement par projet	97
12.	**INFORMATIONS SUR LES TENDANCES**	**98**

13.	**PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE**	**99**
14.	**ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE**	**100**
14.1	Composition et fonctionnement des organes d'administration, de direction et de surveillance	100
14.1.1	Conseil d'administration	100
14.1.2	Comité de direction	105
14.1.3	Comité Scientifique	106
14.2	Conflits d'intérêt au niveau des organes d'administration, de direction et de surveillance et de la direction générale	106
15.	**REMUNERATION ET AVANTAGES**	**108**
15.1	Politique de rémunération du Président Directeur Général à compter du 1er janvier 2018	108
15.2	Rémunération des mandataires sociaux au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2017	109
15.2.1	Rémunération du Président Directeur Général au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2017	109
15.2.2	Rémunération des mandataires sociaux non dirigeants au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2017	116
15.3	Rémunération, attributions d'options, de bons de souscription d'actions et d'actions gratuites aux membres du Comité de direction	118
15.4	Opérations sur titres effectuées par les dirigeants de la Société	119
15.4.1	Opérations sur titres effectuées par le Président Directeur Général	119
15.4.2	Opérations sur titres effectuées par les administrateurs	119
15.5	Montant total des sommes provisionnées ou constatées par le Groupe aux fins de versement de pensions, de retraites ou d'autres avantages	119
16.	**FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION**	**120**
16.1	Rapport du Conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise	120
17.	**SALARIES**	**142**
17.1	Rapport social	142
17.1.1	Effectifs du Groupe Nicox	142
17.1.2	Organisation du temps de travail	142
17.1.3	Absentéisme	143
17.1.4	Nicox S.A. en 2017	144
17.1.5	Pour les autres filiales du Groupe en 2017	145
17.1.6	Rémunérations	145
17.1.7	Relations Sociales	146
17.1.8	Conditions de travail, de sécurité et hygiène	146
17.1.9	Formation des collaborateurs	146
17.1.10	Emploi et insertion des travailleurs handicapés	147
17.1.11	Œuvres sociales	147
17.1.12	Sous-traitance de certaines activités Ressources Humaines	147
17.1.13	Participation des salariés au capital social	147
17.1.14	Discrimination et diversité	147
17.1.15	Emission de gaz à effet de serre	148
17.2	Participations, bons de souscription d'actions, stock-options, actions gratuites	148
17.2.1	Participations	148
17.2.2	Options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers y compris également les autres instruments financiers donnant accès au capital (BSA, stock-options, BSPCE ...)	149
17.2.3	Bons de souscription d'actions	150
17.2.4	Options de souscription d'actions	151
17.2.5	Actions gratuites	154
17.3	Accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de l'émetteur	156
18.	**ACTIONNARIAT DE LA SOCIÉTÉ**	**157**
18.1	Répartition du capital et des droits de vote	157
18.2	Déclarations de franchissement de seuils statutaires et/ou légaux au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2017	158
18.3	Existence de droits de vote différents	158
18.4	Contrôle de la Société	158
18.5	Accord sur un changement de contrôle de la Société	158

19. OPERATIONS AVEC DES APPARENTES (RAPPORT SPECIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS REGLEMENTES). 159

20. INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'EMETTEUR 163

20.1 Informations financières historiques 163
20.2 Informations financières pro-forma 163
20.3 Etats financiers consolidés au 31 décembre 2017 et Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés 163
20.4 Etats financiers annuels au 31 décembre 2017 et Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels 218
20.5 Informations financières intermédiaires et autres 261
20.6 Politique de distribution des dividendes 261
20.7 Procédures judiciaires et d'arbitrages 261
20.8 Changement significatif de la situation financière ou commerciale depuis le 1er janvier 2018 261

21. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES 262

21.1 Capital social 262
21.1.1 Capital social statutaire et actions en circulation 262
21.1.2 Actions non représentatives du capital 262
21.1.3 Acquisition par la Société de ses propres actions 262
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 263
21.1.5 Synthèse des instruments dilutifs 263
21.1.6 Délégations d'augmentation de capital en cours de validité 264
21.1.7 Information sur le capital de toute société du Groupe faisant l'objet d'une option 267
21.1.8 Historique du capital social pour la période couverte par les informations financières historiques 268
21.2 Actes constitutifs et statuts 271
21.2.1 Objet social 271
21.2.2 Dispositions contenues dans les statuts et le règlement intérieur du Conseil d'administration concernant les membres des organes d'administration 271
21.2.3 Droits, privilèges et restrictions attachés à chaque catégorie d'actions existante 271
21.2.4 Modification des droits des actionnaires 271
21.2.5 Assemblées générales 271
21.2.6 Disposition des statuts, d'une charte où d'un règlement qui pourrait avoir pour effet de retarder, de différer où d'empêcher un changement de contrôle 272
21.2.7 Franchissement de seuils statutaires 272
21.2.8 Modifications du capital social 273
21.2.9 Autres renseignements de caractère général 273
21.3 Marché des titres de la Société 274

22. CONTRATS IMPORTANTS 275

23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS 276

24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC 277

24.1 Responsable de la communication financière 277
24.2 Calendrier indicatif des dates de publication des informations financières 277

25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS 278

26. REFERENCES 279

TABLE DE CONCORDANCE

La table de concordance ci-dessous permet d'identifier dans le 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 S.A., SOCIETE MERE	Chapitre 7 et paragraphe 20.4
3. PARTICIPATIONS – CONTROLES – FILIALES	Chapitre 7
4. INFORMATIONS SOCIALES ET ENVIRONNEMENTALES	Paragraphes 8.2 et 17.1
5. RENSEIGNEMENTS CONCERNANT LES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	Chapitres 14, 15 et 16, paragraphes 17.2,
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 2017	Paragraphe 21.1.3
8. TABLEAU DES RESULTATS DES 5 DERNIERS EXERCICES	Paragraphe 20.4
9. RAPPORT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	Paragraphe 16.1
10. INFORMATIONS REQUISES PAR L'ARTICLE L. 225-100-3	Paragraphe 15,16.1, 21,20.3
11. INFORMATIONS SUR LES DELAIS DE PAIEMENT DES FOURNISSEURS	Chapitre 9

1. PERSONNE RESPONSABLE

1.1 Responsable du Document de Référence

Monsieur 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 le rapport de gestion figurant dans le corps du présent document présente un tableau fidèle de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de Nicox S.A. 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 consolidées au 31 décembre 2017 présentées dans le présent document ont fait l'objet d'un rapport des contrôleurs légaux qui ne contient pas d'observation.

Valbonne, le 16 mars 2018

Michele Garufi
Président Directeur Général

2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES

2.1 Commissaires aux comptes titulaires et suppléants

Commissaires aux comptes titulaires

Ernst & Young Audit
1,2 Place des Saisons - 92400 Courbevoie
RCS Nanterre 344 366 315
Représenté par Monsieur Nicolas Pfeuty

Commissaire aux comptes membre de la compagnie régionale de Versailles

Date de début du premier mandat : 1999

Ernst & Young Audit a été renouvelé en qualité de commissaire aux comptes titulaire lors de l'Assemblée générale des actionnaires de la Société du 16 mai 2017, pour une durée de six exercices sociaux. Son mandat expire par conséquent à l'issue de l'Assemblée générale des actionnaires qui statuera sur les comptes de l'exercice social clos le 31 décembre 2022.

Novances David & Associés
455 Promenade des Anglais
Immeuble Horizon - 06285 Nice Cedex 3
RCS Nice 326 354 099
Représenté par Monsieur Jean-Pierre Giraud

Commissaire aux comptes membre de la compagnie régionale d'Aix-en-Provence

Date de début du premier mandat : 2014

Novances David & Associés a été désigné en qualité de co-commissaire aux comptes titulaire lors de l'Assemblée générale des actionnaires de la Société du 18 juin 2014, pour une durée de six exercices sociaux. Son mandat expire par conséquent à l'issue de l'Assemblée générale des actionnaires qui statuera sur les comptes de l'exercice social clos le 31 décembre 2019.

Commissaire aux comptes suppléant

Novances Déchant et associés
119 rue Michel Aulas - 69654 Villefranche sur Saône cedex
RCS Villefranche-Tarare 321 562 415

Commissaire aux comptes membre de la compagnie régionale de Lyon

2.2 Contrôleurs légaux non redésignés au cours des trois dernières années

Les sociétés Deloitte & Associés, Commissaire aux comptes titulaire, et BEAS SARL, Commissaire aux comptes suppléant, pour la période du 28 mai 2008 au 18 juin 2014, n'ont pas été redésignés lors de l'Assemblée générale ordinaire du 18 juin 2014 statuant sur l'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013. Lors de cette assemblée, le Conseil a soumis à l'assemblée la désignation des sociétés Novances David & Associés et Novances Déchant et associés, lesquelles ont été à cette date nommées, respectivement, Commissaire aux comptes titulaire et Commissaire aux comptes suppléant.

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

Au titre des exercices 2016 et 2017, les honoraires engagés par Nicox S.A. et par ses filiales étrangères entrant dans le périmètre de consolidation pour ses Commissaires aux comptes et les membres de leurs réseaux se décomposent comme suit :

	NICOX S.A.							
	Ernst & Young Audit				**Novances**			
	Montant (HT)		%		Montant (HT)		%	
	2016	2017	2016	2017	2016	2017	2016	2017
Audit								
Commissariat aux comptes, certifications, examen des comptes individuels et consolidés								
Emetteur	182 784	125 000	61,09%	38.57%	37 653	18 735	100,00%	100,00%
Filiales intégrées	5 288	8 000	1,77%	1.31%				
Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes								
Emetteur	111 135	372 863	37,14%	60.13%			0,00%	0,00%
Sous-total	*299 207*	*505 863*	*100,00%*	*100,00%*	*37 653*	18 735	*100,00%*	*100,00%*
Autres prestations rendues par les réseaux								
Fiscal	17 580	6 225	100,00%	100,00%				
Autres (à préciser si>10% des honoraires d'audit)			**0,00%**	**0,00%**				
Sous-total	*17 580*	*6 225*	*100,00%*	*100,00%*				
TOTAL	**316 787**	**512 088**			**37 653**	**18 735**		

3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES

Les informations financières présentées ci-dessous sont issues des états financiers consolidés de la Société pour les exercices clos les 31 décembre 2017 et 2016, préparés conformément aux normes IFRS telles qu'adoptées par l'Union européenne (« IFRS ») figurant au chapitre 20 « Informations Financières » du Document de Référence.

Les états financiers consolidés pour les exercices clos les 31 décembre 2017 et 2016 ont fait l'objet d'un audit par les commissaires aux comptes de la Société, Ernst & Young Audit et Novances David & Associés. Les rapports des commissaires aux comptes sont présentés dans le chapitre 20 « Informations Financières » du Document de Référence.

3.1 Informations financières sélectionnées du compte de résultat

	Notes	2017	2016
Chiffre d'affaires des collaborations	**6.2**	**15 080**	**16**
Paiement de redevances à Pfizer	6.3	(12 775)	-
Chiffre d'affaires net		**2 305**	**16**
Frais de recherche et développement	**6.4**	(9 750)	(12 168)
Frais administratifs	**6.5**	(9 869)	(8 617)
Autres produits	**6.6**	987	770
Autres charges	6.7	(1 207)	(525)
Résultat opérationnel avant variation de la juste valeur des contreparties éventuelles		**(17 534)**	**(20 525)**
Variation de la juste valeur des contreparties éventuelles	**4.1.**	(984)	12 741
Résultat opérationnel		**(18 518)**	**(7 784)**
Produits financiers	**6.8.2**	1 314	1 202
Charges financières	**6.8.2**	(1 908)	(107)
Résultat financier net	**6.8.2**	**(594)**	**1 094**
Résultat avant impôt des activités poursuivies		**(19 112)**	**(6 690)**
(Charge) et produit d'impôt sur le résultat	7	10 815	(52)
Résultat après impôt des activités poursuivies		**(8 296)**	**(6 742)**
Résultat des activités abandonnées, net d'impôt	5	4 678	(12 293)
Perte nette de la période		**(3 618)**	**(19 035)**
Attribuables aux propriétaires de la Société		(3 618)	(19 035)
Résultat par action	8.1	(0,13)	(0,80)
Résultat de base par action des activités poursuivies (en euros)	**8.2**	(0,31)	(0,28)
Résultat de base par action des activités abandonnées (en euros)		0,17	(0,51)

Eléments de l'Etat consolidé de la situation financière

	2017	2016
Trésorerie et équivalents de trésorerie.....	41 394	28 859
TOTAL ACTIF	**152 252**	**148 748**
Total des capitaux propres	128 215	104 549
Total des passifs courants.....	7 978	13 380
Total des passifs non-courants.....	16 059	30 819
TOTAL PASSIF	**152 252**	**148 748**

3.2 Informations financières sélectionnées du tableau des flux de trésorerie

	Notes	2017	2 016
FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES OPERATIONNELLES			
Résultat net		**(3 618)**	**(19 035)**
Résultat net des activités abandonnées	*5*	*4 678*	*(12 293)*
Résultat net des activités poursuivies		(8 296)	(6 742)
Rapprochement de la perte nette et de la trésorerie utilisée pour les activités opérationnelles			
Amortissement et dépréciation		171	220
Résultat net de cession			
Charges liées aux paiements en actions	6.8.1	2 791	2 183
Provisions		**47**	**161**
Impôts différés	7	(10 850)	
Variation de la juste valeur des contreparties éventuelles		**984**	**(12 741)**
Intérêts capitalisés	14	(1 282)	(468)
Différences de change sans effet sur la trésorerie		**1 870**	**(595)**
Flux de trésorerie opérationnels avant variation du besoin en fonds de roulement		**(14 565)**	**(17 982)**
(Augmentation) / diminution des créances clients et autres actifs courants		**(515)**	**106**
(Augmentation) Diminution des subventions publiques à recevoir		(552)	331
Augmentation / (Diminution) des dettes fournisseurs et autres passifs courants		**3 701**	**6 510**
Variation du besoin en fonds de roulement		**2 634**	**6 947**
Flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles des activités poursuivies		**(11 931)**	**(11 035)**
Flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles des activités abandonnées		(479)	(14 679)
Flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles		**(12 410)**	**(25 714)**
FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES D'INVESTISSEMENT			
Acquisition d'une filiale, nette de trésorerie			
Cession d'une filiale, nette de trésorerie	5.1		8 413
Acquisition d'immobilisations incorporelles		**(9)**	**(116)**
Acquisition d'immobilisations corporelles		(77)	(8)
(Acquisition) / Cession d'actifs financiers		**146**	**532**
Flux de trésorerie nets liés aux activités d'investissement des activités poursuivies		**60**	**8 821**
Flux de trésorerie nets liés aux activités d'investissement des activités abandonnées			
Flux de trésorerie nets liés aux activités d'investissement		**60**	**8 821**
FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES DE FINANCEMENT			
Levée de fonds	16	24 509	16 761
(Achat) / ventes d'actions propres		**634**	**(20)**
Flux de trésorerie nets liés aux activités de financement des activités poursuivies		**25 143**	**16 741**
Flux de trésorerie nets liés aux activités de financement des activités abandonnées			(68)
Flux de trésorerie nets liés aux activités de financement		**25 143**	**16 673**
Augmentation / (Diminution) de trésorerie		**12 793**	**(220)**
Trésorerie et équivalents de trésorerie en début d'exercice	15	**28 859**	**29 070**
Impact des variations de taux de change sur la trésorerie		**(258)**	**9**
Trésorerie liée aux activités abandonnées		(479)	(14 747)
Trésorerie liée aux activités poursuivies		13 272	14 527
Trésorerie et équivalents de trésorerie en fin d'exercice	15	**41 394**	**28 859**

3.3 Niveau d'endettement de la Société

La société n'a pas de dettes financières au 31 décembre 2017.

4. FACTEURS DE RISQUES ET ASSURANCES

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

4.1 Facteurs de risques

4.1.1 Risques liés à VYZULTA™ (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% développé avec Bausch + Lomb

VYZULTA™ est un analogue de prostaglandine dont l'un des métabolites est l'oxyde nitrique. VYZULTA est développé pour la réduction de la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. L'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis de VYZULTA, déposée par le partenaire exclusif mondial, Bausch + Lomb (filiale de Valeant Pharmaceuticals International, Inc.), a été approuvée par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine en novembre 2017 et VYZULTA est commercialisé aux Etats-Unis par le partenaire depuis décembre 2017.

La Société a identifié les principaux risques liés au latanoprostène bunod ci-après. Par ailleurs, il est rappelé que l'ensemble des « Risques liés à la stratégie et à l'activité de Nicox : la recherche, le développement et la commercialisation de produits ophtalmiques » s'appliquent au latanoprostène bunod.

Risques liés à la demande d'autorisation de mise sur le marché de VYZULTA™) en dehors des Etats-Unis.

En dehors des États-Unis et de l'Europe, il est serait nécessaire d'obtenir des autorisations réglementaires *ad hoc* avant de mettre un médicament sur le marché. Il n'existe aucune garantie que Bausch + Lomb dépose des demandes d'autorisation de mise sur le marché dans d'autres pays au-delà des Etats-Unis ni, si de telles demandes sont déposées, qu'elles pourront prospérer.

S'agissant des autorisations de mise sur le marché en Europe, une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) devra être déposée auprès de l'AEM (Agence européenne des médicaments) ou, au titre de la procédure décentralisée, auprès des autorités réglementaires nationales des pays européens visés, lesquels mèneraient un processus de validation et d'approbation scientifique visant à évaluer la sécurité et l'efficacité du médicament.

Les exigences de l'AEM ou d'autres autorités règlementaires nationales peuvent différer sensiblement de celles de la FDA et ces autorités peuvent demander la réalisation d'études pré-cliniques et cliniques différentes. ***Si VYZULTA a un potentiel commercial limité, voire inexistant, les activités du Groupe pourraient s'en trouver pénalisées.***

Nicox doit contractuellement recevoir de Bausch + Lomb des redevances nettes sur les ventes de 6 % à 12 % après déduction des paiements dus à Pfizer (voir section 6.2.1 pour des renseignements complémentaires concernant ces paiements). Les redevances perçues par Nicox dépendent des ventes enregistrées par Bausch + Lomb, lesquelles dépendent du succès commercial de la solution ophtalmique latanoprostène bunod aux États-Unis. Nicox ne peut garantir un tel succès commercial. Les chiffres de vente réels peuvent être impactés par les facteurs suivants :

- Le potentiel succès commercial de VYZULTA est tributaire de plusieurs facteurs (aucun de ces facteurs ne pouvant être garanti par le Groupe), notamment :
    - l'obtention par Bausch + Lomb d'un remboursement du produit à un niveau satisfaisant et d'un prix de vente, le cas échéant après rabais, permettant une commercialisation viable ;

- le maintien et le développement de capacités de production commerciales de Bausch + Lomb permettant des conditions de flexibilité des commandes suffisantes ;

- l'acceptation de VYZULTA par la communauté médicale, et, plus généralement, le succès du lancement, des ventes commerciales et de la distribution.

4.1.2 Risques spécifiques liés au ZERVIATE™ (précédemment AC-170)

ZERVIATE™ est un collyre innovant et de formulation brevetée à base de cétirizine développé dans le traitement du prurit oculaire (démangeaisons) associé aux conjonctivites allergiques. En mai 2017, la demande d'autorisation de mise sur le marché de ZERVIATE aux Etats-Unis (*New Drug Application*, NDA) a été approuvée par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine.

La Société a identifié les principaux risques spécifiques à ZERVIATE et les a développés ci-après. Par ailleurs, il est rappelé que l'ensemble des « Risques liés à la stratégie et à l'activité de Nicox : la recherche, le développement et la commercialisation de produits ophtalmiques » s'appliquent à ZERVIATE (AC-170) (voir section 4.1.9).

Le Groupe est confronté à certains risques liés au potentiel commercial de ZERVIATE aux États-Unis.

En septembre 2017, Nicox a conclu un accord de licence exclusif avec Eyevance Pharmaceuticals LLC pour la commercialisation de ZERVIATE aux Etats-Unis. Eyevance prévoit le lancement commercial de ZERVIATE pour la saison 2018 des allergies automnales. Dans l'hypothèse où ZERVIATE serait mis sur le marché aux États-Unis, la Société ne peut garantir qu'il rencontrera un succès commercial :

- Les autorités réglementaires pourraient imposer des restrictions sur l'utilisation ou la vente de ZERVIATE, ces conditions pouvant limiter le marché potentiel, retarder le lancement et/ou réduire le niveau des ventes et la rentabilité du produit ;

- Le succès commercial de ZERVIATE sera tributaire de plusieurs facteurs (aucun de ces facteurs ne pouvant être garanti par le Groupe), notamment :

    - La disponibilité commerciale du produit dans un calendrier dans des quantités suffisantes pour permettre son lancement commercial ;

    - l'obtention par EYEVANCE d'un remboursement à un niveau satisfaisant et d'un prix de vente, le cas échéant après rabais, permettant une commercialisation viable ;

    - le maintien et le développement de capacités de production commerciales permettant des conditions de flexibilité des commandes suffisantes ;

    - l'acceptation de ZERVIATE par la communauté médicale, et, plus généralement, le succès de son lancement, des ventes commerciales et de la distribution.

4.1.3 Risques spécifiques liés à NCX 4251

NCX 4251 est une nouvelle formulation ophtalmique brevetée de propionate de fluticasone développée pour la première fois sous forme de traitement topique ciblé du bord des paupières pour les épisodes aigus de la blépharite. La Société a identifié le principal risque spécifique à NCX 4251 ci-après. Par ailleurs, il est rappelé que l'ensemble des « Risques liés à la stratégie et à l'activité de Nicox : la recherche, le développement et la commercialisation de produits ophtalmiques » s'appliquent à NCX 4251 (voir section 4.1.9).

Le développement du NCX 4251 pourrait être retardé ou échouer.

NCX 4251 est un candidat médicament en développement qui n'est encore entré en aucune phase de développement clinique. Il existe un risque que les résultats de ces études ne soient pas suffisants pour avancer le développement du produit en phase 3, ou que des autres études s'avèrent nécessaires avant de pouvoir avancer son développement. Les études peuvent être plus coûteuses ou plus longues que prévu. Il n'existe aucune garantie que Nicox puisse déposer un dossier d'autorisation de mise sur le marché (*New Drug Application, NDA*) pour le NCX 4251 dans le futur.

4.1.4 Risques spécifiques liés à NCX 470

NCX 470 est un nouvel analogue de la prostaglandine bimatoprost donneur d'oxyde nitrique (NO) développé pour la réduction de la pression intraoculaire (IOP) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. La Société a identifié le principal risque spécifique à NCX 470 ci-après. Par ailleurs, il est rappelé que l'ensemble des « Risques liés à la stratégie et à l'activité de Nicox : la recherche, le développement et la commercialisation de produits ophtalmiques » s'appliquent à NCX 470 (voir section 4.1.9).

Le développement du NCX 470 pourrait être retardé ou échouer.

NCX 470 est un candidat médicament en développement qui n'est encore entré en aucune phase de développement clinique. Il existe un risque que les résultats de ces études ne soient pas suffisants pour avancer le développement du produit en phase avancée, ou que des autres études s'avèrent nécessaires avant de pouvoir avancer son développement. Les études peuvent être plus coûteuses ou plus longues que prévu. Il n'existe aucune garantie que Nicox puisse déposer un dossier d'autorisation de mise sur le marché (*New Drug Application,* NDA) pour le NCX 470 dans le futur.

4.1.5 Risques spécifiques liés au NCX 4280 (précédemment AC-120)

En janvier 2016, Nicox a consenti une licence exclusive mondiale à Ora, Inc. (« Ora ») pour le NCX 4280 (AC-120), une solution ophtalmique qui cible la congestion oculaire matinale, affection caractérisée par un gonflement des paupières (ou syndrome des yeux gonflés) et des rougeurs oculaires. L'approbation réglementaire et le succès commercial du NCX 4280, produit OTC (médicament sans prescription), ne peuvent pas être garantis et dépendent d'Ora et éventuellement d'un potentiel sous-licencié de cette dernière. Nicox pourrait ne jamais recevoir de rémunération supplémentaire.

Selon les termes de l'accord de licence, Ora sera responsable de toutes les activités de développement et financera le NCX 4280 via son organe d'investissement. Ora prévoit de faire progresser le développement clinique du NCX 4280 et de sous-licencier ultérieurement ce composé à un tiers pour une commercialisation future. Nicox est éligible à recevoir un pourcentage de tout revenu reçu par Ora au travers d'un accord de sous-licence potentiel. Néanmoins, il n'existe aucune certitude quant à la capacité d'Ora à mener à terme avec succès le développement du NCX 4280 ni d'identifier un tiers pour assurer une future commercialisation. Par ailleurs, il n'existe aucune certitude que le NCX 4280 sera approuvé par la FDA, ni, si ce candidat médicament est approuvé, qu'il sera un succès commercial.

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

Risques liés à la consommation de trésorerie

Au 31 décembre 2017, la trésorerie et les équivalents de trésorerie du Groupe Nicox s'élevaient à € 41,4 millions, contre € 28,9 millions au 31 décembre 2016.

Nicox a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et considère, à la date du Document de référence, être en mesure de faire face à ses échéances à venir sur les 12 prochains mois.

Nicox anticipe des besoins importants en capitaux pour mener à bien les projets suivants :

- le programme de développement du NCX 4251 (nouvelle formulation ophtalmique brevetée de propionate de fluticasone) pour les épisodes aigus de la blépharite;
- le programme de développement du NCX 470 (nouvel analogue de la prostaglandine bimatoprost donneur d'oxyde nitrique issu de la plateforme de recherche de composés donneurs d'oxyde nitrique brevetés de Nicox) pour la réduction de la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire ; et
- les programmes de recherche et développement des donneurs d'oxyde nitrique purs de nouvelle génération et des nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique qui sont à un stade plus précoce ;
- les activités relatives à ZERVIATE dans le cadre de l'accord avec EYEVANCE.

A ce jour, Nicox ne réalise pas de chiffre d'affaires lié à la vente directe de produits. Les paiements que Nicox pourrait recevoir de partenaires stratégiques dans le cadre d'accords de collaboration peuvent ne pas suffire à couvrir ses charges opérationnelles et il n'existe de surcroît aucune garantie que le Groupe reçoive d'autres paiements dans le cadre de ses accords de collaboration. Par ailleurs, Nicox ne peut garantir que ses choix en termes d'utilisation de sa trésorerie se révèleront adéquats. Nicox aura besoin de lever des fonds supplémentaires dans des proportions qui seront fonction de nombreux facteurs, notamment le coût de développement ou d'enregistrement de nouveaux produits et le cas échéant leur déploiement commercial. Par conséquent, la Société pourrait être amenée à rechercher d'autres sources de financement :

- soit par voie d'augmentation de capital ;
- soit sous forme de prêt ;
- soit en signant des accords de partenariat stratégiques visant à générer de nouveaux revenus provenant de licences de brevets, ou à partager des coûts d'exploitation avec des partenaires.

Nicox ne peut garantir que ses futurs besoins en capitaux seront satisfaits, ni que des financements complémentaires seront disponibles dans des conditions acceptables. Ceci pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière et ses résultats, ainsi que son développement et ses perspectives. Si le Groupe se trouvait dans l'incapacité d'obtenir les financements nécessaires, il pourrait être contraint de retarder, réduire ou supprimer les dépenses liées à certains projets en cours de développement, de rechercher des financements à travers des accords de collaboration, d'accorder des licences pour le développement ou la commercialisation de produits qu'il aurait préféré développer ou commercialiser lui-même, ce qui aurait pour conséquence de réduire la valeur ajoutée que le Groupe pourrait retirer à terme de ces produits. Une telle situation pourrait aller jusqu'à compromettre la poursuite des activités de la société.

La capacité de Nicox à réaliser de nouvelles augmentations de capital étant strictement encadrée, il pourrait être difficile de lever les fonds nécessaires pour financer ses opérations.

Conformément à la législation française, le capital social de Nicox ne peut être augmenté qu'avec l'accord des actionnaires réunis en Assemblée générale extraordinaire. Les actionnaires peuvent transférer au Conseil d'administration une délégation de compétence ou une délégation de pouvoir afin de procéder à une augmentation de capital.

Par ailleurs, le Code de commerce impose certaines restrictions sur la capacité de la Société à fixer le prix des actions offertes sans droit préférentiel de souscription dans le cadre d'une offre publique ou d'un placement privé sans indication des bénéficiaires, ce qui pourrait empêcher la Société de mener à bien une augmentation de capital. Plus précisément, selon le Code de commerce, à moins que l'offre ne représente moins de 10 % du capital social émis (et sous réserve que certaines conditions soient réalisées), aucun titre ne peut être vendu dans le cadre d'une telle offre à un prix inférieur au cours moyen pondéré en fonction du volume au cours des trois dernières séances de Bourse sur Euronext Paris précédant la fixation du prix, lequel peut être minoré d'une décote maximale de 5 %.

Il est précisé, s'agissant des émissions réservées à des personnes nommément désignées ou à des catégories de personnes répondant à des caractéristiques déterminées, que le prix minimum est librement fixé par l'assemblée générale extraordinaire. Dès lors, ces émissions ne sont pas soumises à la règle du prix au moins égal à la moyenne pondérée des cours des trois dernières séances de bourse précédant sa fixation, éventuellement diminué d'une décote maximale de 5%.

Si la Société n'obtient pas les capitaux nécessaires pour financer l'ensemble de ses activités, elle pourrait se retrouver dans l'impossibilité de poursuivre avec succès le développement, le processus réglementaire ou la commercialisation de ses produits.

Le développement de produits pharmaceutiques est une activité fortement consommatrice de trésorerie. La Société estime qu'elle aura besoin de fonds supplémentaires pour continuer de financer ses activités. Ses futurs besoins en capitaux dépendront, et pourraient augmenter sensiblement du fait, de nombreux facteurs, y compris :

- l'évolution et le coût des études précliniques et des essais cliniques ainsi que des autres programmes de recherche & développement (R&D) ;
- en fonction des demandes des autorités réglementaires, l'expansion ou le prolongement des essais cliniques ;
- la portée, le degré de priorité et le nombre de ses programmes de R&D ;
- le franchissement d'étapes ou la survenue d'autres événements qui déclenchent le versement de paiements en vertu d'accords de collaboration ;
- la mesure dans laquelle le Groupe est obligé de rembourser, ou a le droit d'obtenir remboursement, les frais liés aux essais cliniques ;
- les frais liés au dépôt de brevets, à la défense de ces brevets en justice, à la maintenance et l'expansion de brevets et d'autres droits de propriété intellectuelle ;
- les frais liés à la conclusion d'accords de fabrication des produits ; et
- les frais liés à l'établissement, ou à la sous-traitance, ou à la maintenance et à l'expansion d'une infrastructure de vente et de marketing.

La Société pourrait satisfaire ses futurs besoins en capitaux via des accords de collaboration, des augmentations de capital, la souscription de prêts, le remboursement de dépenses au travers du crédit d'impôt recherche ou l'octroi de licences ; et ce jusqu'à ce qu'elle soit en mesure de générer des revenus stables et significatifs. Les bouleversements affectant les marchés boursiers ont généralement rendu plus difficile l'obtention d'un financement par le capital et pourraient avoir un effet matériellement négatif sur la capacité de Nicox à obtenir des financements en quantité suffisante. Le Groupe n'a pas la garantie, s'il obtient des financements supplémentaires, de les obtenir à des conditions acceptables. En l'absence de financements disponibles, Nicox pourrait être obligé de reporter, réduire la portée de ou mettre fin à un ou plusieurs programmes de recherche ou développement ou à une ou plusieurs activité(s). En cas de financements supplémentaires par l'émission d'actions ou d'instruments convertibles en actions, ces financements pourraient sensiblement diluer la participation des actionnaires.

4.1.7 Transaction avec GHO Capital

Le 9 août 2016, Nicox a finalisé le transfert de ses opérations commerciales européennes et internationales à une nouvelle société pharmaceutique pan-européenne dénommée VISUfarma spécialisée dans l'ophtalmologie créée par GHO Capital. La Société a identifié les principaux risques suivants spécifiques à cette transaction.

L'échec ou une sous-performance de VISUfarma aurait une incidence négative sur la valeur des actions de cette société et des obligations PIK (« Payment in Kind ») reçues par Nicox en rémunération de son apport ; de plus, Nicox pourrait ne jamais recevoir de rémunération supplémentaire basée sur la performance.

En conséquence de la transaction avec GHO Capital, telle qu'amendée, Nicox a reçu €9 millions en numéraire et une combinaison d'actions ordinaires de la société nouvelle et de d'obligations PIK (Payment In Kind) valorisées à un total de €13,65 millions. Nicox pourrait également recevoir jusqu'à € 3,35 millions additionnels sous forme d'obligations PIK en cas d'atteinte, par VISUfarma ou par l'une de ses filiales, d'étapes commerciales et d'un plan commercial définis, étapes dont l'atteinte n'est pas garantie. La valeur de VISUfarma et, par extension, la valeur des actions et des obligations PIK reçues par Nicox est soumise aux risques inhérents à une société spécialisée dans le développement et la vente de produits pharmaceutiques, et rien ne garantit que VISUfarma réussira ou que Nicox pourra céder ses actions ou ses obligations PIK à des conditions couvrant leur valeur initiale, ni même qu'elle pourra en obtenir quelque prix que ce soit, ce qui pourrait avoir une incidence négative sur l'activité, la situation financière et les perspectives de Nicox.

La performance et la valeur de la VISUfarma sont sujettes aux risques inhérents à une société spécialisée dans le développement et la vente de produits pharmaceutiques et peuvent avoir une incidence négative sur la société.

4.1.8 Risques liés aux potentielles futures opérations d'acquisitions de sociétés et d'acquisitions ou de prises de licences de produits

Le Groupe a réalisé et pourrait continuer de réaliser des opérations d'acquisition ou de prises de licence. Si le Groupe décidait de mettre en œuvre de telles opérations, il pourrait ne pas être en mesure d'identifier des cibles d'acquisition appropriées ni de réaliser des acquisitions à des conditions acceptables ou encore pourrait se trouver dans l'impossibilité de mener à bien l'intégration de ces acquisitions, ce qui serait susceptible de perturber les opérations du Groupe et d'avoir une incidence négative sur ses activités et ses résultats.

Nicox pourrait continuer à rechercher des acquisitions dans le but d'optimiser son business model, de développer sa base de clientèle, d'accéder à de nouveaux marchés et de réaliser des économies d'échelle. Les acquisitions impliquent certains risques connus et inconnus qui pourraient faire que la croissance et les résultats d'exploitation réels du Groupe diffèrent de ses prévisions. Ainsi, le Groupe :

- pourrait ne pas parvenir à identifier des cibles d'acquisition convenables à des conditions acceptables ;
- pourrait rechercher des acquisitions dans des pays étrangers, ce qui représente des risques supérieurs à ceux inhérents aux acquisitions nationales ;
- pourrait se trouver en concurrence avec d'autres entreprises pour acquérir des produits et des activités complémentaires, ce qui pourrait se traduire par une moindre disponibilité ou une hausse des coûts d'acquisition des cibles visées ;
- pourrait ne pas obtenir les financements nécessaires à des conditions favorables, ou ne pas obtenir de financement du tout, pour réaliser tout ou partie des acquisitions potentielles ; ou
- les produits ou activités acquis pourraient ne pas dégager des résultats conformes aux prévisions du Groupe, lequel risquerait alors de ne pas réaliser le chiffre d'affaires et les bénéfices escomptés.

De plus, une telle stratégie d'acquisition pourrait détourner l'attention de la Direction de ses activités existantes, entraînant une perte de salariés clés. Cette stratégie pourrait également exposer la Direction à des problèmes ou des responsabilités non anticipés, comme la responsabilité en tant que successeur de responsabilités contingentes ou non révélées liées aux activités ou actifs acquis.

Si le Groupe ne parvient pas à réaliser efficacement l'évaluation préalable de ces cibles potentielles (*due diligence*), il risque, par exemple, de ne pas identifier les difficultés des sociétés cibles ou de ne pas repérer des incompatibilités ou d'autres obstacles à une intégration réussie. Son incapacité à intégrer de manière satisfaisante des acquisitions futures pourrait l'empêcher de retirer tous les bénéfices de ces acquisitions et affaiblir considérablement ses activités opérationnelles. Le processus d'intégration peut également perturber son activité et, si de nouveaux produits ou activités ne sont pas mis en œuvre de manière efficace, empêcher la réalisation de la totalité des avantages escomptés par le Groupe et pénaliser ses résultats d'exploitation. De plus, l'intégration totale de nouveaux produits ou de nouvelles activités peut occasionner des problèmes, dépenses, responsabilités et réactions de la concurrence non anticipés. Figurent parmi les difficultés liées à l'intégration d'une acquisition, entre autres :

- des difficultés d'intégration des produits ou activités de l'entreprise cible avec ceux du Groupe ;
- une incompatibilité entre les techniques de commercialisation et de gestion des salariés ;
- maintenir la motivation du personnel et conserver les salariés clés ;
- l'intégration de la culture des deux entreprises ;
- le maintien de relations clients stratégiques importantes ;
- la consolidation des infrastructures d'entreprise et administratives et la suppression des doublons ; et
- la coordination et l'intégration d'organisations séparées géographiquement.

En outre, même si l'intégration des opérations d'une acquisition est réussie, le Groupe peut ne pas retirer tous les avantages escomptés, y compris en termes de synergies, d'économies de coûts ou d'opportunités de croissance attendues. Ces avantages peuvent ne pas être obtenus dans les délais prévus, voire ne jamais se matérialiser.

De plus, du fait d'acquisitions, le Groupe peut se retrouver contraint :

- d'utiliser une partie substantielle de ses ressources de trésorerie ;
- d'accroître ses dépenses et son niveau d'endettement, si le Groupe doit réaliser des emprunts supplémentaires pour financer une acquisition ;
- d'assumer des responsabilités pour lesquelles le Groupe ne sera pas indemnisé par les anciens propriétaires, sachant qu'en outre les obligations d'indemnisation peuvent faire l'objet de litiges ou d'inquiétudes en lien avec la solvabilité des précédents propriétaires ;
- de perdre des contrats existants ou potentiels en raison de conflits d'intérêts ;
- de subir des conséquences fiscales défavorables ou des charges de rémunération différées ;

4.1.9 Risques liés à la stratégie et à l'activité de Nicox : la recherche, le développement et la commercialisation de produits ophtalmiques

La réglementation en vigueur diffère d'un pays à l'autre. Les risques généraux liés aux essais non-cliniques et cliniques, aux contraintes réglementaires et à la mise sur le marché de produits pharmaceutiques sont présentés ci-après. De plus, il faut ajouter que les effectifs de Nicox sont limités.

Les médicaments ne peuvent pas être commercialisés dans un territoire donné avant d'avoir été approuvés 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 les médicaments développés par le Groupe est susceptible d'avoir un effet très défavorable sur son activité.

4.1.10 Risques liés aux contraintes réglementaires

- Le processus réglementaire peut donner lieu à des retards ou des rejets. Les autorités règlementaires 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.

- L'atteinte des objectifs principaux des études cliniques, même avec des résultats statistiquement significatifs, n'offre aucune garantie concernant l'enregistrement ultérieur des médicaments en développement. En effet, les autorités réglementaires peuvent par exemple estimer que le comparateur n'était pas adéquat, que le nombre de patients inclus était insuffisant ou que les résultats, bien que statistiquement significatifs, ne sont pas significatifs d'un point de vue clinique.

- 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 du produit.

- L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), l'AEM, la FDA et les organes réglementaires similaires peuvent également à tout moment mettre en place de nouveaux standards, ou modifier leur interprétation et leur mise en œuvre des standards et exigences existants pour la fabrication, le packaging ou les essais de produits. Une société qui ne serait pas en mesure de s'y conformer pourrait faire l'objet de poursuites réglementaires ou civiles, ou être condamnée à payer des amendes.

- De nouvelles règlementations peuvent être édictées.

- Compte tenu de la disparité des réglementations et des procédures qui varient d'un pays à l'autre, l'obtention d'autorisations dans chaque pays concerné dans un délai raisonnable ne peut être garantie.

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

4.1.11 Risques liés à la mise sur le marché de produits pharmaceutiques

- les autorisations réglementaires peuvent ne pas être reçues dans un délai permettant une rentabilité commerciale ;
- les produits peuvent être difficiles à produire à l'échelle industrielle ou leur production à l'échelle industrielle peut s'avérer trop couteuse ;
- les produits peuvent ne pas être rentables en raison de leur coût de fabrication, de distribution et/ou de leur prix de vente tel qu'imposé par les autorités règlementaires compétentes ;
- les produits pourraient ne pas obtenir d'accord de remboursement dans certains pays ce qui pourrait compromettre leur potentiel commercial dans certains territoires ;
- il pourrait s'avérer difficile d'atteindre des standards de qualité acceptables ;
- la Société peut ne pas trouver de partenaire commercial pour la commercialisation de ses produits ;
- les produits pourraient ne pas être commercialisables en raison de droits détenus par des tiers ;
- des tiers peuvent commercialiser des produits similaires présentant un rapport bénéfice/risque supérieur ou à un prix plus compétitif ; et
- un effet secondaire ou un problème qualité de fabrication peut apparaître à tout moment pour un produit commercialisé, ce qui pourrait entrainer 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.

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

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

En effet, le succès commercial des produits du Groupe dépend en partie de l'accord des autorités de réglementation chargées des assurances-maladie, des compagnies d'assurance privées et autres organismes similaires en matière de prix des produits et de taux de remboursement. Les gouvernements et les tiers-payants cherchent à contrôler les dépenses de santé publique en limitant le remboursement de nouveaux produits. Le Groupe ne peut garantir que lui-même, ses partenaires ou ses concessionnaires obtiendront un taux de remboursement ou un prix suffisant pour les produits de la Société, et la rentabilité commerciale de ces produits sur le marché peut, par conséquent, en être affectée.

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

4.1.13 Risques liés aux fabricants, aux coûts de fabrication des produits, au prix des matières premières et dépendance à l'égard de fabricants tiers

Nicox dépend de tiers pour la fabrication de tous ses produits en développement. Le Groupe ne disposant ni de l'infrastructure, ni de l'expérience requises pour fabriquer des produits pharmaceutiques. Si les fabricants décidaient de modifier le prix des produits, cela pourrait avoir un impact négatif sur la marge perçue par Nicox. En cas de limitation ou de rupture de production de ses produits en développement, Nicox pourrait être contraint de retarder leur développement ou leur commercialisation.

La fabrication de médicaments doit se conformer à la règlementation 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 réglementaires avant l'obtention des autorisations de mises sur le marché. Même après l'approbation des produits, les installations des fabricants avec lesquels la Société est en relation restent sujettes à des inspections périodiques des autorités réglementaires voire à des autorisations administratives qui peuvent être suspendues. Nicox 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 du Groupe à conserver l'autorisation du produit ou sa distribution, ou susceptibles d'obliger le Groupe à employer des ressources supplémentaires, financières ou non. L'activité serait négativement impactée si ses fabricants ne se conformaient pas aux règlementations et recommandations applicables.

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

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

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

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

S'agissant de produits protégés par brevet, si le ou les brevets relatifs à un produit développé par la Société, pris en licence ou acquis venaient à être annulés ou déclarés inopposables, le développement et la commercialisation de ce composé ou produit seraient directement affectés ou interrompus. Dans le secteur pharmaceutique, la législation relative aux brevets varie d'un pays à l'autre et est en constante évolution. La Société peut, pour des raisons budgétaires ou d'autres raisons, ne pas être en mesure de conserver l'ensemble de son portefeuille de brevets compte tenu des coûts élevés des annuités et de potentielles poursuites judiciaires.

Par conséquent, Nicox ne peut garantir :

- qu'elle développera de nouvelles inventions brevetables, ou que ses brevets permettront de développer des produits ayant une rentabilité commerciale ;
- que les brevets déposés seront délivrés ;
- si ces brevets sont délivrés, qu'ils ne seront pas contestés, annulés ou déclarés inopposables ;

- que des tiers n'initieront pas des manœuvres leur permettant de développer des produits qui n'entrent pas dans le champ de protection de ses brevets ; ou

- que les produits qu'elle développe ou qu'elle pourrait prendre en licence ou acquérir ne contreferont pas, ou ne seront pas accusés de contrefaire, des brevets ou autres droits de propriété intellectuelle appartenant à des tiers.

Violation des brevets et autres droits de propriété intellectuelle de Nicox

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

Portée, validité et opposabilité des brevets

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

Pour s'assurer d'une exclusivité la plus longue possible, la Société entend solliciter l'extension de certains de ses brevets pour une durée pouvant atteindre 5 ans. Elle ne peut toutefois garantir que de telles extensions seront obtenues et la non-obtention de ces extensions est susceptible de nuire aux produits concernés.

Contentieux et défense des droits liés aux brevets

Des concurrents peuvent ou pourraient contrefaire des brevets des produits développés ou commercialisés par Nicox ou tenter de les contourner. La Société peut se voir contrainte de recourir à des actions judiciaires afin de faire valoir ses droits, protéger ses secrets commerciaux ou pour déterminer le domaine et la validité des droits exclusifs de tiers. De plus, la capacité du Groupe 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 du Groupe découlant de brevets, même si les droits de la Société devaient prévaloir, pourrait s'avérer coûteux en moyens et en temps, et détournerait l'attention des équipes dirigeantes et du personnel clé de la conduite des affaires de la Société.

Violations possibles des brevets de tiers

Les produits développés ou pris en licence par la Société ne doivent pas enfreindre des droits exclusifs appartenant à des tiers. Des tiers pourraient également arguer de la contrefaçon par Nicox de leurs brevets ou autres droits de propriété intellectuelle. Si une action judiciaire est intentée à ce titre contre la Société, il ne peut être garanti que la Société obtiendrait gain de cause. De plus, même si Nicox a mené des recherches d'antériorité afin de déterminer si ses droits contreviennent à des droits détenus par des tiers, elle ne peut être certaine que tous les droits pertinents ont été identifiés en raison de l'incertitude inhérente à ce type de recherches.

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

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

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

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

Marques

Nicox est exposée à certains risques liés aux marques. Nicox a déposé des demandes dans de nombreux pays en vue de faire enregistrer plusieurs marques, notamment pour ses produits. Ces demandes de dépôt de marques peuvent ne pas aboutir à un enregistrement ou être annulées après leur enregistrement en cas de non utilisation, de déchéance ou de contrefaçon. La Société peut se voir interdire l'utilisation du nom de marque. Certaines des demandes d'enregistrement de marque déposée par la Société peuvent faire l'objet d'oppositions. Il n'existe aucune garantie que la Société soit en mesure de résoudre ces litiges liés aux marques de commerce et litiges du même type à l'avenir. Par ailleurs, les marques destinées à désigner des produits peuvent être rejetées par les autorités règlementaires compétentes.

Salariés, consultants et sous-traitants

La Société ne peut garantir que les engagements de confidentialité conclus avec ses salariés, consultants et sous-traitants seront respectés, qu'elle disposera de recours suffisants en cas de divulgation d'informations confidentielles, ni que ces données confidentielles ne seront pas portées à la connaissance de tiers de toute autre manière ou développées indépendamment par des concurrents.

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

4.1.15 Dépendance à l'égard des partenaires des accords de colla boration et des consultants externes

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

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

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

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

4.1.16 Risques liés aux essais cliniques et précliniques

- L'obtention des autorisations requises pour procéder à des essais cliniques ne peut être garantie.

- Il ne peut être garanti que les essais autorisés seront réalisés dans les délais prévus ou qu'ils pourront l'être sans ressources ou connaissances importantes supplémentaires.

- La responsabilité de toute société conduisant des essais cliniques pourrait être engagée vis-à-vis des patients ou volontaires sains participant ou ayant participé aux études cliniques dans l'hypothèse où ils souffriraient d'effets secondaires liés à l'administration de ses composés alors même que les prescriptions prévues aux protocoles ont été respectées. Toutefois, l'impact de ce risque est limité par la souscription de polices d'assurance portant sur la conduite d'études cliniques. Les sociétés pharmaceutiques ou les autorités réglementaires peuvent suspendre ou mettre fin à des essais cliniques s'ils considèrent que les sujets participant aux essais sont exposés à des risques de santé.

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

- Les médicaments en développement 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.

4.1.17 Dépendance à l'égard du personnel qualifié

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

Par ailleurs, les effectifs réduits du Groupe ne permettent pas de prévoir de remplacement en cas d'indisponibilité d'un collaborateur, de sorte que l'absence prolongée d'un collaborateur peut désorganiser significativement ses activités.

4.1.18 Risques liés aux nouveaux produits

Le développement ou la vente de nouveaux produits pharmaceutiques génère des risques liés à leur nouveauté.

Les Nouvelles Entités Moléculaires (NEMs) sont des composés dont le profil chimique et pharmacologique n'est pas connu lors de leur découverte. Les médicaments en développement couverts par des brevets déposés par Nicox concernant notre technologie de libération d'oxyde nitrique sont des NEMs. Chaque NEM doit faire l'objet d'études ou de tests approfondis afin que ses propriétés chimiques et pharmacologiques puissent être étudiées et explorées en détail. Le résultat de ces études peut conserver une part d'incertitude. Par conséquent, il ne peut être garanti que ces composés s'avèrent posséder chez les patients les mêmes propriétés chimiques et pharmacologiques que celles ayant été démontrées par les études préalables en laboratoire, ni que ces composés n'interagiront de manière imprévisible et toxique avec les fonctions biologiques de l'homme.

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

Certains produits pharmaceutiques en développement par Nicox comprennent des molécules déjà approuvées. Si des données de développement relatives au développement antérieur de ces molécules sont disponibles, Nicox peut les utiliser, mais il existe un risque qu'une molécule utilisée dans une autre formulation ou pour une autre indication montre des effets secondaires différents. Des études de sécurité additionnelles et/ou des études d'efficacité dans la nouvelle indication ou formulation pourraient être requises.

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

L'utilisation de médicaments en développement 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 médicaments en développement ou de la future vente commerciale de ses médicaments en développement, sa responsabilité pourrait être engagée de manière significative, ce qui pourrait avoir des conséquences néfastes pour la Société.

La Société estime qu'elle a obtenu une couverture d'assurance raisonnablement adéquate pour couvrir ses activités actuelles. La Société pourrait ne pas être en mesure de maintenir une couverture adéquate de ses activités ou d'obtenir des couvertures additionnelles en cas de besoin.

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

4.1.20 Concurrence et évolution technologique rapide

Les marchés sur lesquels intervient Nicox sont très concurrentiels et connaissent une évolution rapide. La Société est en concurrence avec des sociétés plus importantes ayant des programmes de développement dans les mêmes indications, et qui ont une plus grande expérience en matière de développement et de commercialisation de produits. En outre, ces sociétés disposent de ressources financières et humaines nettement supérieures à celles de la Société. Par conséquent, la Société ne peut garantir que ses produits :

- obtiendront les autorisations réglementaires nécessaires et atteindront les marchés visés plus rapidement que ses concurrents ;

- pourront faire face à la concurrence de produits existants ou futurs plus sûrs, plus efficaces ou moins onéreux ;

- s'adapteront assez rapidement aux nouvelles technologies et aux progrès scientifiques ; et

- seront acceptés et choisis par les centres médicaux, les médecins ou les patients en remplacement des produits existants.

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

4.1.21 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). Depuis 2012, ces activités sont externalisées. Bien que ces activités soient contrôlées et qu'elles n'impliquent que de faibles quantités de produits dangereux, elles constituent un risque de contamination pour l'environnement. Même si le Groupe estime que ses activités et procédures sont en conformité avec les normes juridiques et réglementaires applicables, le risque de contamination ou de blessure accidentelle lié au stockage, à l'utilisation et à l'élimination de ces produits dangereux ne peut être totalement éliminé. Nicox pourrait, par conséquent, être tenue pour responsable pour des montants supérieurs et au-delà des risques couverts par sa police d'assurance (voir section 4.3.1). La réalisation d'un tel risque pourrait avoir un impact négatif significatif sur la situation financière du Groupe.

4.1.22 Risque de dilution

La participation des actionnaires de la Société dans son capital pourrait être diluée significativement.

Depuis sa création, la Société a émis et attribué des bons de souscription d'actions, des options de souscription d'action et des actions gratuites à ses dirigeants et employés.

Au 1er mars 2018, l'exercice intégral de l'ensemble des instruments donnant accès au capital attribués et en circulation ainsi que l'acquisition définitive de l'ensemble des instruments de capitaux propres permettrait l'émission de 1.451.222 actions nouvelles (chiffre comprenant les 400.000 bons d'attribution d'actions alloués aux anciens actionnaires d'Aciex), générant une dilution égale à 4.91 % sur la base du capital existant à ce jour.

Dans le cadre de sa politique de motivation de ses dirigeants et salariés et afin d'attirer et retenir un personnel qualifié, la Société pourrait procéder à l'avenir à l'émission ou l'attribution d'actions ou de nouveaux instruments financiers donnant accès au capital de la Société pouvant entraîner une dilution supplémentaire, potentiellement significative, pour les actionnaires de la Société.

4.1.23 Risques liés aux procédures judiciaires et administratives

Le 23 novembre 2016, Teva Pharmaceutical Industries Ltd a formé opposition à l'encontre du brevet européen du latanoprostène bunod détenu par la Société (voir la section 11.3 « Nature et couverture des familles de brevets détenues par la Société» du Document de Référence), et sollicite la révocation du brevet dans sa totalité en alléguant son défaut de nouveauté et d'activité inventive.

Le Groupe a déposé à l'Office européen des brevets une réponse le 18 mai 2017 dans laquelle il conteste cette allégation. La division opposition de l'Office européen des brevets a pour sa part fixé au 28 mai 2018 la date de la procédure orale, à l'issue de laquelle l'Office européen des brevets décidera si le brevet est maintenu, maintenu sous une forme modifiée ou révoqué. Le Groupe considère que le risque d'invalidité du brevet est faible et, par conséquent, n'a enregistré aucune provision à ce titre.

Toutefois, l'issue de cette procédure étant par nature incertaine, une décision de l'office défavorable à la Société aurait des effets défavorables significatifs sur l'activité et la situation financière de la Société (voir la section 20.7 « Procédures judiciaires et d'arbitrage » du Document de Référence).

La Société conteste l'assujettissement aux cotisations de sécurité sociale des jetons de présence versés à deux administrateurs mandataires sociaux non-salariés qui sont résidents fiscaux aux Etats-Unis. Une procédure judiciaire est en cours devant le Tribunal des Affaires de Sécurité Sociale de Nice. La Société a enregistré une provision de €46.000 pour litige dans ses comptes.

4.1.24 Autres risques

La Société n'a jamais versé de dividendes

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

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

Ces facteurs de risque sont exposés dans la note 25 « Objectifs et politiques de gestion des risques financiers » de l'annexe aux comptes consolidés.

Risques de marché

Ces facteurs de risque sont exposés dans la note 25.3 « Risque de marché » de l'annexe aux comptes consolidés.

4.2 Assurances et couverture de risques

4.2.1 Assurances

Responsabilité civile des dirigeants

La Société a souscrit une police d'assurance 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 2017 était fixé à € 25 000 000 par période d'assurance. Cette police a été reconduite en 2018.

Responsabilité civile générale : Responsabilité civile exploitation, produits et professionnelle

La Société a souscrit une police d'assurance Master destinée à couvrir la responsabilité civile des sociétés du groupe Nicox dans le cadre de leurs activités, dont le montant de garantie pour 2017 était fixé à € 7 500 000 par sinistre pour les dommages causés aux tiers du fait de leurs activités (Responsabilité Civile Exploitation). La Société a souscrit une extension de garantie Responsabilité Civile Produits et Professionnelle à hauteur de € 2 000 000 par sinistre et par année d'assurance avec une franchise de € 30 000 par sinistre.

La police Master intervient en Différence de Conditions et en Différence de Limites d'une police locale Responsabilité Civile souscrite par Nicox Ophthalmics Inc., qui garantit la Responsabilité Civile Exploitation de Nicox Ophthalmics, Inc. à hauteur de USD 1 000 000 par sinistre et par année d'assurance.

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

Nicox Research Institute a conclu des polices couvrant sa responsabilité civile, pénale, les dommages aux biens, y compris ses équipements électriques et informatique, les produits, ses locaux et les dommages aux tiers survenus dans ses locaux, les accidents du travail et le décès/invalidité de certaines personnes désignées.

Le budget de primes pour 2017, relatif aux assurances ci-dessus s'élève à € 199 949.68.

4.2.2 Couverture des risques

En dehors des polices d'assurances décrites au paragraphe précédent, la Société a pris des précautions pour assurer le maintien de l'exploitation et pour éviter toute perte significative en cas de sinistre majeur. Les données informatiques de la Société sont stockées sur des serveurs centraux situés dans un local sécurisé. Une sauvegarde quotidienne, hebdomadaire et mensuelle est effectuée. Une copie des sauvegardes hebdomadaires est transférée chaque semaine dans un abri atomique situé à l'extérieur des locaux de la Société. La Société confie le stockage et la sauvegarde des matériaux relatifs à ses essais cliniques, des données financières ainsi que des données relatives aux ressources humaines à une société spécialisée.

5. INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR

5.1 Historique et évolution de la Société

5.1.1 Dénomination sociale et nom commercial

La dénomination sociale de la Société est Nicox S.A.

5.1.2 Lieu et numéro d'enregistrement de l'émetteur

Nicox S.A. est immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Grasse (06133) sous le numéro 403 942 642. Le code APE de Nicox S.A. 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 S.A. est une société anonyme française à Conseil d'administration soumise aux dispositions du Code de commerce. Son siège social est situé DRAKKAR D 2405 route des Dolines 06560 Valbonne Sophia Antipolis, France. Numéro de téléphone : +33.4.97.24.53.00.

5.1.5 Évènements importants de l'année 2017 et depuis le 1er janvier 2018

5.1.5.1 Événements importants de l'année 2017

5 janvier 2017 : Nicox a fait un point clinique et réglementaire sur le NCX 4251, sa nouvelle formulation ophtalmique de propionate de fluticasone, développé pour la première fois en application locale pour le traitement des épisodes d'exacerbation aigüe de la blépharite. Sur la base des informations recueillies au cours d'une récente réunion pré-IND (Investigational New Drug) avec le FDA (*Food and Drug Administration*) américaine, Nicoxfinalise le protocole de l'étude de phase 2 de première administration chez l'homme avec pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité du NCX 4251.. Cette étude multicentrique de recherche de dose sera conduite aux Etats-Unis. L'objectif principal de l'étude est de démontrer une différence statistiquement et cliniquement significative dans la proportion de patients présentant une rémission clinique pour chaque dose de NCX 4251 en comparaison au bras contrôle. Un autre objectif de l'étude est d'identifier la dose de NCX 4251 qui serait utilisée en phase 3. Sous réserve de la soumission et de l'acceptation du dossier d'IND (*Investigational New Drug*), Nicox prévoit d'initier cette étude de Phase 2 au cours du quatrième trimestre 2017

24 janvier 2017 : Nicox a fait un point clinique et réglementaire sur le NCX 470 (son nouvel analogue du bimatoprost donneur d'oxyde nitrique) développé pour la réduction de la pression intraoculaire. Nicox a tenu une réunion pré-IND (*Investigational New Drug*) avec la FDA (*Food and Drug Administration*) américaine à la fin de l'année 2016. Sur la base des informations recueillies lors de cette réunion, Nicox finalise le protocole d'une étude de première administration chez l'homme qui sera une étude de phase 2 multicentrique de 28 jours, en simple insu et groupes parallèles, de recherche de dose, chez des sujets adultes avec une PIO élevée due à un glaucome à angle ouvert ou à une hypertension oculaire. Le critère d'évaluation principal de l'étude est la réduction moyenne de la PIO, l'objectif étant d'identifier la dose appropriée de NCX 470, à la fois en termes de sécurité et d'efficacité, qui serait sélectionnée pour les études de phase 3. Le recrutement des sujets pourrait

commencer début 2018, sous réserve de la soumission et de l'acceptation1 du dossier d'IND et il est estimé que l'étude pourrait être réalisée en un an.

21 février 2017 : Nicox a annoncé la présentation de résultats précliniques sur le NCX 667 à la 13ème réunion scientifique de l'Association for *Ocular Pharmacology and Therapeutics* (AOPT). Le NCX 667, molécule synthétisée par Nicox, est le composé leader d'une nouvelle classe de donneurs d'oxyde nitrique purs de nouvelle génération conçus pour optimiser la dose d'oxyde nitrique et réduire la pression intraoculaire (PIO) chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert (GAO) ou d'hypertension oculaire (HTO). Les résultats précliniques présentés dans des modèles d'hypertension oculaire et de glaucome chez le lapin et des primates non humains après administration unique ou répétée ont montré une réduction de la pression intraoculaire (PIO) de 20 % ou plus indépendante du modèle et de l'espèce animale utilisée. En outre, l'administration répétée du NCX 667 entraîne une réduction prolongée de la PIO sans signes de tachyphylaxie ou d'inconfort oculaire.

27 février 2017 : Bausch + Lomb et Nicox S.A. ont annoncé le nouveau dépôt d'un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (*New Drug Application*, NDA) auprès de la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine en vue de l'approbation de la solution ophtalmique de latanoprostène bunod, 0,024 % pour la réduction de la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.

9 mars 2017 : Nicox a annoncé un nouveau dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché (*New Drug Application*, NDA) pour ZERVIATE, son collyre innovant et de formulation brevetée à base de cétirizine développé dans le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques. Nicox a reçu confirmation que les points objet des remarques de la FDA sur les Bonnes Pratiques de Fabrication de l'usine du tiers produisant le principe actif (API), la cétirizine, ont été résolus. A compter de ce nouveau dépôt, la FDA dispose de 30 jours pour en accuser réception, statuer sur la classification et donner une date prévisionnelle de réponse, avec une période d'évaluation d'une durée maximale de 6 mois dans le cas où la classification de la FDA pour le nouveau dépôt est une soumission de Classe 2.

20 mars 2017 : Bausch + Lomb et Nicox ont annoncé que la FDA américaine s'est fixée la date du 24 août 2017 (date PDUFA) pour finaliser son évaluation de la demande d'autorisation de mise sur le marché américain (*New Drug Application*, NDA) pour la solution ophtalmique de latanoprostène bunod, 0,024 % pour la réduction de la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.

11 avril 2017 : Nicox a annoncé que la FDA américaine s'est fixée la date butoir du 8 septembre 2017 (date PDUFA) pour finaliser son évaluation de la demande d'autorisation de mise sur le marché américain (*New Drug Application*, NDA) pour ZERVIATE (solution ophtalmique de cétirizine) 0,24 %, son collyre innovant et de formulation brevetée à base de cétirizine développé dans le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques.

9 mai 2017 : Nicox a annoncé la présentation d'un poster montrant des résultats scientifiques pour le NCX 667 au congrès annuel 2017 de l' *Association for Research in Vision and Ophthalmology (*ARVO), l'un des congrès scientifiques de référence en ophtalmologie. Le NCX 667, molécule synthétisée par Nicox, est le composé leader le plus avancé d'une nouvelle classe de donneurs d'oxyde nitrique purs de nouvelle génération conçus pour optimiser la dose d'oxyde nitrique délivrée après administration en monothérapie ou combinée avec des traitements standard, pour réduire la pression intraoculaire (PIO) de façon significative chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. L'abstract présente des résultats non cliniques obtenus dans des modèles

d'hypertension oculaire et de glaucome chez le lapin et des primates non humains après administration répétée de NCX 667. Les résultats démontrent une réduction rapide et prolongée de la PIO sans signes de tachyphylaxie ou d'inconfort oculaire.

17 mai 2017 : Nicox a annoncé la nomination de Madame Lauren P. Silvernail au Conseil d'administration de la Société pour une durée de 4 ans. Madame Silvernail apporte de nouvelles compétences avec plus de 30 années d'expérience dans la croissance d'entreprise et la stratégie financière dans des sociétés de science de la vie, dont neuf années chez ISTA Pharmaceuticals, une société commerciale dans le domaine de l'ophtalmologie acquise par Bausch + Lomb en 2012. Madame Silvernail est actuellement VP Finance et Administratif et Directeur du *Business Development* de Revance Therapeutics, Inc. où elle a dirigé l'introduction en bourse de la société en 2014, et levé plus de 450 millions de dollars depuis qu'elle a rejoint cette société.

31 mai 2017 : Nicox a annoncé l'approbation par la FDA américaine de la demande d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis (*New Drug Application*, NDA) pour ZERVIATE (solution ophtalmique de cétirizine 0,24 %), la première formulation oculaire topique de cet antihistaminique bien connu pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques. Suite à cette approbation, Nicox a annoncé le 8 juin 2017 une augmentation de son capital social d'un montant nominal de € 597 897, par émission et admission aux négociations sur le marché règlementé d'Euronext à Paris de 597 897 actions nouvelles afin de livrer aux anciens actionnaires d'Aciex (désormais Nicox Ophthalmics Inc.) les actions Nicox leur revenant au titre des bons d'attribution d'actions de catégorie A-1 dont ils sont titulaires (voir le document en date du 30 septembre 2014 enregistré auprès de l'Autorité des marchés financiers sous le numéro E. 14-060 disponible sur le site internet de Nicox).

8 août 2017 : Nicox a annoncé avoir été informée par son partenaire Bausch + Lomb (filiale de Valeant Pharmaceuticals International, Inc.) de la réception d'une lettre de réponse (*Complete Response Letter*) de la FDA américaine pour la solution ophtalmique de latanoprostène bunod, 0,024 % pour la réduction de la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.

15 août 2017 : Nicox a annoncé une augmentation de capital par émission d'actions ordinaires de la Société réservée à une catégorie spécifique d'investisseurs. Le produit brut de l'émission s'élève à € 26,25 millions, pour un total de 3 500 000 actions nouvelles ordinaires. Le produit net de l'émission servira principalement à financer les programmes de recherche et de développement de candidats-médicaments, le fonds de roulement et les besoins généraux de la Société.

18 août 2017 : Nicox a annoncé que son partenaire licencié exclusif mondial l'a informé avoir déposé un mémoire concernant la lettre de réponse (*Complete Response Letter*,) reçue de la FDA américaine le 7 août 2017 relative à la demande d'autorisation de mise sur le marché (*New Drug Application*, NDA) pour la solution ophtalmique de latanoprostène bunod, 0,024 %.

Suite à la révision de son plan de développement en août 2017, le Groupe prévoit de soumettre les dossiers d'*Investigational New Drug* (IND) pour NCX 470 pour la réduction de la pression intraoculaire et NCX 4251 pour la blépharite au cours du 1er semestre 2018.

8 septembre 2017 : Nicox a annoncé l'amendement de certaines stipulations de l'accord avec VISUfarma relatif au transfert des opérations commerciales européennes et internationales de Nicox à VISUfarma réalisé en août 2016. Selon les termes de l'accord amendé, VISUfarma et Nicox sont convenus de modifier les conditions relatives au paiement d'étape potentiel de € 5 millions sous forme d'actions et d'obligations portant intérêt. En vertu de cet

amendement, Nicox recevra un montant additionnel de € 1,65 million sous forme d'actions et d'obligations portant intérêt, portant ainsi le total du prix à € 22,65 millions, contre € 21 millions à l'origine. Désormais, Nicox pourrait recevoir un paiement d'étape pouvant atteindre € 3,35 millions sous forme d'actions et d'obligations portant intérêt si certains objectifs commerciaux sont atteints par VISUfarma. Nicox et VISUfarma sont également convenus que Nicox ne sera plus responsable de la réalisation du développement et de l'approbation réglementaire de NCX 4240 en Europe. Aucun paiement n'est dû et ne sera dû dans le futur au bénéfice d'aucune des parties suite à ce changement. Nicox conserve les droits de développement du NCX 4240 aux États-Unis et au Japon. Enfin, Nicox fera un paiement unique en numéraire de € 479 000 à VISUfarma.

21 septembre 2017 : Nicox a annoncé avoir conclu un accord de licence exclusif avec Eyevance Pharmaceuticals LLC pour la commercialisation de ZERVIATE™ (solution ophtalmique de cétirizine) 0,24% aux Etats-Unis. Selon les termes de l'accord, à effet du 20 septembre 2017, Eyevance effectuera un paiement initial de 6 millions de dollars à Nicox. De plus, Nicox pourrait recevoir jusqu'à 42,5 millions de dollars additionnels sous condition de l'atteinte de futures étapes, dont 5 millions de dollars sont liés à des objectifs de court terme relatifs à la fabrication gérée par Nicox. Le paiement par Eyevance des 37,5 millions de dollars restants est lié à la réalisation d'objectifs de vente prédéfinis, dont 30 millions de dollars subordonnés à des ventes annuelles de 100 millions de dollars et au-delà. Nicox recevra également des redevances de 8 à 15%, fonction des futures ventes nettes de ZERVIATE™. Nicox apportera un soutien à Eyevance dans les activités de fabrication liées à la préparation du lancement et sera également responsable, à ses frais, de la finalisation des activités d'augmentation d'échelle requises pour la fabrication des unités commerciales et des unités échantillon nécessaires au lancement.

10 octobre 2017 : Nicox et pSivida Corp., un leader dans le développement de médicaments et de technologies à libération prolongée, ont annoncé avoir conclu un accord de collaboration visant à explorer le potentiel d'une combinaison de composés donneurs d'oxyde nitrique (NO) de Nicox avec le dispositif bioérodible de délivrance à libération prolongée de pSivida pour développer un médicament à libération prolongée pour réduire la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire. Nicox et pSivida collaboreront pour sélectionner des candidats médicament donneurs d'oxyde nitrique du portefeuille de recherche de Nicox à associer à la technologie à libération prolongée de pSivida. pSivida sera responsable des activités initiales de développement des formules d'implants oculaires pour lesquelles il recevra de Nicox des paiements d'un montant non divulgué. Les deux sociétés pourraient ensuite décider de poursuivre le développement, notamment au travers d'études non cliniques plus détaillées, pour générer des données précliniques et pour permettre l'évaluation d'autres composés dans le cadre de leur collaboration. Nicox effectuerait des paiements additionnels pour toute activité de développement ultérieure de chacune des formules d'implants oculaires sélectionnée par Nicox pour avancer en développement. Toute propriété intellectuelle découlant de cette collaboration portant sur la combinaison médicament-dispositif serait détenue conjointement. Nicox et pSivida négocieront un accord de licence distinct pour tout candidat médicament que les deux sociétés souhaiteraient continuer de développer et potentiellement commercialiser.

20 octobre 2017 : Nicox et Re-Vana Therapeutics Ltd, société de produits et systèmes d'administration oculaires, ont annoncé avoir conclu un accord de collaboration de recherche visant à explorer l'association des composés donneurs d'oxyde nitrique (NO) purs de nouvelle génération de Nicox avec EyeLief™, plateforme d'administration biodégradable, photoréticulée, à longue durée d'action, de Re-Vana visant à réduire la pression intraoculaire (PIO), un facteur de risque majeur pour le développement et la progression du

glaucome. La collaboration non-exclusive sera axée sur le développement d'EyeLief™, plateforme d'administration de médicaments à libération prolongée, appliquée à des donneurs d'oxyde nitrique purs de nouvelle génération de Nicox. EyeLief™ est une technologie novatrice d'implant biodégradable, préformé, photoréticulé, à libération prolongée, qui peut libérer des produits thérapeutiques sur une période étendue après insertion dans l'œil. Selon les termes de l'accord, Re-Vana sera responsable du développement et de la caractérisation des implants EyeLief™ contenant des donneurs d'oxyde nitrique de Nicox et, par la suite, de l'évaluation initiale in vitro du potentiel de ces implants à assurer une libération prolongée sur plusieurs mois. Toute nouvelle propriété intellectuelle développée conjointement découlant de cette collaboration portant sur ces formes à libération prolongée serait détenue conjointement. En fonction du résultat de la collaboration de recherche, Nicox et Re-Vana pourraient entamer des discussions pour continuer le développement d'autres candidats médicament.

24 octobre 2017 : Nicox a fait un point sur les activités de développement. Suite à une mise à jour des délais de fabrication pour la formulation du NCX 4251, la soumission du dossier d'*Investigational New Drug* (IND) pour appuyer une étude clinique de phase 2 est maintenant prévue au deuxième semestre 2018. NCX 4251 est une formule innovante de propionate de fluticasone en développement pour la première fois sous forme topique pour les épisodes d'exacerbation aigüe de la blépharite. La soumission du dossier d'*Investigational New Drug* (IND) pour le NCX 470 pour appuyer une étude clinique de phase 2 est prévue au premier semestre 2018. NCX 470 est un nouvel analogue du bimatoprost donneur d'oxyde nitrique en développement pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension.

2 novembre 2017 : Nicox et son partenaire licencié exclusif mondial Bausch + Lomb ont annoncé l'approbation par la FDA (*Food and Drug Administration*) américaine de l'autorisation de mise sur le marché (*New Drug Application*, NDA) pour VYZULTA™ (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% pour la réduction de la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.

19 décembre 2017 : Nicox a annoncé le démarrage de la distribution de VYZULTA™ (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% aux grossistes pharmaceutiques aux Etats-Unis par son partenaire licencié exclusif mondial Bausch + Lomb. De plus, pour NCX 470, Nicox a annoncé mener des études non cliniques pré-IND (*Investigational New Drug*) et, sous réserve de leurs succès, prévoit actuellement de soumettre un dossier d'IND auprès de la FDA américaine pour ce candidat médicament durant l'été 2018 pour appuyer une étude clinique de phase 2. Pour NCX 4251, Nicox conduit des études de formulation et des études non cliniques pré-IND et, sous réserve de leurs succès, prévoit actuellement de soumettre un dossier d'IND auprès de la FDA américaine pour cet autre candidat médicament durant l'hiver 2018 pour appuyer une étude clinique de phase 2.

5.1.5.2 Événements importants depuis le 1er janvier 2018

3 janvier 2018 : Nicox a annoncé la nomination du Dr. Tomas Navratil en qualité de *Vice President et Head of Development*, à compter du 1er janvier 2018. Dans le cadre de cette fonction nouvellement créée, le Dr. Navratil dirigera toutes les activités de développement cliniques et non cliniques de la Société et reportera au Dr. Michael Bergamini, *Executive Vice President et Chief Scientific Officer* de Nicox.

6 mars 2018 : Nicox a donné une estimation de ses résultats financiers pour l'exercice clos au 31 décembre 2017 de 41, 4 millions d'euros et a annoncé l'ouverture prévue d'un bureau de

développement à Research Triangle Park, en Caroline du Nord aux Etats-Unis. Les soumissions des dossiers d'IND (*Investigational New Drug*) auprès de la FDA américaine sont prévues pour NCX 470 (nouvel analogue de la prostaglandine bimatoprost donneur d'oxyde nitrique) au 3ème trimestre 2018 et pour NCX 4251 (nouvelle formulation ophtalmique brevetée de propionate de fluticasone) au 1er trimestre 2019.

14 mars 2018 : Nicox a annoncé avoir conclu un amendement à son accord de licence mondial portant sur VYZULTA™ (solution ophtalmologique de latanoprostène bunod), 0,024% avec Bausch + Lomb Incorporated, leader mondial de la santé oculaire, filiale de Valeant Pharmaceuticals International Inc.
Dans le cadre d'un accord transactionnel réglant définitivement certains points allégués entre les parties, l'amendement prévoit qu'à compter du 1er janvier 2019, les redevances dues à Nicox en vertu de l'accord initial seront augmentées de 1% pour les ventes nettes excédant 300 millions de dollars par an. Les redevances s'échelonnent désormais de 10% à 16%, en quatre seuils, le seuil maximum pouvant être atteint si le montant des ventes mondiales nettes excède 500 millions de dollars par an. En tenant compte des redevances dues par Nicox à Pfizer, le montant net des redevances revenant à Nicox s'échelonnera de 6% à 12% contre 6% à 11% initialement. De plus, le montant des paiements d'étape potentiels dus à Nicox par Bausch + Lomb a été augmenté de 20 millions de dollars, répartis entre les trois paiements d'étape existants correspondant à des montants croissants de ventes nettes. Le premier montant additionnel sera ajouté au paiement d'étape qui serait dû à l'atteinte d'un montant annuel de ventes nettes de 300 millions de dollars et le dernier montant sera ajouté au paiement d'étape qui serait dû à l'atteinte d'un montant de ventes nettes de 700 millions de dollars. En conséquence, le montant total des paiements d'étape potentiels dus à Nicox a été augmenté, passant de 145 millions de dollars à 165 millions de dollars. Le prochain paiement d'étape dû par Bausch + Lomb, à l'atteinte de ventes nettes pour VYZULTA™ de 100 millions de dollars, demeure d'un montant de 20 millions de dollars, comme prévu initialement, dont 15 millions de dollars dus à Pfizer.

5.2 Investissements

5.2.1 Investissements historiques

La Société sous-traite ses activités de recherche, de développement et de production du principe actif de ses médicaments de ce fait les immobilisations corporelles sont faibles en comparaison de l'ensemble des dépenses de recherche et développement de la Société. La valeur brute des immobilisations corporelles s'élève au 31 décembre 2017 à € 2 353 000.

Les actifs incorporels de la Société se décomposent principalement comme suit :

- Un portefeuille de brevets non-licencié acquis en avril 2009 auprès de la Société Nitromed, couvrant des composés donneurs d'oxyde nitrique d'une valeur brute de € 2 000 000.

- Le portefeuille de médicaments à un stade avancé de développement ciblant les segments majeurs du marché de l'ophtalmologie de Nicox Ophtalmics Inc. (auparavant Aciex Thérapeutics Inc.) pour un montant brut de € 68 123 000.

La société détient également des actions et des obligations portant intérêts de 10% par an respectivement auprès des sociétés IRIS TopCo et VISUFARMA B.V. filiale intégralement détenue par IRIS TopCO pour un montant de € 15 400 000. Les obligations seront emboursées le jour de la cession ou de la cotation de la société IRIS TopCo.

5.2.2 Investissements en cours

La Société n'a pas d'investissements en cours significatifs

5.2.3 Investissements à venir

La Société pourrait être amenée à étudier des opérations potentielles de fusion 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 internationale spécialisée en ophtalmologie développant des solutions innovantes visant au maintien de la vision et à l'amélioration de la santé oculaire. Le portefeuille de Nicox comprend deux produits ophtalmiques approuvés pour leurs commercialisations aux Etats-Unis : VYZULTA™ (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% et ZERVIATE™ (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24%, précédemment nommé AC-170. VYZULTA, indiqué pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire, est commercialisé depuis décembre 2017 sur le marché américain par le partenaire exclusif au niveau mondial Bausch + Lomb (filiale de Valeant Pharmaceuticals International, Inc.). ZERVIATE, indiqué pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques, fait l'objet d'une licence exclusive aux Etats-Unis avec Eyevance Pharmaceuticals LLC et son lancement commercial aux Etats-Unis est prévu pour la saison 2018 des allergies automnales. Outre VYZULTA et ZERVIATE, Nicox a trois programmes de développement : NCX 470 pour la réduction de la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire, NCX 4251 pour les épisodes aigus de la blépharite, et NCX 4280, précédemment nommé AC-120, (dont une licence exclusive au niveau mondial a été accordée à Ora, Inc.) pour la congestion oculaire matinale. NCX 470 est issu de la plateforme de recherche de composés donneurs d'oxyde nitrique (NO) brevetés de Nicox. NCX 4251 et NCX 4280 sont des candidats médicament issus de molécules revisitées, validées sur les plans clinique et commercial dans d'autres indications. Le portefeuille de Nicox comprend également des donneurs d'oxyde nitrique purs de nouvelle génération au stade de la recherche et d'autres composés donneurs d'oxyde nitrique novateurs à un stade exploratoire ciblant la réduction de la pression intraoculaire.

Nicox s'appuie sur son expertise exclusive pour développer de nouvelles molécules brevetables qui libèrent de l'oxyde nitrique (NO), une petite molécule messager qui joue un rôle essentiel dans la régulation de la pression intraoculaire (PIO), soit seule, soit en association avec un agent pharmaceutique existant pour créer une nouvelle molécule au mécanisme d'action double (MoA). Le Prix Nobel a été octroyé aux principaux chercheurs pour la découverte des propriétés de l'oxyde nitrique en tant que molécule de signalisation. VYZULTA, produit phare de la Société, est le premier produit approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine à utiliser une molécule issue de la plateforme de recherche de composés donneurs d'oxyde nitrique brevetés de Nicox. VYZULTA applique cette plateforme de recherche au latanoprost, un analogue de prostaglandine de structure chimique apparentée aux prostaglandines, également connu sous le nom de spécialité Xalatan®. Les analogues de prostaglandine font partie d'une catégorie d'acides gras utilisés en ophtalmologie pour la réduction de la PIO. VYZULTA est le premier analogue de prostaglandine approuvé par la FDA américaine pour la réduction de la PIO, dont l'un des métabolites est l'oxyde nitrique, avec un mécanisme d'action double réuni en une seule molécule plutôt que de faire partie d'une combinaison en dose fixe de deux molécules ou plus incluant des thérapies existantes. VYZULTA est indiqué pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire et est commercialisé sur le marché américain depuis décembre 2017 par le partenaire. Avant VYZULTA, aucun autre produit donneur d'oxyde nitrique n'était approuvé aux Etats-Unis pour la réduction de la PIO.

Le NCX 470, second candidat médicament issu de la plateforme de recherche de composés donneurs d'oxyde nitrique (NO) brevetés de Nicox, est un nouvel analogue de la prostaglandine bimatoprost donneur d'oxyde nitrique en cours de développement pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Le bimatoprost est un analogue de prostaglandine, la classe de médicaments réduisant la PIO la plus couramment utilisée aux Etats-Unis et il est également connu sous le nom de spécialité Lumigan®, leader actuel du marché des ventes pour le traitement du glaucome aux États-Unis. NCX 470 est issu de la même technologie que VYZULTA, utilisant un analogue de prostaglandine comme base pour y greffer une molécule donneuse d'oxyde nitrique (NO) pour obtenir un mécanisme d'action double (MoA) qui pourrait améliorer l'écoulement tant par le réseau trabéculaire que par la voie uvéosclérale Nicox pense qu'en créant des molécules brevetées présentant un mécanisme d'action double (MoA), la réduction de la PIO pourrait être améliorée par rapport au composé d'origine seul, avec un profil de sécurité favorable ou amélioré. Nicox prévoit de soumettre un dossier d'*Investigational New Drug* (IND) auprès de la FDA (*Food and Drug Administration*) américaine au troisième trimestre 2018 pour appuyer une étude clinique de phase 2, sous réserve du succès des études non-cliniques pré-IND actuellement conduites. La soumission du dossier d'IND pour NCX 470 avait été annoncée auparavant pour l'été 2018.

Nicox mène activement des programmes de recherche ciblant la libération d'oxyde nitrique (NO) dans l'œil et a découvert de nouveaux composés chimiques qui libèrent de l'oxyde nitrique à partir de composés pharmacologiquement actifs et non actifs. Les molécules issues de la technologie de première génération ont le potentiel d'un mécanisme d'action double (MoA), combinant la libération d'oxyde nitrique et des analogues de prostaglandine pour en améliorer éventuellement la performance par rapport au composé actif d'origine. Plusieurs classes de composés sont testées en recherche. Bien que la plateforme de première génération ait généré des composés montrant une réduction de la pression intraoculaire (PIO) plus importante que les composés actifs seuls correspondants dans des études précliniques et cliniques, ces composés sont limités par la quantité d'oxyde nitrique libérée, celle-ci étant directement liée à la dose du médicament associé qui peut être administrée. Les donneurs d'oxyde nitrique purs de nouvelle génération de Nicox sont conçus pour optimiser la dose d'oxyde nitrique lorsqu'ils sont administrés seuls ou avec des traitements standard actuels comme traitements adjuvants ou sous forme de produits combinés à dose fixe pour réduire la PIO chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. De multiples candidats médicament actuellement au stade d'optimisation ont démontré une réduction de la PIO dans différents modèles animaux d'hypertension oculaire et sont actuellement au stade d'investigation pour une administration intraoculaire à libération prolongée ciblée. Pour permettre ces investigations, la Société a conclu deux accords exploratoires stratégiques avec pSivida Corp. et Re-Vana Therapeutics pour évaluer si leurs technologies de libération prolongée biodégradables pourraient être utilisées avec les nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique de Nicox

Outre les candidats médicament donneurs d'oxyde nitrique, le portefeuille de la Société comprend des candidats médicament issus de molécules revisitées, molécules d'usage bien établi validées sur les plans clinique et commercial dans d'autres indications ayant le potentiel d'offrir de nouveaux traitements pour diverses pathologies oculaires.

ZERVIATE (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24% - précédemment nommé AC-170, premier produit de la Société approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) américaine, est une nouvelle formulation de la cétirizine développée et approuvée pour la première fois pour une application topique oculaire. ZERVIATE, indiqué pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques, est le premier traitement topique pour les allergies oculaires à utiliser la cétirizine, principe actif du Zyrtec®, qui est commercialisé depuis plus de vingt ans. Nicox estime que l'efficacité et le profil de sécurité de la cétirizine orale, bien identifiés par les praticiens, favorisera l'adoption de ZERVIATE. Eyevance Pharmaceuticals possède les droits exclusifs de commercialisation de ZERVIATE aux Etats-Unis et prévoit son lancement commercial sur le marché américain pour la saison 2018 des allergies automnales.

Le NCX 4251 est une nouvelle formule brevetée de propionate de fluticasone qui est développé pour la première fois sous la forme d'un traitement topique ciblé du bord des paupières pour le traitement des épisodes aigus de la blépharite, une pathologie courante de l'œil caractérisée par une inflammation palpébrale. Le propionate de fluticasone, principe actif du NCX 4251, est un corticostéroïde très répandu commercialisé depuis plus de vingt ans dans plusieurs indications, dont l'asthme et la rhinite allergique, et dont l'affinité pour les récepteurs aux glucocorticoïdes est environ dix fois supérieure à celle de la dexaméthasone, un corticostéroïde couramment utilisé en ophtalmologie. Nicox prévoit de soumettre un dossier d'Investigational New Drug (IND) auprès de la Food and Drug Administration (FDA) américaine au premier trimestre 2019 pour appuyer une étude clinique de phase 2, sous réserve du succès des études de formulation et des études non-cliniques pré-IND actuellement conduites. La soumission du dossier d'IND pour NCX 4251 avait été annoncée auparavant pour l'hiver 2018.

La Société développe également en collaboration avec Ora, Inc. le NCX 4280 (précédemment nommé AC-120), une solution ophtalmique qui cible la congestion oculaire matinale, affection caractérisée par le gonflement palpébral matinal (ou syndrome des yeux gonflés) et la rougeur oculaire. Le gonflement palpébral matinal est un état courant chez les personnes âgées, notamment chez la femme, et qui a des causes variées. Ora prévoit de poursuivre le développement clinique de NCX 4280, puis de le sous-traiter à un tiers pour commercialisation.

Les traitements actuels du glaucome à angle ouvert sont dominés par deux classes de médicaments, les analogues de prostaglandine topiques et les bêtabloquants topiques, diverses combinaisons ayant été introduites au cours des vingt dernières années. Depuis que les analogues de prostaglandines ont commencé à remplacer les bêtabloquants topiques comme agents de première ligne réduisant la pression intraoculaire (PIO) dans le glaucome en 1996, plusieurs médicaments ont été approuvés et la concurrence des génériques est importante dans cette classe. Avant l'approbation de VYZULTA, aucun nouveau mécanisme d'action n'avait été approuvé

ni aux Etats-Unis ni dans l'Union Européenne pour la réduction de la PIO depuis la commercialisation du premier analogue de prostaglandine ce qui conduit, selon notre analyse, à une demande significative de traitements avec de nouveaux mécanismes d'action pour les patients atteints de glaucome chez les professionnels de la santé oculaire.

Les traitements actuels de la conjonctivite allergique sont des antihistaminiques oraux et topiques, les cas les plus sérieux nécessitant des corticostéroïdes topiques ou même par voie orale. Les méthodes de traitement et les molécules sont bien connues et la plupart des antihistaminiques oraux sont maintenant disponibles en tant que génériques aux États-Unis, également délivrés sans ordonnance avec certains antihistaminiques topiques. Néanmoins, de nouveaux produits pour cette pathologie sont nécessaires afin d'élargir les options de traitements proposées aux médecins et aux patients.

Le marché de la blépharite n'est pas bien défini car il n'y a pas de produits approuvés pour traiter spécifiquement la blépharite. Des stéroïdes, des antibiotiques et leurs combinaisons peuvent être prescrits sous forme topique et le traitement de référence actuel est de nettoyer les paupières avec un coton-tige trempé dans une solution savonneuse diluée.

Selon IMS Health Analytics[1], les ventes mondiales de produits ophtalmiques ont atteint 18,6 milliards de dollars en 2016 et augmentent à raison de 5% par an depuis 2012. Aux Etats-Unis seuls, les ventes de produits ophtalmiques ont atteint 8 milliards de dollars en 2016 et augmentent à raison de 8% par an depuis 2012. En ce qui concerne les marchés cibles de la Société, les ventes de médicaments utilisés pour réduire la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome ont généré environ 2,6 milliards de dollars aux Etats-Unis en 2016, avec un taux de croissance annuel de 10% depuis 2012 et représentant 32% des 8 milliards de dollars générés au total par les ventes de médicaments ophtalmiques aux Etats-Unis en 2016.

Bien qu'il n'existe encore aucun traitement approuvé pour le seul traitement de la blépharite, les ventes combinées des prescriptions de stéroïdes et d'antibiotiques par voie topique vendus séparément ou en combinaison à dose fixe pour le traitement de la blépharite, représentent plus de 500 millions de dollars[2] par an. Par ailleurs, les traitements topiques disponibles sur prescription pour les allergies oculaires génèrent environ 700 millions de dollars[3] par an aux Etats-Unis, ce chiffre n'incluant pas les ventes substantielles de médicaments vendus sans ordonnance pour soulager les symptômes de l'allergie oculaire.

Le portefeuille de brevets de la Société comprend des brevets et des demandes de brevet portant sur des compositions de matières (composition of matter), des compositions pharmaceutiques et des méthodes d'utilisation de ses candidats médicament. VYZULTA et ZERVIATE, et les candidats médicament de la Société, NCX 470, NCX 4280 et NCX 4251, sont protégés aux Etats-Unis par des brevets expirant respectivement en 2025, 2032, 2029, 2030 et 2033. Ces dates n'incluent pas de potentielles extensions de brevets qui seraient disponibles. En particulier, Nicox estime que les brevets américains couvrant VYZULTA peuvent être prolongés jusqu'en 2030.

Nicox emploie 30 personnes, parmi lesquelles des équipes pour soutenir les activités de développement aux États-Unis et en France ainsi que les activités de recherche en Italie. Le siège social est situé à Sophia Antipolis, Valbonne, en France et la Société est cotée sur le marché Euronext Paris (COX.PA) depuis 1999.

6.1.2 Les principaux atouts de la Société

Nicox estime que les atouts concurrentiels clés suivants constituent le fondement de sa capacité à développer des solutions de traitement innovantes pour les patients et à devenir un leader en ophtalmologie :

- Son portefeuille de produits approuvés pour la commercialisation aux Etats-Unis : VYZULTA™ et ZERVIATE™;

- Son portefeuille de candidats médicament à un stade de développement clinique, qui comprend des traitements potentiellement premiers ou meilleurs de leur classe, répondant à des besoins médicaux insuffisamment ou non satisfaits en ophtalmologie, dont le glaucome et la blépharite ;

- Sa plateforme de recherche reconnue de composés donneurs d'oxyde nitrique (NO) qui, du point de vue de la Société, offre un avantage concurrentiel pour la découverte et le développement de candidats médicament innovants pour le traitement de la réduction de la pression intraoculaire (PIO) comme le démontrent VYZULTA et NCX 470 ;

- Sa capacité à identifier et à promouvoir efficacement d'autres candidats médicament, à la fois grâce à ses efforts en matière de recherche interne et au travers de possibles opportunités d'obtention de licences ou d'acquisition d'autres produits ophtalmiques ou de candidats médicament qui pourraient compléter son portefeuille actuel ;

- Sa capacité reconnue à conclure des partenariats avec de grandes entreprises pharmaceutiques, comme le prouvent son accord de partenariat exclusif mondial avec Bausch + Lomb pour VYZULTA et son accord de licence exclusif mondial avec Ora Inc. pour le développement et la commercialisation de NCX 4280 (précédemment nommé AC-120) ;

- Sa capacité à conclure des accords de commercialisation ; et

- Son expérience significative en matière de découverte et de développement de médicaments ophtalmiques; ainsi que l'importante expérience opérationnelle, financière de société cotée de son équipe managériale et de son conseil d'administration. Les principaux dirigeants et administrateurs de la Société ont occupé des postes de direction dans de grandes entreprises de produits pharmaceutiques ophtalmologiques et dans des divisions d' Alcon, Inc., Allergan, Inc., Novartis AG, Envisia Therapeutics, Inspire Pharmaceuticals, Parion Sciences and ISTA Pharmaceuticals, Inc.

6.1.3 Stratégie de la Société

L'objectif de la Société est de devenir une société pharmaceutique complètement intégrée et spécialisée dans la découverte, le développement et la commercialisation de nouvelles thérapeutiques ophtalmiques. Les éléments clés de sa stratégie sont les suivants :

- **Créer de la valeur avec VYZULTA dans le domaine du glaucome, au travers du partenariat avec Bausch + Lomb.** Selon les termes de l'accord de licence mondiale exclusive, Bausch + Lomb est responsable des activités de commercialisation. Nicox pourrait recevoir de Bausch + Lomb de futurs paiements d'étape pouvant atteindre un montant maximum de 150 millions de dollars net et des redevances échelonnées nettes de 6 à 12 %, après déduction des paiements dus à Pfizer dans le cadre du contrat de l'accord de résiliation conclu en 2009 où Nicox a recouvré les droits pour VYZULTA. La Société estime que l'expérience de Bausch + Lomb en matière de commercialisation de produits oculaires lui permettra de générer des bénéfices substantiels dans le cadre de ce partenariat.

- **Maximiser la valeur de ZERVIATE aux Etats-Unis à travers la collaboration avec Eyevance Pharmaceuticals.** En septembre 2017, la Société a conclu un accord de licence exclusif avec Eyevance pour la commercialisation de ZERVIATE aux Etats-Unis. Comme pour VYZULTA, cette stratégie permettrait à la Société d'exploiter ses ressources internes tout en générant un bénéfice financier considérable. Nicox estime qu'Eyevance Pharmaceuticals a les ressources financières et les compétences pour mettre en œuvre le plan de lancement de ZERVIATE et maximiser son potentiel commercial sur le marché américain.

- **Faire progresser rapidement ses candidats médicament. au travers d'un développement clinique aux États-Unis.** Les candidats médicament de la Société lui permettent de cibler l'expansion de son portefeuille dans le glaucome avec NCX 470, l'entrée dans le domaine thérapeutique de la blépharite avec NCX 4251. Ils incluent également le NCX 4280 (précédemment nommé AC-120) pour la congestion oculaire matinale et des molécules donneuses d'oxyde nitrique pures de nouvelle génération actuellement à un stade précoce de développement. Alors que la Société prévoit de développer et de commercialiser ces candidats médicament en interne, dans certains cas, comme pour celui du NCX 4280, Nicox pourrait rechercher des collaborations lui permettant de s'appuyer sur les ressources d'un partenaire.

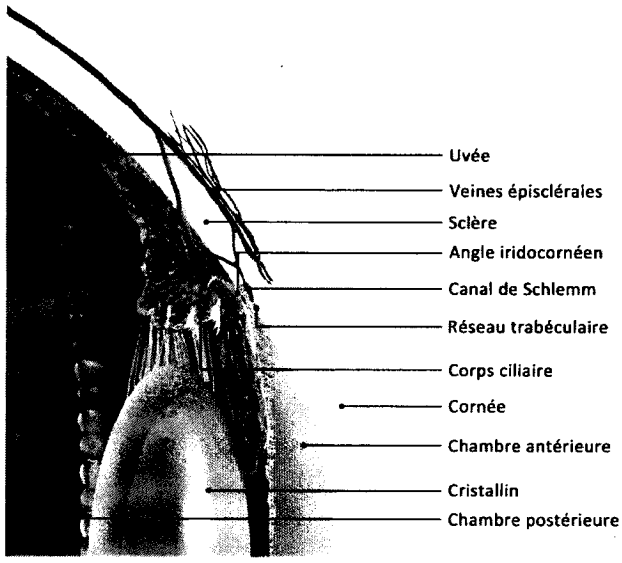
- **Élargir son portefeuille grâce à ses efforts de recherche interne, à de possibles accords de licence ou d'acquisitions d'autres candidats médicament ou de produits ophtalmiques.** La Société prévoit de maintenir et d'élargir ses efforts en matière de découverte interne, en mettant l'accent sur le développement de nouveaux actifs ophtalmiques basés sur la libération d'oxyde nitrique, ainsi que sur l'évaluation de nouvelles opportunités d'acquisition au travers de licence ou d'acquisition d'autres produits ophtalmiques. La Société a conclu deux accords exploratoires

stratégiques avec pSivida Corp. et Re-Vana Therapeutics pour évaluer si leurs technologies de libération prolongée biodégradables pourraient être utilisées avec les nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique de Nicox.

6.1.4 Informations sur l'œil

L'œil est une poche fibreuse qui doit rester « sous tension » grâce à un liquide nommé humeur aqueuse et un gel nommé vitré qui doivent être maintenus à une pression nécessaire pour maintenir la forme et la transparence de l'œil, afin que celui-ci puisse transmettre efficacement la lumière à la rétine. Pour maintenir la pression oculaire, et donc la forme de l'œil, un tissu appelé corps ciliaire produit constamment de l'humeur aqueuse, qui passe à travers la pupille jusque dans l'angle défini par l'avant de l'iris et l'arrière de la cornée. Tout blocage ou dysfonctionnement de ce système de drainage peut entrainer une pression intraoculaire (PIO) anormalement élevée.

L'image suivante représente une section transversale du système de drainage lacrymal de l'œil.

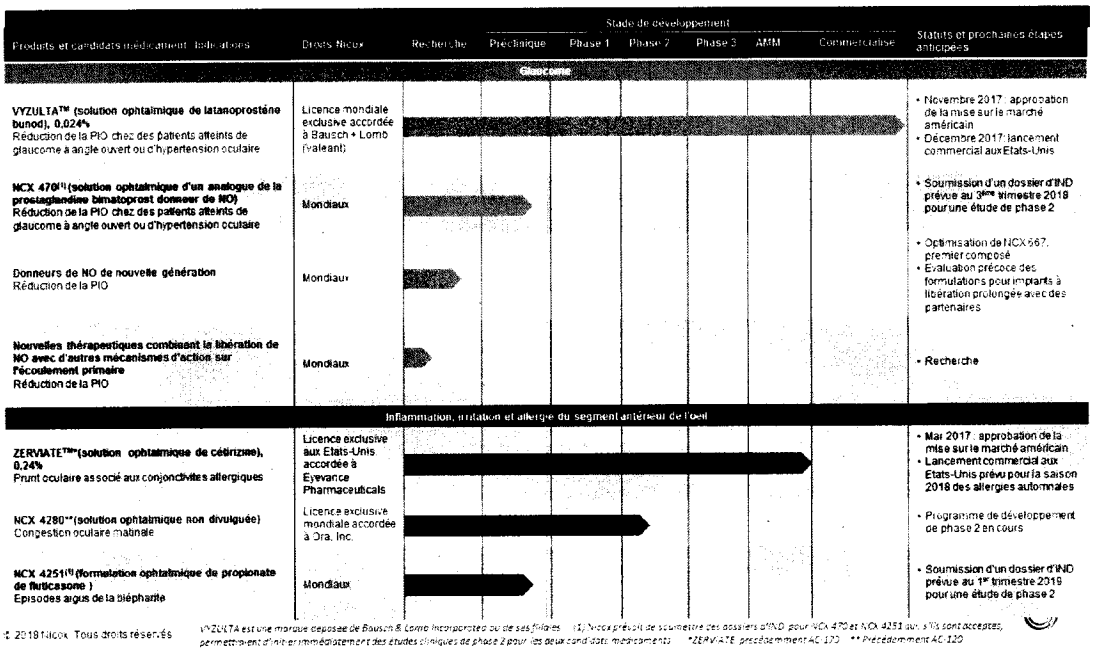


De nombreuses maladies peuvent affecter la partie antérieure et la partie postérieure de l'œil. Des pathologies affectant la partie antérieure de l'œil sont généralement traitées par des formulations topiques appliquées directement dans l'œil sous forme de collyres ou par voie chirurgicale. On utilise généralement des injections intra-vitréennes pour administrer des médicaments dans la partie postérieure de l'œil. Les efforts de développement actuels de la Société concernent les maladies oculaires, et surtout le glaucome, traitées par des formulations topiques.

6.1.5 Le portefeuille de produits de la Société

Le portefeuille de produits de la Société comprend deux produits approuvés par la Food and Drug *Administration* (FDA) américaine au stade de commercialisation aux Etats-Unis et des candidats médicament à différents stades de développement.

Le tableau ci-dessous présente, sous forme synthétique, les principales informations sur les produits approuvés et les programmes de développement. / remplacer avec nouveau pipeline



Présentation générale

Outre les deux produits approuvés par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine pour leurs commercialisations, le portefeuille de la Société comprend des candidats médicament au stade d'études cliniques et précliniques issus à la fois de sa plateforme de recherche de composés donneurs d'oxyde nitrique (NO) brevetés, principalement axée sur la pression intraoculaire (PIO) dans le glaucome et de molécules revisitées, molécules d'usage bien établi validées sur les plans cliniques et commercial dans d'autres indications ayant le potentiel d'offrir de nouveaux traitements pour diverses pathologies oculaires.

Utilisation de l'oxyde nitrique en ophtalmologie

Nicox a acquis une position de leader dans l'application thérapeutique de composés donneurs d'oxyde nitrique (NO). Ses composés sont conçus pour libérer de l'oxyde nitrique avec un effet pharmacologique à l'échelle tissulaire. Conformément à la stratégie de positionnement de Nicox dans le domaine de l'ophtalmologie, sa plateforme de recherche se concentre maintenant sur les pathologies oculaires où il a été démontré que l'oxyde nitrique joue un rôle important.

L'oxyde nitrique, molécule endogène impliquée dans la signalisation cellulaire, joue un rôle fondamental en physiologie et fait l'objet d'un fort intérêt scientifique depuis de nombreuses années, avec notamment l'attribution d'un Prix Nobel. Le lien entre certaines pathologies (dont le glaucome) et un déficit de la production d'oxyde nitrique est de plus en plus reconnu par la communauté médicale[4]. Ceci crée donc l'opportunité de développer de nouveaux traitements médicamenteux libérant de l'oxyde nitrique quand le corps humain ne peut plus en générer en quantités physiologiquement adaptées afin d'assurer le bon fonctionnement des processus biologiques.

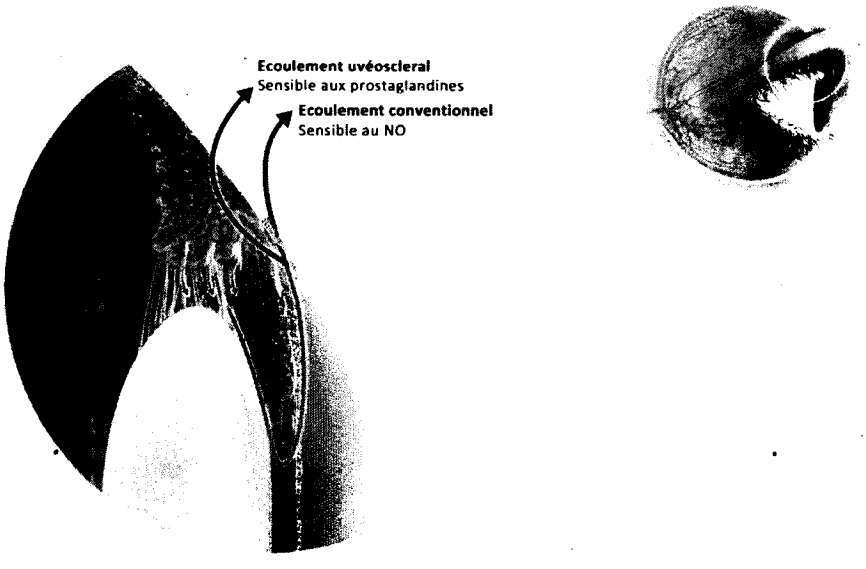
L'oxyde nitrique est présent dans les tissus oculaires, de même que d'autres molécules impliquées dans la cascade de signaux de l'oxyde nitrique. Des études ont montré que l'administration topique de donneurs d'oxyde nitrique classiques (nitroglycérine, isosorbide dinitrate) réduit la pression intraoculaire (PIO), confortant ainsi le rôle de l'oxyde nitrique dans sa régulation[5] [6] [7]. Les patients atteints de glaucome à angle ouvert présentent des niveaux plasmatiques de marqueurs d'oxyde nitrique inférieurs aux individus en bonne santé[8] [9]. Plusieurs études menées sur des modèles animaux ainsi que sur des humains indiquent que la libération d'oxyde nitrique réduit la PIO[10] [11]. Les résultats positifs des études cliniques de phases 2 et de phase 3 obtenus avec le latanoprostène bunod et par la suite, l'approbation de VYZULTA par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine confirment le potentiel de la plateforme de recherche de composés donneurs d'oxyde nitrique de la Société dans le domaine ophtalmologique. En-dehors de VYZULTA, il n'existe aux Etats-Unis actuellement aucun composé donneur d'oxyde nitrique approuvé pour des pathologies ophtalmiques.

Mécanisme d'action de l'oxyde nitrique et des analogues de prostaglandines donneuses d'oxyde nitrique

Des résultats suggèrent que les analogues de prostaglandines, prescrites pour réduire la pression intraoculaire (PIO) élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire, ont un mécanisme d'action (MoA) qui mettrait principalement en jeu une régulation positive de certaines enzymes, se traduisant par un élargissement des espaces interstitiels du muscle ciliaire et contribuant à augmenter l'écoulement par la voie uvéosclérale du flux d'humeur aqueuse[12] [13]. Cette voie est connue sous le nom de voie non conventionnelle Cependant, la voie conventionnelle, qui passe par le réseau trabéculaire jusqu'au canal de Schlemm (vaisseau circonférentiel dans l'angle de l'œil entre la cornée et l'iris qui recueille l'humeur aqueuse de la chambre antérieure et le distribue dans les veines) est considérée être un facteur limitant important dans l'écoulement de l'humeur aqueuse et celle-ci diminue en cas de glaucome. L'oxyde nitrique pourrait avoir un impact sur cette voie[14] [15].

La voie conventionnelle étant connue pour être sensible à l'oxyde nitrique, la Société a cherché à créer un composé qui à la fois libérerait un analogue de la prostaglandine ciblant la voie uvéosclérale et de l'oxyde nitrique ciblant la voie conventionnelle, afin d'obtenir un mode d'action double innovant. C'est en étudiant ce mécanisme que le latanoprostène bunod a été découvert dans le centre de recherche de Nicox en Italie. Le latanoprostène bunod est une version donneuse d'oxyde nitrique d'un médicament existant, le latanoprost, qui appartient à la catégorie des analogues de la prostaglandine F2-alpha. Le latanoprostène bunod est métabolisé, après application sur la surface oculaire, d'une part en acide de latanoprost et d'autre part en une autre substance, qui est elle-même métabolisée ultérieurement pour libérer de l'oxyde nitrique[16] [17].

L'image ci-dessous montre l'écoulement uvéoscléral correspondant à la voie d'écoulement secondaire ou non conventionnelle sensible aux prostaglandines et l'écoulement par le réseau trabéculaire, également connu sous le nom de voie d'écoulement primaire out conventionnel sensible à l'oxyde nitrique.



Des données précliniques démontrent que le latanoprostène bunod réduit davantage la pression intraoculaire (PIO) que le latanoprost seul dans plusieurs tests dans plusieurs modèles animaux[18]. Le partenaire licencié de Nicox, Bausch + Lomb, a effectué des études précliniques pour étudier les effets du latanoprostène bunod sur la contractilité des cellules du trabéculum primaire humain, afin de déterminer si le latanoprostène bunod peut réaliser cette réduction supplémentaire de la PIO par son action sur la voie d'écoulement conventionnelle. Les résultats de ces études précliniques[19] [20] soutiennent la théorie selon laquelle le latanoprostène bunod a un mécanisme d'action double et peut cibler les deux voies d'écoulement aqueuses *in vivo* pour le traitement de l'hypertension oculaire chez les patients souffrant de glaucome ou d'hypertension oculaire. Ces résultats ont été étayés par une étude clinique de phase 2 comparant le latanoprostène bunod au latanoprost[21].

À propos du glaucome

Le glaucome regroupe des pathologies oculaires dans lesquelles le nerf optique est endommagé, ce qui peut entraîner une perte de la vision périphérique et, à terme, du champ visuel central. S'il n'est pas traité, le glaucome peut conduire à la cécité totale. Le glaucome est fréquemment lié à une pression intraoculaire (PIO) anormalement élevée en raison de l'obstruction ou du mauvais fonctionnement des systèmes de drainage de l'humeur aqueuse de l'œil. Les médicaments actuels visent à réduire la PIO afin de ralentir la progression de la pathologie. Un grand nombre de collyres disponibles sur le marché ont pour fonction soit de réduire la quantité de fluide produite par l'œil, soit d'améliorer son écoulement hors de l'œil[22]. Un nombre significatif de patients atteints de glaucome à angle ouvert doivent utiliser plusieurs médicaments pour abaisser leur PIO aux niveaux de pression souhaités, soulignant le besoin de traitements plus efficaces[23] [24] [25].

Une pression intraoculaire (PIO) anormalement élevée ne provoque habituellement pas de symptômes, sauf dans les cas de glaucome aigu à angle fermé, où la PIO peut être trois ou quatre fois plus élevée que la pression normale. Cependant, une PIO anormalement élevée peut conduire à une détérioration du nerf optique et à une perte visuelle, si elle n'est pas traitée. Une étude réalisée en 1998, *The Normal Tension Glaucoma Study*[26] [27], montre qu'une réduction de la PIO permet de ralentir la progression du glaucome à pression normale, forme de glaucome où la PIO du patient se situe dans des niveaux normaux. Une réduction de la PIO est associée à une diminution du risque de progression du glaucome à angle ouvert, chez les patients atteints d'hypertension oculaire, et une diminution de progression de perte de la vision chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert. Chaque réduction d'un mmHg de PIO entraîne une réduction de la progression du glaucome à angle ouvert d'environ 10 à 20% [28] [29] [30]. Les patients atteints de glaucome à angle ouvert qui parviennent à réduire la PIO voient le risque de progression de leur maladie diminuer[31] [32].

En 2016, les ventes mondiales des traitements ciblant le glaucome ont totalisé 5,1 milliards de dollars, représentant 27% des 18,6 milliards de dollars du marché global des médicaments ophtalmiques. Aux Etats-Unis, les ventes de traitements contre le glaucome ont totalisé 2,6 milliards de dollars en 2016, soit 32% des 8 milliards de dollars du marché américain des médicaments ophtalmiques. Aux Etats-Unis, 1,4 milliards de dollars, soit environ 54%, des ventes de médicaments traitant le glaucome étaient des ventes d'analogues de la prostaglandine, dont près de 90% étaient des produits de spécialité Travatan Z® et Lumigan®[33].

Il est estimé que 3,5% de la population mondiale entre 40 et 80 ans seraient affectés par les formes les plus courantes du glaucome et les États-Unis seuls génèrent 34,5 millions de prescriptions par an pour des médicaments pour traiter le glaucome[34] [35] [36] [37] [38].

VYZULTA — Médicament phare

Présentation générale

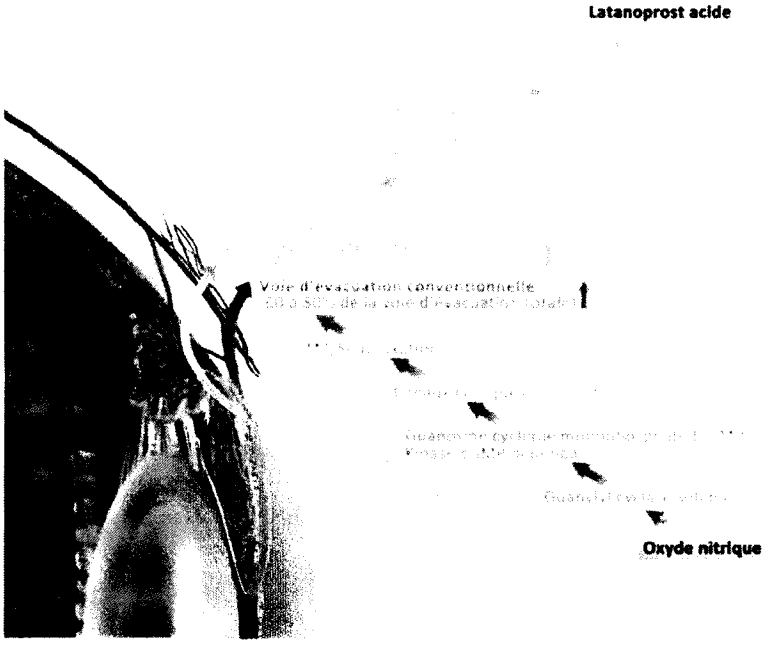
VYZULTA (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024 %, est un analogue de prostaglandine dont l'un des métabolites est l'oxyde nitrique (NO). VYZULTA a été approuvé en novembre 2017 par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine pour le traitement de la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire[39]. Bausch + Lomb, un leader de la santé oculaire, possède les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation de VYZULTA et commercialise VYZULTA sur le marché américain depuis décembre 2017[40].

VYZULTA est conçu pour réduire la pression intraoculaire (PIO) de deux façons, ou mécanismes d'action, différents. Après instillation dans l'œil, VYZULTA est transformé par certaines enzymes présentes dans l'œil en deux substances, d'une part, l'analogue de prostaglandine l'acide de latanoprost et d'autre part, une molécule donneuse d'oxyde nitrique (NO), le mononitrate de butanediol (ou BDMN)[41] [42] [43] [44]. Le BDMN est lui-même ensuite transformé dans les tissus oculaires ciblés, se décomposant en oxyde nitrique et en un composé organique inactif, le 1,4-butanediol[45] [46] [47] [48]. L'acide de latanoprost, l'un des composants actifs de VYZULTA, est libéré dans l'œil où il interagit avec des récepteurs spécifiques (récepteurs de prostaglandine F2-alpha). Cette interaction déclencherait des cascades de signaux intracellulaires se traduisant à terme par une réorganisation du muscle ciliaire lisse dans l'uvée, la couche intermédiaire de l'œil, lequel à son tour améliore le drainage du fluide présent dans l'œil ou humeur aqueuse de la chambre remplie de liquide située à l'avant de l'œil, vers l'arrière via l'uvée et la sclère (l'enveloppe blanche, dure et fibreuse de l'œil); ce drainage est connu sous le nom de voie d'écoulement uvéosclérale non conventionnelle ou voie secondaire. L'oxyde nitrique, second composant actif libéré par VYZULTA, semble améliorer le drainage de l'humeur aqueuse par la voie conventionnelle ou voie primaire en modulant les tissus oculaires connus sous le nom de réseau trabéculaire, et en modifiant la structure

du canal de Schlemm, un canal situé à l'intérieur de l'œil. L'oxyde nitrique libéré déclenche des signaux aboutissant à une réduction de la contractilité et du volume cellulaires pour permettre une amélioration de la voie d'écoulement conventionnelle[49 50 51 52].

La figure ci-dessous illustre ce mode d'action :

Une étude clinique de phase 2 et deux études cliniques de phase 3 ont démontré avec VYZULTA une plus importante réduction de la pression intraoculaire (PIO) et un profil de sécurité comparable à celui de deux médicaments actuellement disponibles, le latanoprost et le timolol, pour la réduction de la PIO chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire[53 54 55 56].



La notice du médicament VYZULTA est disponible sur le site www.vyzulta.com

La Société estime qu'il existe un besoin non satisfait de médicaments améliorant la réduction de la pression intraoculaire (PIO) dans le marché du glaucome et VYZULTA offrirait un traitement différent grâce à ses caractéristiques :

- **Réduction supérieure de la pression intraoculaire (PIO) :** Dans les études cliniques de phase 3, VYZULTA, administré une fois par jour, a démontré une réduction de la PIO significativement statistiquement plus importante que la solution ophtalmique de maléate de timolol 0,5 % administré deux fois par jour au cours de la journée à trois mois de traitement. Après analyse des résultats regroupés de ces études, la réduction de la PIO à 3 mois de traitement par rapport aux valeurs de base se situait entre 7,5 à 9,1 mmHg pour VYZULTA[57]. Dans l'étude clinique de phase 2 randomisée portant sur 413 sujets, VYZULTA a démontré une réduction de la PIO significativement statistiquement plus importante que celle observée avec la solution ophtalmique de latanoprost 0,005 % après quatre semaines de traitement[58].

- **Nouveau mécanisme d'action double (MoA) :** VYZULTA est le premier analogue de prostaglandine approuvé par la *Food and Drug administration* (FDA) américaine pour la réduction de la PIO, dont l'un des métabolites est l'oxyde nitrique et il est la seule monothérapie administrée une fois par jour qui réduit la PIO par deux modes d'action distincts grâce à une prostaglandine et à l'oxyde nitrique (NO).

- **Profil de tolérance favorable :** Dans les études cliniques de phase 3[59], 562 patients ont reçu du VYZULTA. Administré une fois par jour, le soir, VYZULTA a été bien toléré, sans aucun effet indésirable grave lié à son utilisation.

- **Informations liées à la sécurité d'emploi** [60]

  - ✓ Une augmentation de la pigmentation de l'iris, du tissu péri-orbital (paupières), et des cils est susceptible de se produire. La pigmentation de l'iris peut être définitive.

  - ✓ Des modifications progressives des cils peuvent se produire et se traduire par une augmentation de la longueur, de l'épaisseur et du nombre de cils. Ces changements sont habituellement réversibles après l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables les plus fréquents observés avec une incidence ≥2% sont des hyperémies conjonctivales (6%), des irritations oculaires (4%), des douleurs oculaires (3%), et des douleurs à l'instillation (2%)

Résultats des études cliniques pivot de phase 3 effectuées par Bausch + Lomb

En janvier 2013, Bausch + Lomb a initié un programme d'études cliniques de phase 3 [61] [62] [63] comprenant deux études randomisées, multicentriques, menées en double insu et en groupes parallèles. Ces deux études, appelées APOLLO et LUNAR, visaient à comparer, chez des patients souffrant de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire, l'efficacité sur la réduction de la PIO et la sécurité d'emploi de VYZULTA (administré une fois par jour, le soir) avec celles d'une solution ophtalmique de maléate de timolol à 0,5 %, un bêtabloquant adrénergique non sélectif (administré deux fois par jour). Les sujets ont été répartis, selon un ratio de deux pour un, entre le VYZULTA et le timolol. Le critère d'évaluation principal d'efficacité pour ces deux études, qui incluent un total combiné de 840 patients, était la réduction moyenne de la PIO mesurée à des heures précises de la journée au cours d'un traitement de trois mois. La PIO a notamment été mesurée à neuf points de mesures: à 8 h, 12 h puis 16 h, à deux semaines, six semaines et trois mois après la randomisation. Les critères d'évaluation secondaires concernaient le pourcentage de sujets atteignant une PIO inférieure ou égale à 18 mmHg de manière constante aux neufs points de mesure, et présentant une réduction de la PIO supérieure ou égale à 25 % de la valeur moyenne de base, constante aux neufs points de mesure. Les études cliniques de phase 3 avaient pour objectif d'étayer le processus d'approbation par la FDA et ont été menées en Amérique du Nord et en Europe[64] [65] [66].

Le principal objectif d'efficacité de non-infériorité statistique de VYZULTA au maléate de timolol 0,5 % basée sur une PIO moyenne, a été atteint dans les deux études de phase 3. Cette réduction moyenne de PIO a également atteint les critères de supériorité statistique sur le timolol, pour la plupart des points de mesure des deux études, à l'exception du premier point d'évaluation de l'étude LUNAR. De plus, dans une analyse croisée des deux études, VYZULTA a montré, après trois mois, une réduction de PIO de l'ordre de 7,5 à 9,1 mmHg par rapport à la valeur moyenne de base. Des résultats positifs ont également été obtenus pour VYZULTA sur plusieurs critères d'évaluation secondaires. Aucun effet indésirable grave lié au traitement n'a été reporté au cours des deux études cliniques de phase 3 avec VYZULTA[67] [68] [69].Les résultats de chaque étude sont décrits ci-dessous.

Résultats d'une méta-analyse des études pivots de phase 3 LUNAR et APOLLO[70], réalisées par Bausch + Lomb

Une méta-analyse des études APOLLO et LUNAR, randomisées, multicentriques, en double insu et groupes parallèles, et de leurs phases d'extension de sécurité a été publiée (Weinreb, 2018). Des patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension intraoculaire ont été randomisés (2:1) pour recevoir un traitement avec du LBN une fois par jour ou du timolol deux fois par jour pour une durée de 3 mois suivie d'un traitement en ouvert par du LBN pour 3 (LUNAR) ou 9 mois (APOLLO). 92% des 840 patients randomisés ont complétés la période d'étude d'efficacité et 88% ont complété la phase d'extension d'étude de sécurité. La pression intraoculaire (PIO) moyenne était significativement plus basse avec le LBN comparé au timolol aux 9 évaluations de la phase d'étude d'efficacité ($P< 0.001$). Une proportion significativement plus importante de patients atteignait une PIO $\leq$ 18mmHg et une réduction de la PIO $\geq$ 25% comparés à l'entrée dans l'étude et aux patients traités par le timolol ($P< 0.001$). La réduction de la PIO observée avec le LBN a été maintenue au long terme (jusqu'à un an). Les patients qui ont été traités par le timolol, puis par le LBN ont présenté une diminution additionnelle le leur PIO ($P\leq0.009$). Les deux traitements ont été bien tolérés, et il n'y a pas eu de problème de sécurité à long terme associé au traitement par le LBN.

Résultats de l'étude de phase 3 APOLLO réalisée par Bausch + Lomb[71]

Sur 420 sujets randomisés, 387 ont terminé la période de suivi de l'efficacité de trois mois (VYZULTA, n =264 ; timolol 0,5 %, n =123). Pour les neuf points de mesure, la PIO moyenne de l'œil étudié était significativement inférieure avec VYZULTA (de l'ordre de 17,8-18,7 mmHg) qu'avec timolol (de l'ordre de 19,1-19,8 mmHg) ($p \leq 0,002$). Il s'agissait du critère d'évaluation principal. Pour les 9 points de mesure, la variation moyenne de la PIO par rapport aux valeurs moyennes de base s'est également montrée significativement plus importante avec VYZULTA (de -7,7 à -9,1 mmHg) par rapport au timolol (de -6,6 à -8,0 mmHg), la différence étant statistiquement significative ($p \leq 0,002$ pour toutes les mesures). La différence de la PIO moyenne entre les deux traitements était supérieure à 1 mmHg pour tous les points de mesure. Le pourcentage de sujets atteignant une PIO moyenne inférieure ou égale à 18 mmHg ou présentant une réduction de PIO supérieure ou égale à 25 % aux neufs points de mesure, était supérieur dans le groupe VYZULTA par rapport au groupe timolol (PIO moyenne ≤18 mmHg : 22,9 % vs 11,3 %, p=0,005 ; réduction de PIO ≥25 % : 34,9 % vs 19,5 %, p=0,001). Parmi les sujets ayant reçu VYZULTA, 13,4 % ont souffert d'un ou plusieurs événements oculaires indésirables liés au traitement dans l'œil étudié au cours de l'étude en double insu. Pour la majorité d'entre eux, il s'agissait d'irritation oculaire (3,9 %). Pour les sujets ayant reçu du timolol, les effets indésirables les plus courants ont été les irritations oculaires et des douleurs oculaires (2,2 % pour chacun). Aucun élément clinique significatif relatif à la tolérance, à l'acuité visuelle ou aux signes vitaux n'a été signalé.

Dans le cadre de cette étude, après trois mois d'administration quotidienne d'une dose de VYZULTA, celui-ci a montré sa supériorité statistique au regard des critères de supériorité prédéfinis pour l'étude, c'est-à-dire sur le timolol 0,5 % administré deux fois par jours sur des sujets souffrant de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire, basée sur une PIO moyenne de l'œil étudié, à chacun des neufs points de mesure.[72]

Résultats de l'étude phase 3 LUNAR réalisée par Bausch + Lomb[73]

Sur 420 sujets randomisés, 387 ont terminé la phase d'efficacité de trois mois (VYZULTA, n =259 ; timolol 0,5 %, n =128). La moyenne de la PIO de l'œil étudié était significativement inférieure dans le groupe VYZULTA par rapport au groupe timolol 0,5 %, pour la majorité des points de mesure. Il s'agissait du critère d'évaluation principal. Pour huit des neuf points de mesure, la variation de la PIO par rapport aux valeurs de base était plus importante avec VYZULTA (de -7,5 à -8,8 mmHg) par rapport à timolol (de -6,6 à -7,9 mmHg), la différence étant statistiquement significative ($p \leq 0,025$) pour tous les points de mesure de l'étude, à l'exception du premier (la deuxième semaine, à 8 h, p=0,216). Le pourcentage de sujets présentant une réduction de PIO supérieure ou égale à 25 % aux neufs points de mesure était significativement plus élevé dans le groupe VYZULTA par rapport au groupe timolol (31,0 % vs 18,5 %, p=0,007). Par contre, le pourcentage de sujets présentant une PIO moyenne inférieure ou égale à 18 mmHg n'était pas significativement différent entre les deux groupes (17,7 % vs. 11,1 %, p=0,084). 23,8 % des sujets ayant reçu VYZULTA par rapport à 13,3 % de ceux ayant reçu du timolol ont présenté un ou plusieurs effets oculaires indésirables liés au traitement dans l'œil étudié pendant l'étude en double insu. Dans le cas de VYZULTA, l'effet secondaire le plus fréquent était l'hypérémie conjonctivale (9,0 %), alors que dans le cas de timolol il s'agissait d'irritation oculaire (4,4 %). Aucun élément clinique significatif relatif à la tolérance, à l'acuité visuelle ou aux signes vitaux, n'a été signalé.

Lors de cette étude, VYZULTA administré une fois par jour, le soir, a été bien toléré et a démontré, de manière générale, sa supériorité statistique au regard des critères de supériorité prédéfinis de l'étude, par rapport au timolol 0,5 % administré deux fois par jour sur des sujets présentant des glaucomes à angle ouvert ou de l'hypertension oculaire, basée sur une PIO moyenne de l'œil étudié[74].

Résultats de l'étude de phase 2 conduite par Bausch + Lomb [75]

Bausch + Lomb a réalisé une étude de phase 2, randomisée, en simple insu (investigateur), appelée VOYAGER, afin de déterminer les doses les plus efficaces de latanoprostène bunod pour la réduction d'une PIO élevée, pour en faciliter le futur développement clinique et comparer directement VYZULTA et la solution ophtalmique latanoprost 0,005 %.

413 patients ont été recrutés dans 23 sites aux États-Unis et en Europe. Les patients ont été randomisés pour recevoir du latanoprostène bunod à différentes concentrations ou de la solution ophtalmique latanoprost 0,005 % une fois par jour, le soir, pendant 28 jours.

L'étude de phase 2 a rempli le critère principal d'efficacité et a présenté des résultats positifs sur un certain nombre de critères secondaires pour les deux doses les plus élevées testées. Le critère principal d'efficacité était

la réduction de la PIO diurne moyenne par rapport aux valeurs de base au 28ème jour. Les doses de 0,024 % et 0,040 % ont montré une réduction diurne statistiquement significative supérieure à la valeur moyenne de base p<0,01 comparée à la dose de latanoprost 0,005 % au 28e jour, avec une différence pour la dose 0,024 % qui a dépassé 1 mmHg (statistiquement significative : p<0,01).

La dose la plus efficace, soit à 0,024 % de latanoprostène bunod, a également montré des résultats positifs sur plusieurs critères d'évaluation secondaires, y compris une réduction significativement plus importante de PIO diurne à deux des trois points de mesure au 28e jour, ainsi qu'un pourcentage significativement plus élevé de patients répondeurs par comparaison avec la solution ophtalmique latanoprost 0,005 %, définis comme patients ayant atteint une PIO moyenne diurne inférieure ou égale de 18 mmHg. Le taux de répondeurs était de presque 70 % pour la dose 0,024 % de latanoprostène bunod au 28e jour, contre moins de 50 % pour le latanoprost 0,005 % (p=0,05).

L'évaluation de la sécurité d'emploi a démontré que le latanoprostène bunod, à des concentrations de 0,006 % à 0,040 %, administré une fois par jour pendant 28 jours, était bien toléré, sachant toutefois que le groupe traité à 0,040 % a enregistré un taux de réactions oculaires indésirables liés au traitement légèrement supérieur aux concentrations plus faibles. Le même constat s'applique aux groupes traités au latanoprostène bunod par rapport à ceux traités au latanoprost. L'hyperémie oculaire, (œil rouge), un effet indésirable fréquent dans les cas de traitement hypotensif oculaire, n'a pas présenté de différence substantielle entre les groupes de traitements. Une douleur oculaire locale après instillation, plus fréquente avec les traitements au latanoprostène bunod, n'a pas affecté l'observance.

Étude de phase 2 supplémentaire effectuée par Bausch + Lomb[76 77 78]

Bausch + Lomb a réalisé une étude de phase 2 supplémentaire appelée CONSTELLATION pour étudier l'effet de VYZULTA sur la réduction de la PIO diurne et nocturne sur une période de 24 heures, et notamment la nuit.

Cette étude visait à comparer l'effet de VYZULTA administré une fois par jour, le soir, et du maléate de timolol 0,5 % administré deux fois par jour, sur la réduction de la PIO diurne mesurée sur une période de 24 heures chez des sujets présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire. Il s'agissait d'une étude ouverte, randomisée et monocentrique, d'une durée de huit semaines et croisée à la quatrième semaine portant sur 25 sujets randomisés, parmi lesquels 21 ont terminé l'étude réalisée à l'Université de Californie de San Diego. Les sujets ont reçu de manière aléatoire soit du VYZULTA une fois par jour, soit du timolol maléate 0,5 % deux fois par jour pendant 4 semaines et ils ont ensuite reçu le traitement alternatif pendant les 4 semaines suivantes. La PIO et la tension artérielle étaient mesurées toutes les deux heures pendant 24 heures, par rapport à la valeur moyenne de base, lors des visites réalisées à la quatrième et de la huitième semaine.

Alors que les deux traitements réduisaient la PIO diurne moyenne en comparaison à la valeur de base (p<0,001), seul VYZULTA réduisait la PIO moyenne nocturne par rapport à la valeur de base (p=0,002). De plus, le traitement par VYZULTA résultait en une pression de perfusion oculaire, ou PPO, significativement supérieure aux valeurs de base pendant la période diurne, comparativement au timolol pendant la période nocturne (p=0,010). Les résultats de PPO pour VYZULTA n'ont pas été significatifs par rapport à ceux du timolol en période diurne et comparés à la valeur de base en période nocturne. Une PPO basse a été considérée comme un facteur de risque dans la progression du glaucome[79 80 81]. Dans cette étude, VYZULTA a réduit la PIO sans effets négatifs sur la tension artérielle, conduisant à une PPO plus élevée par rapport à la valeur moyenne de base diurne[82]. VYZULTA a également induit une PPO nocturne plus élevée par rapport à celle du timolol, illustrant l'effet plus restreint du timolol sur la réduction de la PIO combiné à une réduction de la tension artérielle moyenne, bien que cette réduction ne soit pas significative. La capacité de VYZULTA à améliorer la PPO, ajoutée à la réduction continue de PIO sur une période de 24 heures, pourrait présenter des avantages dans la prise en charge des patients souffrant de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Une recherche plus poussée de ces effets au cours d'une étude plus large et présentant une pertinence statistique pourrait s'avérer cette étude ne possédant pas de puissance statistique significative. Raison pour laquelle, Bausch + Lomb ne recherche actuellement pas l'autorisation de VYZULTA pour la réduction de PPO. Par conséquent, Bausch + Lomb ne fera pas la promotion de VYZULTA pour cette indication.

Essais cliniques japonais réalisés par Bausch + Lomb [83]

Bausch + Lomb a initié le développement de VYZULTA au Japon, notamment en réalisant en 2013 une étude clinique de phase 1 appelée KRONUS. Il est estimé qu'une seconde étude de confirmation d'efficacité sera nécessaire pour l'enregistrement de VYZULTA au Japon.

KRONUS était une étude clinique ouverte, portant sur un seul groupe de 24 volontaires de sexe masculin. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'effet de VYZULTA en termes de réduction de la PIO sur une période de 24 heures chez des sujets sains japonais. Un profil de référence sur 24 heures a été défini en mesurant la PIO des deux yeux toutes les deux heures entre 20h et 4h puis de nouveau à 8h, 10h, 12h, puis 16h. La PIO a, par la suite, été mesurée aux mêmes neufs points de mesure après 14 jours de traitement avec VYZULTA administré une fois par jour, en soirée. Les résultats ont indiqué que VYZULTA réduisait de manière significative la PIO moyenne des sujets sains japonais à tous les points de mesure sur la période de 24 heures , la PIO étant passée de 13,6 à 10,0 mmHg dans l'œil étudié, soit une réduction de 27 % de la PIO moyenne sur 24 heures.

Ces résultats suggèrent le potentiel de ce composé à apporter une réduction durable de la PIO sur une période de 24 heures à des patients souffrant de glaucome de PIO élevée, mais également chez les patients souffrant de glaucome à PIO normale. Des études avec VYZULTA chez des patients souffrant de glaucome à pression normale s'avèrent justifiées.

Bausch + Lomb a également complété une étude de phase 3 sur la sécurité à long terme, appelée JUPITER, [84] portant sur des patients japonais souffrant de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire, dont les résultats ont été utilisés en tant que données complémentaires de sécurité dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (*New Drug application*, NDA). Dans cette étude, VYZULTA a été bien toléré et aucun effet indésirable lié au traitement n'a été identifié. De manière générale, 58,5 % des sujets ont présenté au moins un événement oculaire indésirable lié au traitement dans l'œil étudié, et 47,7 % des sujets ont présenté au moins un événement oculaire indésirable lié au traitement dans l'œil étudié. Les événements oculaires indésirables les plus fréquents dans l'œil étudié ont été l'hypérémie conjonctivale (17,7 %), la croissance des cils (16,2 %), des irritations oculaires (11,5 %), des douleurs oculaires (10,0 %), l'hyperpigmentation de l'iris (3,8 %) et la blépharo-pigmentation (3,1 %). Au cours de cette étude, aucun des sujets n'a présenté d'hypérémie conjonctivale sévère à aucun point de mesure. Au-delà de l'évaluation de la sécurité d'emploi, la réduction de la PIO a été évaluée dans cette étude ouverte portant sur un seul groupe de patients japonais atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Les résultats ont montré une réduction de la PIO moyenne de 19,6 mmHg (valeur de base) pour l'œil étudié à 15,3 mmHg (22 % de réduction) après 4 semaines de e traitement avec VYZULTA administré une fois par jour, en soirée. Des réductions de la PIO supérieures à 22 % ont été maintenues à toutes les visites jusqu'à 12 mois avec une PIO moyenne de 14,4 mmHg à un an (N=121).

NCX 470

NCX 470 est un nouvel analogue de la prostaglandine bimatoprost donneur d'oxyde nitrique (NO) développé pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. NCX 470 est conçu pour libérer à la fois du bimatoprost et de l'oxyde nitrique après instillation dans l'œil ce qui permettrait une meilleure réduction de la PIO par rapport au bimatoprost seul. Le bimatoprost, commercialisé sous le nom de spécialité Lumigan® (solution ophtalmique de bimatoprost 0,1% et 0,3%) est l'un des principaux produits de la classe des analogues de prostaglandines, la classe de médicaments pour la réduction de la PIO la plus couramment utilisée. La Société estime que le NCX 470 a le potentiel d'avoir une activité de la réduction de la PIO supérieure à celle de VYZULTA compte tenu du profil d'efficacité du bimatoprost et de l'activité modulée par l'oxyde nitrique.

NCX 470 a démontré des résultats prometteurs dans trois modèles précliniques de glaucome et d'hypertension oculaire. Les données suggèrent que le NCX 470 peut réduire la PIO de façon plus importante que le bimatoprost (jusqu'à 3,5 mmHg de réduction dans modèles non cliniques) lorsqu'il est testé avec des solutions contenant des molécules en nombre équivalent d. Notamment, dans un modèle préclinique dans lequel les analogues de prostaglandines sont inefficaces, il apparaît que le NCX 470 réduit la PIO, démontrant ainsi que le groupement donneur d'oxyde nitrique du NCX 470 produirait une action sur la réduction de la PIO[85] [86].

Compte tenu des résultats positifs des études cliniques de phase 3, de la récente approbation et commercialisation de VYZULTA et de l'intérêt accru pour le potentiel des composés donneurs d'oxyde nitrique en ophtalmologie, NCX 470 a été sélectionné pour être développé en interne comme composé leader dans le glaucome.

La Société a tenu une réunion pré-IND (*Investigational New Drug*) avec la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine fin 2016. Sur la base des informations recueillies lors de cette réunion, la Société finalise le protocole d'une étude de première administration chez l'homme de NCX 470 qui sera une étude clinique de phase 2 multicentrique de 28 jours, en double insu et groupes parallèles, de recherche de dose, chez des sujets

adultes avec une pression intraoculaire (PIO) élevée due à un glaucome à angle ouvert ou à une hypertension oculaire. De multiples doses de NCX 470 seront testées versus un comparateur actif. Le critère principal d'évaluation de l'étude est la moyenne de la réduction de la PIO et l'objectif est d'identifier la dose appropriée de NCX 470 qui serait sélectionnée pour les études cliniques de phase 3.

Nicox conduit des études non cliniques pré-IND (*Investigational New Drug*) et, sous réserve de leurs succès, prévoit actuellement de soumettre un dossier d'IND auprès de la *Food and Drug Admnistration* (FDA) américaine pour NCX 470 au troisième trimestre 2018 pour appuyer une étude clinique de phase 2. La soumission du dossier d'IND pour NCX 470 avait été annoncée auparavant pour l'été 2018.

Donneurs d'oxyde nitrique purs de nouvelle génération et composés donneurs d'oxyde nitrique novateurs

La société concentre ses efforts de recherche sur les pathologies oculaires dans lesquelles l'oxyde nitrique (NO) joue un rôle clé en tant que modulateur, y compris dans le glaucome et l'hypertension oculaire. Sa plateforme de recherche de première génération a généré des composés, tels que VYZULTA, montrant une réduction de la pression intraoculaire (PIO) plus importante que celle observée avec les composés actifs correspondants en raison de la réduction supplémentaire de la PIO dû au mécanisme d'action du composé donneur d'oxyde nitrique. Cependant, ces composés de première génération sont limités par des contraintes relatives à la quantité d'oxyde nitrique libérée, celle-ci étant directement liée à la dose du médicament associé qui peut être administrée sachant que ce ratio entre le composé parent et le NO est de 1:1. L'équipe de recherche de Nicox a donc développé une chimie nouvelle pour des molécules donneuses d'oxyde nitrique pures de nouvelle génération qui sont conçues pour optimiser la dose d'oxyde nitrique lorsqu'elles sont administrées seules ou avec les traitements standards sous forme de solutions ophtalmiques ou en administration intraoculaire à libération prolongée. La Société a également conclu des accords exploratoires stratégiques avec pSivida Corp. et Re-Vana Therapeutics pour évaluer si leurs formes de libération prolongée biodégradables pourraient être utilisées avec les nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique de Nicox et des molécules candidates sont actuellement testées.

NCX 667, premier composé donneur d'oxyde nitrique pur de nouvelle génération

Des résultats non cliniques obtenus après une administration répétée de doses obtenus dans des modèles d'hypertension oculaire chez le lapin et des primates non humains après administration répétée de multiple doses de NCX 667 pendant plusieurs jours montrent une réduction rapide et prolongée de la PIO sans signe de tachyphylaxie ou d'inconfort oculaire[87 88 89 90].

Composés donneurs d'oxyde nitrique novateurs

La Société recherche activement des composés donneurs d'oxyde nitrique de classes chimiques et pharmacologiques différentes de celles précédemment évaluées afin de potentiellement accroître la réduction de la PIO en combinant de l'oxyde nitrique à leurs modes d'action. Ce sont de nouvelles classes d'agents thérapeutiques ciblant le flux sortant primaire par combinaison de la libération d'oxyde nitrique avec d'autres mécanismes.

ZERVIATE™

Présentation générale

ZERVIATE (précédemment nommé AC-170) est une solution ophtalmique de cétirizine 0,24 % qui est une nouvelle formulation de la cétirizine, développée et approuvée pour la première fois pour une application topique oculaire[91]. La cétirizine, principe actif du Zyrtec®[92], est un antihistaminique de deuxième génération (antagoniste du récepteur H1) qui se lie de manière compétitive aux sites récepteurs de l'histamine pour réduire : œdème, démangeaisons et vasodilatation. La cétirizine, dans une formulation orale approuvée, a une efficacité et un profil de sécurité systémiques bien identifiés avec une exposition mondiale résultant de 20 ans d'utilisation par voie orale[93]. ZERVIATE a été développé en tant que première et unique forme topique oculaire de la cétirizine.

En mai 2017, la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a approuvé la demande d'autorisation de mise sur le marché (*New Drug Application*, NDA) de ZERVIATE pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques.

En septembre 2017, la Société a conclu un accord de licence exclusive avec Eyevance Pharmaceuticals LLC pour la commercialisation de ZERVIATE aux Etats-Unis et Eyevance Pharmaceuticals prévoit le lancement de ZERVIATE sur le marché américain pour la saison 2018 des allergies automnales.

L'autorisation règlementaire de ZERVIATE a été obtenue via la Section 505(b)(2) de la procédure règlementaire de la FDA, ce qui a permis d'une part de s'appuyer sur les conclusions préalables de la FDA concernant la sécurité et l'efficacité de la cétirizine et, d'autre part, sur des articles spécialisés venant appuyer la demande d'autorisation de mise sur le marché.

À propos de la conjonctivite allergique

La conjonctivite allergique se produit lorsqu'une réaction allergique provoque une conjonctivite. La conjonctivite est une inflammation de la fine couche de tissu qui recouvre la surface blanche de l'œil et la surface intérieure des paupières. Elle peut affecter un œil ou les deux yeux. Les signes et les symptômes de la conjonctivite peuvent inclure rougeurs de l'œil, larmoiements excessifs, brûlures et démangeaisons, écoulements d'aspect purulent, vision floue et sensibilité accrue à la lumière.

Plus de 75 millions de personnes souffriraient de conjonctivite allergique aux États-Unis et l'incidence de la conjonctivite allergique se situerait entre 15 % et 40 %[94]. Selon *IMS Health Analytics*[95], le marché annuel américain des prescriptions pour les traitements de la conjonctivite allergique représente un total d'environ 700 millions de dollars, ce qui n'inclut pas les ventes substantielles sans ordonnance de collyres qui, de l'avis de la Société, sont moins efficaces.

Données cliniques[96]

L'efficacité de ZERVIATE a été démontrée dans trois études de phase 3 randomisées, en double-insu par rapport au groupe témoin (véhicule), utilisant le modèle CAC *(Conjunctival Allergen Challenge)* d'Ora Inc. chez des patients sensibles à la conjonctivite allergique, afin d'évaluer le prurit oculaire. Le début et la durée d'action ont été évalués dans deux de ces études, dans lesquelles les sujets ont reçus de manière aléatoire soit du ZERVIATE soit du véhicule. Les sujets ont été évalués selon une échelle de gravité de prurit oculaire de 0 (aucun prurit) à 4 (prurit incapacitant), et ce à différentes échéances de tests après administration du modèle CAC.

Le tableau ci-dessous présente les données des scores de la moyenne de gravité du prurit oculaire après administration d'un antigène selon le modèle CAC. Une différence d'une unité par rapport au groupe témoin est considérée comme étant un changement cliniquement significatif du score de gravité du prurit oculaire.

	Étude 1				Étude 2			
	15 minutes post-traitement		8 heures post-traitement		15 minutes post-traitement		8 heures post-traitement	
Statistiques	ZERVIATE N=50	Véhicule N=50	ZERVIATE N=50	Véhicule N=50	ZERVIATE N=51	Véhicule N=50	ZERVIATE N=51	Véhicule N=50
3 minutes post-CAC								
Moyen	1,00	2,38	1,76	2,69	1,01	2,54	1,94	2,86
Différence traitement (95 % CI)(1)	−1,38 (−1,72, −1,05)*		-0,93 (-1,26, -0,61)*		-1,53 (-1,92, -1,15)*		-0,92 (-1,25, -0,58)*	
5 minutes post-CAC								
Moyen	1,18	2,43	1,85	2,74	1,17	2,51	2,03	1,82
Différence traitement (95 % CI)(1)	-1,25 (-1,58, -0,91)*		-0,89 (-1,24, -0,54)*		-1,34 (-1,71, -0,97)*		-0,90 (-1,23, -0,57)*	
7 minutes post-CAC								
Moyen	1,11	2,11	1,54	2,53	1,15	2,23	2,94	2,66
Différence traitement (95 % CI)(1)	-1,00 (-1,35, -0,65)*		-0,99 (-1,40, -0,59)*		-1,07 (-1,46, -0,69)*		-0,84 (-1,21, -0,48)*	

(1) Les valeurs de différence de traitement correspondent au rapport groupe moyen actif moins groupe témoin à chaque point de mesure post-CAC.
* $p<0,05$

Les sujets ayant reçu du ZERVIATE ont montré une réduction du prurit oculaire statistiquement et cliniquement significative par rapport au groupe témoin (véhicule) à 15 minutes et 8 heures après instillation ($p<0,05$). Au cours de sept études cliniques menées sur des sujets souffrant de conjonctivite allergique ou risquant de développer une conjonctivite allergique, les effets indésirables les plus fréquents sont apparus chez environ 1 % à 7 % du groupe ayant reçu du ZERVIATE ou du groupe témoin. Ces réactions étaient l'hypérémie oculaire, la douleur au point d'instillation et la réduction de l'acuité visuelle.

NCX 4280 (précédemment nommé AC-120)

NCX 4280 est une solution ophtalmique qui cible la congestion oculaire matinale. Dans un programme clinique de phase 2, NCX 4280 a montré une réduction statistiquement significative de la congestion oculaire matinale par rapport au groupe témoin. NCX 4280 a également été bien toléré, sans signalisation d'effet indésirable lié au traitement. NCX 4280 est développé par Ora Inc. dans le cadre d'un accord de licence exclusive mondiale afin de poursuivre le programme et d'identifier *in fine* un partenaire commercial. Ora Inc. envisage d'avancer le programme de développement du NCX 4280 en étude clinique de phase 2, et de redéfinir la procédure règlementaire clinique nécessaire au protocole d'une potentielle d'une étude clinique de phase 3. NCX 4280 est un produit OTC (médicament sans prescription).

A propos de la congestion oculaire matinale

La congestion oculaire matinale est une affection caractérisée par un gonflement des paupières (ou syndrôme des yeux gonflés), et des rougeurs oculaires. Le gonflement matinal des paupières est une cause de plainte fréquente chez les personnes âgées, en particulier chez la femme, qui a des causes variées.

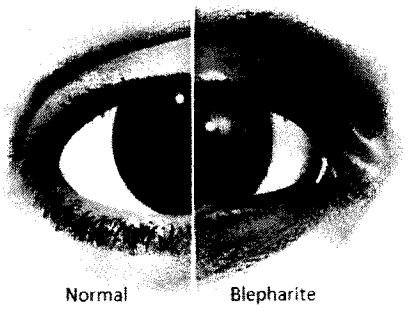
NCX 4251

NCX 4251, un autre candidat médicament revisitant une molécule connue, est une nouvelle formulation brevetée de propionate de fluticasone développée pour la première fois sous forme de traitement topique ciblé du bord de la paupière pour les épisodes aigus de la blépharite, une pathologie courante de l'œil caractérisée par une inflammation du bord des paupières. NCX 4251 sera administré en application topique à l'aide d'un bâtonnet applicateur sur le bord de la paupière directement à l'endroit de l'inflammation, minimisant ainsi une potentielle pénétration du médicament dans la cornée, laquelle peut provoquer les effets secondaires identifiés avec les stéroïdes.

À propos de la blépharite

La blépharite est une affection caractérisée par une rougeur et un gonflement des bords des paupières potentiellement accompagnée de desquamations, tel qu'illustré par la photo ci-dessous. Elle peut se manifester sous deux formes. La blépharite antérieure affecte le bord externe des paupières, où les cils sont implantés, et ses causes les plus fréquentes sont la présence d'une bactérie appelée demodex (un petit acarien vivant à l'intérieur ou à proximité des follicules pileux) et les desquamations cutanées. La blépharite postérieure affecte le bord interne des paupières, la muqueuse qui entre en contact avec le film lacrymal de l'œil. Sa cause la plus fréquente est liée à un dysfonctionnement de certaines glandes des paupières ou glandes de Meibomius. L'acné rosacée et les desquamations cutanées peuvent provoquer une blépharite postérieure.

L'illustration ci-dessous montre un exemple de l'affection :



Étant donné que la blépharite coexiste souvent avec d'autres pathologies connexes, comme la sècheresse oculaire, il est difficile de l'étudier et il n'y a pas d'avis unanime sur la prévalence de cette maladie. Les études montrent toutefois que la blépharite est l'une des affections les plus courantes rencontrées par les cliniciens. En effet, 37% et 47% des patients consultant un ophtalmologiste et un optométriste respectivement, présentent des symptômes de cette maladie[97].

Il n'existe actuellement aucun médicament délivré sur ordonnance approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine pour la blépharite, ce qui limite la capacité à estimer sa prévalence et, par conséquence, la taille de ce marché. Parmi les options de traitement figurent des solutions nettoyantes de la paupière, les stéroïdes, les antibiotiques et les combinaisons stéroïdes/antibiotiques. Selon *IMS Health Analytics,* aux États-Unis, le chiffre d'affaires annuel des produits prescrits pour la blépharite sur ces trois catégories s'élève à un total de plus de 500 millions de dollars[98]. Les études révèlent que les ophtalmologistes considèrent l'activité anti-inflammatoire comme la propriété la plus importante d'un produit dans le choix d'un traitement pour les deux formes de blépharite, ce qui milite en faveur du développement du NCX 4251[99].

Le propionate de fluticasone, le principe actif du NCX 4251, qui n'a pas fait l'objet d'une précédente utilisation dans une formulation topique ophtalmique approuvée, présente une affinité pour les récepteurs aux glucocorticoïdes environ 10 fois supérieure à celle de la déxamethasone[100] [101], un corticostéroïde couramment utilisé en ophtalmologie. Le propionate de fluticasone est un glucocorticoïde possédant de puissantes propriétés anti-inflammatoires qui a été approuvé dans de nombreuses spécialités médicamenteuses au cours des 20 dernières années pour le traitement d'indications diverses comprenant des affections dermatologiques, la rhinite et l'asthme.

Compte tenu des importantes données de sécurité d'emploi disponibles sur le fluticasone, la Société estime que NCX 4251 passerait directement en étude clinique de phase 2. De même que pour ZERVIATE, la Société a l'intention d'obtenir l'approbation règlementaire du NCX 4251 au titre de la section 505(b)(2) de la procédure réglementaire de la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine, ce qui permettrait d'une part de s'appuyer sur les conclusions préalables de la FDA concernant la sécurité et l'efficacité du propionate de fluticasone, et d'autre part sur des articles spécialisés venant appuyer la demande d'autorisation de mise sur le marché.

Une réunion pré-IND (*Investigational New Drug*) s'est tenue avec la FDA au quatrième trimestre 2016. Sur la base des informations recueillies, Nicox finalise le protocole de l'étude clinique de phase 2 de première administration chez l'homme avec pour objectif l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité du NCX 4251 contre un bras contrôle de patients présentant un épisode d'exacerbation aigüe de blépharite. Cette étude multicentrique de recherche de dose sera conduite aux Etats-Unis. L'objectif est d'identifier la dose qui sera utilisée pour les études cliniques de phase 3.

Nicox conduit des études de formulation et des études non cliniques pré-IND et, sous réserve de leurs succès, prévoit actuellement de soumettre un dossier d'IND auprès de la FDA américaine pour NCX 4251 au premier trimestre 2019 pour appuyer une étude clinique de phase 2. La soumission du dossier d'IND pour NCX 4251 avait été annoncée auparavant pour l'hiver 2018.

6.2 Contrats commerciaux, industriels et financiers et propriété intellectuelle

6.2.1 Principaux accords de collaboration

1) Bausch + Lomb

En mars 2010, Nicox a signé un accord de licence avec Bausch + Lomb, un leader de la santé oculaire, allouant à Bausch + Lomb les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation du latanoprostène bunod.

Bausch + Lomb finance les activités de développement et de commercialisation et les deux sociétés gèrent leur collaboration via un comité de direction conjoint. L'accord octroie également à Bausch + Lomb les droits mondiaux exclusifs de développement et de commercialisation d'autres produits contenant du latanoprostène bunod, tels que des combinaisons fixes, pour le traitement du glaucome et de l'hypertension oculaire.

Selon les termes de l'accord signé en 2010, Bausch + Lomb a versé à Nicox un paiement initial de licence de 10 millions de dollars à la signature de l'accord. À la suite de la décision de poursuivre le développement du latanoprostène bunod après la finalisation de l'étude clinique de phase 2 achevée fin 2011, Bausch + Lomb a versé à Nicox un paiement d'étape de 10 millions de dollars en avril 2012.

Suite à l'approbation de VYZULTA par la FDA, la Société a reçu 17,5 millions de dollars de la part de Bausch + Lomb et a versé 15 millions de dollars à Pfizer dans le cadre de l'accord signé en 2009. En mars 2018, Nicox et Bausch + Lomb ont amendé le contrat signé en 2010. L'amendement prévoit qu'à compter du 1er janvier 2019, les redevances dues à Nicox en vertu de l'accord initial seront augmentées de 1% pour les ventes nettes excédant

300 millions de dollars par an. Les redevances s'échelonnent désormais de 10% à 16%, en quatre seuils, le seuil maximum pouvant être atteint si le montant des ventes mondiales nettes excède 500 millions de dollars par an. En tenant compte des redevances dues par Nicox à Pfizer, le montant net des redevances revenant à Nicox s'échelonnera de 6% à 12% contre 6% à 11% initialement. De plus, le montant des paiements d'étape potentiels dus à Nicox par Bausch + Lomb a été augmenté de 20 millions de dollars, répartis entre les trois paiements d'étape existants correspondant à des montants croissants de ventes nettes. Le premier montant additionnel sera ajouté au paiement d'étape qui serait dû à l'atteinte d'un montant annuel de ventes nettes de 300 millions de dollars et le dernier montant sera ajouté au paiement d'étape qui serait dû à l'atteinte d'un montant de ventes nettes de 700 millions de dollars. En conséquence, le montant total des paiements d'étape potentiels dus à Nicox a été augmenté, passant de 145 millions de dollars à 165 millions de dollars. Le prochain paiement d'étape dû par Bausch + Lomb, à l'atteinte de ventes nettes pour VYZULTA de 100 millions de dollars, demeure d'un montant de 20 millions de dollars, comme prévu initialement, dont 15 millions de dollars dus à Pfizer.En vertu de l'accord avec Bausch + Lomb, Nicox disposait d'une option de co-promotion des produits contenant du latanoprostène bunod aux Etats-Unis. En août 2014, Nicox a informé Bausch + Lomb de sa décision d'exercer l'option. Cependant, les deux sociétés sont convenues que Nicox ne participerait pas à la promotion du latanoprostène bunod aux Etats-Unis.

Bausch + Lomb disposait également, conformément à l'accord, d'une option de développement de composés donneurs d'oxyde nitrique additionnels pour le traitement du glaucome et de l'hypertension oculaire, y compris d'autres analogues de la prostaglandine F2-alpha donneurs d'oxyde nitrique issus de la recherche Nicox. Au cours du troisième trimestre 2013, Bausch + Lomb a décidé de renoncer à cette option.

L'accord de licence avec Bausch + Lomb restera en vigueur jusqu'à l'expiration des obligations de paiements de redevances de Bausch + Lomb, à moins d'une résiliation anticipée par Nicox ou par Bausch + Lomb, conformément à la clause contenue dans l'accord. La durée des obligations de paiement des redevances selon les termes de l'accord, est fixée pays par pays et pour chaque produit sous licence. Elle commence à partir de la date de la première commercialisation dans un pays donné et pour un produit sous licence donné, et s'achève au plus tard (i) à la date à laquelle il n'existe plus aucune revendication en vigueur relative à un brevet non expiré ou brevet collectif protégeant le latanoprostène bunod ou un produit sous licence; (ii) à la date d'expiration de toute période d'exclusivité commerciale, de protection de données ou d'exclusivité des données, applicable à un produit sous licence dans un pays concerné; et (iii) dix ans après la date de première commercialisation. S'il n'y a pas eu de date de commercialisation d'un produit sous licence avant expiration de (i) et (ii), l'obligation de paiement des redevances prend fin au plus tard à expiration de (i) et (ii).

Nicox pourrait résilier cet accord pays par pays si Bausch + Lomb ne mettait pas en œuvre des efforts commerciaux raisonnables pour développer et commercialiser les produits sous licence dans le cadre de cet accord. Nicox pourrait également mettre fin à la totalité de l'accord si Bausch + Lomb contestait ou incitait un tiers à contester la validité ou la propriété de ses brevets sous licence ou encore omettait ou se trouvait dans l'incapacité de remplir ses obligations de paiement prévues dans le cadre de cet accord. Bausch + Lomb peut résilier cet accord sans motif avec un préavis de 90 jours. En cas de résiliation, les licences que Nicox a octroyées à Bausch + Lomb seraient résiliées et toute sous-licence octroyée par Bausch + Lomb serait soit réattribuée à Nicox soit résiliée.

2) Eyevance Pharmaceuticals LLC

En septembre 2017, la Société a conclu un accord de licence exclusive avec Eyevance Pharmaceuticals pour la commercialisation de ZERVIATE aux Etats-Unis.

Selon les termes de l'accord, la Société a reçu d'Eyevance Pharmaceuticals un paiement initial de 6 millions de dollars à la date de signature de l'accord, soit le 20 septembre 2017. De plus, Nicox pourrait recevoir jusqu'à 42,5 millions de dollars additionnels sous condition de l'atteinte de futures étapes, dont 5 millions de dollars sont liés à des objectifs de court terme relatifs à la fabrication gérée par Nicox. Le paiement des 37,5 millions de dollars restants par Eyevance Pharmaceuticals est lié à la réalisation d'objectifs de vente prédéfinis, dont 30 millions de dollars subordonnés à des ventes annuelles de 100 millions de dollars et au-delà. Nicox recevra également des redevances de 8 à 15 %, fonction des futures ventes nettes de ZERVIATE.

En échange, Eyevance Pharmaceuticals disposera de la licence exclusive de commercialisation de ZERVIATE aux Etats-Unis. Nicox apportera un soutien à Eyevance Pharmaceuticals dans les activités de fabrication liées à la préparation du lancement et sera également responsable, à ses frais, de la finalisation des activités d'augmentation d'échelle de production requises pour la fabrication des unités commerciales et des unités

d'échantillon nécessaires au lancement. Eyevance Pharmaceuticals prévoit un lancement sur le marché américain pour la saison 2018 des allergies automnales.

L'accord de licence avec Eyevance Pharmaceuticals restera en vigueur au plus tard jusqu'au quinzième anniversaire du lancement commercial ZERVIATE ou jusqu'à expiration du dernier brevet de licence aux Etats-Unis. Eyevance Pharmaceuticals peut renouveler l'accord pour deux périodes additionnelles de cinq ans, en respectant un préavis de trois mois. Par ailleurs, Eyevance Pharmaceuticals peut résilier l'accord à sa convenance avec un préavis de 90 jours, et les deux parties peuvent résilier l'accord en cas de violation substantielle de ses obligations par l'autre partie, moyennant un préavis de 90 jours. En cas d'expiration ou de résiliation anticipée de l'accord, Eyevance Pharmaceuticals et d'autres parties liées au contrat pourraient terminer tout travail en cours et vendre les stocks existants à la date de fin de contrat. En cas de résiliation de l'accord, tous les droits accordés à Eyevance Pharmaceuticals seraient caduques.

3) Ora, Inc.

En janvier 2016, Nicox a conclu avec Ora, leader mondial de la recherche clinique et de produits ophtalmiques, un accord de licence allouant à Ora l'exclusivité mondiale des droits sur le développement et la commercialisation du NCX 4280 (précédemment nommé AC-120), son candidat médicament innovant pour la congestion oculaire matinale.

Selon les termes du contrat de licence exclusif, Ora prend en charge toutes les activités de développement et finance ce programme au travers de sa branche d'investissement, grâce à laquelle les produits de clients et de partenaires sont incubés et voient l'avancement de leur développement dans le but de le finaliser et de trouver un partenaire commercial. Ora entend ainsi poursuivre le développement clinique de phase 2 de NCX 4280 avant d'octroyer une sous-licence de commercialisation à un tiers. En cas d'approbation du NCX 4280 par la FDA américaine, Nicox recevrait d'Ora un paiement d'étape de 10 millions de dollars. De plus, Nicox pourrait recevoir 12,5% de l'ensemble des revenus que pourrait percevoir Ora dans le cadre d'un accord de sous-licence potentiel. Si Ora ou ses filiales vendent des produits sous licence, Nicox pourrait recevoir un pourcentage sur les ventes nettes de ces produits. Sur la base d'une soumission de dossier déposé par Ora pour obtenir une autorisation des instances concernées en Allemagne, au Royaume Uni, en France, en Italie et en Espagne, afin de commercialiser un produit sous licence, Nicox aurait un droit prioritaire de négociation pour commercialiser et vendre des produits sous licence de manière exclusive dans ce pays.

L'accord de licence avec Ora restera en vigueur, dans chaque pays du territoire considéré individuellement, jusqu'au dixième anniversaire du lancement commercial de NCX 4280 ou jusqu'à expiration du dernier brevet couvert par l'accord dans le dit pays. Sauf en cas de résiliation anticipée, à l'expiration de l'accord, les licences sont intégralement payées et irrévocables. Ora peut mettre fin à l'accord à tout moment moyennant un préavis de 90 jours. Chaque partie peut mettre fin à l'accord en cas de persistance d'une violation d'une obligation substantielle avec un préavis de 90 jours. En cas de rupture anticipée de l'accord, Ora pourrait terminer les travaux en cours, sous réserve du paiement de toute redevance ou de droits de sous-licence dus en vertu de l'accord. En cas de résiliation anticipée de l'accord ou de résiliation résultant de la violation par Ora d'une obligation substantielle, Ora devra retourner l'ensemble des droits licenciés ainsi que toutes les données générées à Nicox. En cas de résiliation résultant de la violation par Nicox d'une obligation substantielle, les droits relatifs à toutes les améliorations développées par Ora seraient acquis à Ora. Dans tous les cas de figure, Ora conserve ses droits de propriété intellectuelle préexistants à l'accord et toutes les inventions relatives aux modèles cliniques, aux échelles de production, aux essais cliniques que Nicox pourrait utiliser dans le cadre des procédures réglementaires.Toutefois pour les essais cliniques, un contrat préalable avec Ora serait nécessaire. En cas de résiliation de l'accord pour toute cause autre qu'une violation par Ora d'une obligation substantielle, les sous-licences consenties par Ora demeureront en vigueur tant que ces sous-licences ne comportent pas à la charge de Nicox des obligations excédant celles du contrat de licence principal.

4) Fera Pharmaceuticals

En novembre 2015, Nicox a signé un contrat de licence exclusif avec Fera Pharmaceuticals ou Fera, accordant à Fera des droits exclusifs de développement et de commercialisation du naproxcinod aux États-Unis. Le naproxcinod est un candidat médicament anti-inflammatoire de type CINOD, *Cyclooxygenase-Inhibiting Nitric Oxide-Donating* (Inhibiteur de Cyclooxygénase Donneur d'Oxyde Nitrique). Fera prévoit de consulter la FDA au sujet des travaux cliniques requis pour le développement du naproxcinod.

Selon les termes du contrat, Nicox pourrait percevoir jusqu'à 35 millions de dollars sous forme de paiements liés à des étapes commerciales, plus 7% de redevances sur les futures ventes du naproxcinod aux États-Unis. Fera prendra en charge l'ensemble des activités et des coûts de développement clinique, de fabrication et de commercialisation. Le contrat couvre toutes les indications à l'exclusion des pathologies liées à l'ophtalmologie et de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), et Nicox conserve tous les droits du naproxcinod en dehors des États-Unis. Fera pourrait recevoir des redevances d'un montant non divulgué si Nicox cède ou licencie les droits du naproxcinod ou de tout produit dérivé hors des Etats-Unis à un tiers, si celui-ci utilise une propriété intellectuelle appartenant à Fera, quels que soient l'indication thérapeutique ou le territoire concerné. Un comité de pilotage conjoint sera mis en place avec des représentants des deux sociétés afin de veiller à ce que le développement du naproxcinod se poursuive en conformité avec le contrat.

Le contrat restera en vigueur au plus tard jusqu'au dixième anniversaire du lancement commercial ou jusqu'à l'expiration du dernier brevet couvert par l'accord. Si l'accord arrive à son terme naturel ou en cas de résiliation du fait d'une violation d'une l'obligation substantielle par Nicox, les licences deviendront gratuites et perpétuelles, et Fera aura tous les droits afférents au produit aux Etats-Unis. Dans le cas où Fera, en dépit d'efforts commerciaux raisonnables, n'a pas déposé de dossier NDA (*New Drug Application*) pour le produit avant le 31 décembre 2020, Fera devra présenter un plan en vue de ce dépôt faute de quoi Nicox pourra résilier le contrat. Fera pourrait mettre fin à cet accord à tout moment moyennant un préavis d'un mois. Dans ce cas ou dans celui d'une violation substantielle par Fera de ses obligations, l'ensemble des droits relatifs aux autorisations réglementaires, aux droits de propriété intellectuelle relatifs au produit, et l'ensemble des données (notamment cliniques, précliniques, réglementaires, de formulation et de commercialisation) seront attribuées à Nicox ou lui seront octroyées par licence (si l'attribution n'est pas possible).

Naproxcinod est un médicament anti-inflammatoire non-stéroïdien, ou NSAID, qui est un naproxène donneur d'oxyde nitrique. Le mode d'action double libérant de l'oxyde nitrique fait du naproxcinod, un candidat médicament de la classe des CINOD qui produirait une efficacité analgésique équivalente à celle des NSAID traditionnels, mais avec un profil d'effets secondaires cardiovasculaire et gastro-intestinal amélioré. Nicox a finalisé un vaste programme clinique pour le naproxcinod pour le traitement de l'arthrose, qui comprend notamment trois études de phase 3 chez plus de 2700 patients. Nicox a déposé un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (NDA) pour le naproxcinod pour le traitement de l'arthrose en 2009 et a reçu une lettre de réponse complète (*Complete Response Letter*) en 2010 dans laquelle la FDA exigeait des données supplémentaires sur la sécurité d'emploi à long terme du produit.

5) Pfizer Inc.

En août 2009, Nicox a conclu avec Pfizer un contrat mettant fin à ses précédents accords de collaboration datés d'août 2004 et de mars 2006. Selon les termes de ce contrat, Nicox a recouvré l'ensemble des droits de développement et de commercialisation pour le latanoprostène bunod, notamment le droit de sous-licencier, ainsi que la totalité des données et des informations de développement. Ce composé est actuellement licencié à Bausch + Lomb (voir ci-dessus). Par ailleurs, Nicox a également accès à certaines informations de développement du Xalatan (solution ophtalmique de latanoprost) 0,005 % appartenant à Pfizer, notamment les dossiers réglementaires du Xalatan (solution ophtalmique de latanoprost) 0,005 %. En contrepartie, Nicox s'est engagé à verser à Pfizer deux paiements d'étape ; l'un d'un montant de 15 millions de dollars lié à l'approbation de VYZULTA aux Etats-Unis (ou d'un montant inférieur s'il n'est approuvé qu'en Europe et au Japon), l'autre d'un montant de 15 millions de dollars lié à la réalisation d'objectifs de ventes prédéfinis. Le premier paiement d'étape a été payé.

Le pourcentage des redevances dues à Pfizer sur les ventes futures potentielles est à un chiffre et se trouve en bas de fourchette pour les ventes aux Etats-Unis et les ventes réalisées directement par Nicox hors Etats-Unis. Concernant les ventes réalisées par les licenciés de la Société hors Etats-Unis, le montant des redevances dues à Pfizer est le plus élevé du pourcentage applicable aux ventes réalisées hors Etats-Unis et d'un pourcentage à deux chiffres (en bas de fourchette) du chiffre d'affaires que nous recevons de ces licenciés. Nicox a également recouvré les droits d'un certain nombre de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique, au stade de recherche, pour le traitement potentiel de la rétinopathie diabétique et du glaucome.

6) VISUfarma

Conformément à son partenariat avec VISUfarma, une nouvelle société pharmaceutique pan-européenne, spécialisée en ophtalmologie, créée par GHO Capital, Nicox a transféré ses opérations commerciales Nicox Pharma SNC (et ses filiales, Nicox Farma S.r.l. et Laboratoires Nicox), ainsi que certains actifs et droits de

Nicox SA, à VISUfarma. Cette transaction a valorisé les opérations commerciales européennes et internationales de la Société, son portefeuille de produits et ses programmes en développement à un stade avancé pour l'Europe, à un maximum de 26 millions d'euros. Nicox a transféré les droits afférents aux produits et aux marques (ou, le cas échéant, les accords correspondants) à VISUfarma, y compris les droits attachés à son portefeuille commercial de produits en ophtalmologie et les droits pour certains candidats au développement en Europe. En échange de ces actifs, Nicox a reçu 9 millions d'euros en numéraire et 12 millions d'euros sous forme d'actions et d'obligations portant intérêt.

En septembre 2017, Nicox et VISUfarma ont amendé certaines dispositions de l'accord de partenariat. Selon les termes de l'accord amendé, VISUfarma et Nicox sont convenus de modifier les conditions relatives au paiement d'étape potentiel de 5 millions d'euros sous forme d'actions et d'obligations portant intérêt. En vertu de cet amendement, Nicox recevra un montant additionnel de 1,65 million d'euros sous forme d'actions et d'obligations portant intérêt, portant ainsi le total du prix à 22.65 millions d'euros, contre 21 millions d'euros à l'origine. Désormais, Nicox pourrait recevoir un paiement d'étape pouvant atteindre 3,35 millions d'euros sous forme d'actions et d'obligations portant intérêt si certains objectifs commerciaux sont atteints par VISUfarma. Nicox et VISUfarma sont également convenus que Nicox ne sera plus responsable de la réalisation du développement et de l'approbation réglementaire de NCX 4240 en Europe. Nicox conserve les droits de développement du NCX 4240 aux États-Unis et au Japon. Cependant, la société ne prévoit pas de s'engager dans cette voie et il n'y a pas de garantie que ce programme soit poursuivi davantage. Par la suite, Nicox et VISUfarma sont convenus que Nicox ne sera plus responsable de la réalisation du développement et de l'approbation règlementaire d'Azasite en Europe. Enfin, Nicox fera un paiement unique en numéraire de 479 000 d'euros à VISUfarma En tant qu'actionnaire minoritaire, la Société dispose d'un siège au conseil d'administration de la nouvelle société que Nicox n'occupe pas actuellement, sans aucune renonciation à son droit.

7) pSivida Corp

En octobre 2017, Nicox a conclu un accord de collaboration avec pSivida Corp. visant à explorer le potentiel d'une combinaison de composés donneurs d'oxyde nitrique de Nicox avec le dispositif bioérodible de délivrance à libération prolongée de pSivida pour développer un médicament à libération prolongée pour réduire la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire. Nicox et pSivida collaboreront pour sélectionner des candidats médicament donneurs d'oxyde nitrique du portefeuille de recherche de Nicox à associer à la technologie à libération prolongée de pSivida. pSivida sera responsable des activités initiales de développement des formules d'implants oculaires pour lesquelles il recevra de Nicox des paiements d'un montant non divulgué. Les deux sociétés pourraient ensuite décider de poursuivre le développement, notamment au travers d'études non cliniques plus détaillées, pour générer des données précliniques et pour permettre l'évaluation d'autres composés dans le cadre de leur collaboration. Nicox effectuerait des paiements additionnels pour toute activité de développement ultérieure de chacune des formules d'implants oculaires sélectionnée par Nicox pour avancer en développement. Toute propriété intellectuelle découlant de cette collaboration portant sur la combinaison médicament-dispositif serait détenue conjointement. Nicox et pSivida négocieront un accord de licence distinct pour tout candidat médicament que les deux sociétés souhaiteraient continuer de développer et potentiellement commercialiser.

8) Re-Vana Therapeutics

En octobre 2017, Nicox a conclu un accord de collaboration de recherche avec Re-Vana Therapeutics visant à explorer l'association des composés donneurs d'oxyde nitrique purs de nouvelle génération de Nicox avec EyeLief™, plateforme d'administration biodégradable, photoréticulée, à longue durée d'action, de Re-Vana visant à réduire la pression intraoculaire, un facteur de risque majeur pour le développement et la progression du glaucome. Selon les termes de l'accord, Re-Vana sera responsable du développement et de la caractérisation des implants EyeLief™ contenant des donneurs d'oxyde nitrique de Nicox et, par la suite, de l'évaluation initiale in vitro du potentiel de ces implants à assurer une libération prolongée sur plusieurs mois. Toute nouvelle propriété intellectuelle développée conjointement découlant de cette collaboration portant sur ces formes à libération prolongée serait détenue conjointement. En fonction du résultat de la collaboration de recherche, Nicox et Re-Vana pourraient entamer des discussions pour continuer le développement d'autres candidats médicament.

6.2.2 Autres partenariats stratégiques

La Société a actuellement d'autres partenariats stratégiques en sommeil. Par exemple, dans le cadre de sa collaboration avec Portola Pharmaceuticals, Inc., Nicox dispose des droits exclusifs pour développer

conjointement certaines de leurs petites molécules précliniques pour des indications ophtalmiques topiques, mais aucun composé n'a été sélectionné pour être développé dans le cadre de cet accord. Au regard de sa collaboration avec Merck, ce dernier peut choisir de développer certains des composés donneurs d'oxyde nitrique de Nicox dans le domaine cardiovasculaire. À l'heure actuelle, ces partenariats ne devraient pas avoir d'impact sur notre situation financière à venir.

6.2.3 Fabrication et approvisionnement

Nicox ne dispose d'aucune usine de fabrication ni d'aucune plateforme logistique. Nicox doit donc conclure des partenariats avec des tiers pour la fabrication et l'approvisionnement de ses candidats médicament en cours de développement. Ces tiers peuvent soit en assurer la fabrication et l'assemblage eux-mêmes, soit sous-traiter une ou plusieurs étapes à d'autres prestataires externes.

L'activité de Nicox est dès lors soumise à des risques liés à sa dépendance envers des fournisseurs tiers. Ces risques sont exposés plus en détail dans ce document, à la section « Facteurs de risque ».

6.2.4 Propriété Intellectuelle

La propriété intellectuelle est cruciale pour les activités de la Société. Nicox met tout en œuvre pour la protéger, en obtenant et en conservant la protection de ses brevets aux Etats-Unis et dans d'autres pays pour ses candidats médicaments en développement et pour d'autres inventions qui sont importantes pour son activité. Nicox fait également appel à des secrets commerciaux pour protéger et assurer la confidentialité d'informations propriétaires, afin de protéger des aspects de son activité qui ne se prêtent pas à la protection par brevet. La Société doit également faire appel à des marques déposées, droits d'auteur et obligations contractuelles pour établir et protéger ses droits de propriété intellectuelle.

Les activités de Nicox dépendent de sa propriété intellectuelle et sont soumises aux risques associés à la protection incertaine assurée par les brevets et autres droits de propriété intellectuelle. La position des sociétés pharmaceutiques comme Nicox dans le domaine des brevets est très incertaine et implique des problématiques juridiques, scientifiques et factuelles extrêmement complexes. De plus, la couverture revendiquée dans une demande de brevet peut être réduite de manière significative avant la délivrance de ce dernier et sa portée peut être réinterprétée une fois le brevet délivré. En conséquence, il se peut que Nicox ne parvienne pas à obtenir ou maintenir une protection par brevet adéquate pour l'un de ses produits en développement. La Société ne peut prévoir si les demandes de brevet actuellement en cours donneront lieu à la délivrance effective de brevets dans toute juridiction ciblée, ni si les revendications des brevets délivrés offriront une protection suffisante contre la concurrence. Tout brevet détenu par la Société peut être contesté, contourné ou invalidé par des tiers. Ces risques sont exposés plus en détail dans ce document, à la section « Facteurs de risque ».

Le portefeuille de brevets et de demandes de brevets de Nicox couvre de nombreux produits. Nicox possède des brevets délivrés portant sur des produits couvrant une large gamme de médicaments donneurs d'oxyde nitrique et ses principaux candidats médicaments. Nicox a également déposé des demandes de brevets portant sur des compositions de matières (*composition of matter*) couvrant une vaste gamme de classes de médicaments, y compris des anti-inflammatoires stéroïdiens et non-stéroïdiens, des prostaglandines, des inhibiteurs d'angiotensine et des donneurs d'oxyde nitrique. Le portefeuille de propriété intellectuelle de la Société comprend également des licences de brevets pour des actifs commercialisés ou en développement. La Société a également déposé des demandes d'enregistrement d'un certain nombre de marques déposées dans plusieurs pays, dont la France et les États-Unis.

Au 31 décembre 2017, le portefeuille de brevets de la Société comprenait 239 brevets délivrés et 57 demandes de brevets. Aux États-Unis, le portefeuille de brevets de la Société comprenait 38 brevets délivrés et 10 demandes de brevets. De plus, 13 brevets européens ont été délivrés par l'Office Européen des Brevets (OEB) et validés dans les principaux pays européens, et 8 demandes de brevets européens sont en cours d'examen auprès de l'OEB. Les dépenses relatives aux brevets de la Société se sont élevées à 357 000 d'euros en 2016 et à 503 361 d'euros en 2017. Le portefeuille de brevets de Nicox est présenté au Chapitre 11.

La durée d'un brevet individuel dépend de sa durée légale dans les pays où il a été obtenu. Dans la plupart des pays où la Société dépose des brevets, la durée d'un brevet est de 20 ans à compter de la première date de dépôt d'une demande de brevet non-provisoire.

Aux États-Unis, une demande d'extension de la protection d'un brevet peut être demandée pour les médicaments approuvés par la FDA, ce qui permet de récupérer une partie du temps perdu au cours du processus d'examen réglementaire de la FDA. La loi Hatch-Waxman Act autorise une extension de la protection jusqu'à 5 ans au-delà de l'expiration du brevet. L'étendue de cette extension est liée au temps consacré à l'examen réglementaire du médicament. L'extension de la protection d'un brevet ne peut aller au-delà d'un maximum de 14 ans à compter de la date d'approbation du produit et seul un brevet applicable à un médicament approuvé peut faire l'objet d'une telle extension. Des dispositions similaires existent en Europe et dans d'autres juridictions étrangères. La Société anticipe qu'elle demandera à l'avenir une extension de la protection par brevet pour un ou plusieurs produits approuvés par la FDA ou par d'autres autorités réglementaires, le cas échéant. Cependant, rien ne garantit que les autorités responsables, y compris la FDA américaine, valideront les arguments de la Société en faveur de telles prolongations, ni, si ces extensions sont accordées, leur durée.

Nicox s'appuie également sur ses secrets commerciaux pour protéger ses informations confidentielles et propriétaires. Bien que la Société prenne des mesures pour protéger ses informations propriétaires et ses secrets commerciaux, y compris par le biais de dispositions contractuelles avec ses collaborateurs et consultants, des tiers peuvent développer indépendamment des informations et des techniques propriétaires substantiellement équivalentes ou encore accéder à ses secrets commerciaux ou divulguer sa technologie. Il se peut donc que Nicox ne soit pas en mesure de protéger efficacement ses secrets professionnels. La politique de l'entreprise oblige ses collaborateurs, consultants, collaborateurs scientifiques externes et autres conseillers à signer des accords de confidentialité dès le début de leur emploi ou de leurs relations de conseil avec Nicox. Les accords ainsi conclus avec les collaborateurs prévoient également que toutes les inventions conçues par un collaborateur au cours de son emploi au sein de la Société ou à partir de l'utilisation d'informations confidentielles de la Société relèvent de la propriété exclusive de Nicox.

6.3 Concurrence

6.3.1 Présentation générale

Les industries pharmaceutique et biotechnologique se caractérisent par des avancées technologiques rapides, une concurrence intense et une grande importance accordée à la propriété des produits. La société estime que sa plateforme de recherche de composés donneurs d'oxyde nitrique, son savoir, son expérience et ses ressources scientifiques constituent des avantages compétitifs. Toutefois, Nicox est soumis à une concurrence provenant de nombreuses sources, telles que les grandes firmes pharmaceutiques, les sociétés spécialisées en biotechnologie et pharmacologie, des institutions universitaires, des agences gouvernementales et des institutions de recherche publiques et privées. Tout candidat médicament que la Société parvient à développer et à commercialiser sera en concurrence avec des traitements existants et avec de nouveaux traitements qui seront disponibles à l'avenir.

Les concurrents potentiels de Nicox sont les grandes sociétés pharmaceutiques et de biotechnologie, les sociétés spécialisées en pharmaceutique et en médicaments génériques. Les autres concurrents potentiels sont les institutions universitaires, les agences gouvernementales et d'autres institutions publiques ou privées qui font de la recherche, déposent des brevets et mettent en place des accords de collaborations pour la recherche, le développement, la fabrication et la commercialisation. Nombre de nos concurrents potentiels disposent de ressources financières et d'une expertise beaucoup plus importantes que celles de Nicox pour la recherche et le développement, la fabrication, les essais précliniques, la conduite d'études cliniques, ainsi que pour obtenir les autorisations réglementaires et pour la commercialisation des produits approuvés. Ces concurrents sont également en concurrence avec Nicox pour le recrutement et la capacité à garder le personnel scientifique qualifié et le management, pour la mise en place des sites et le recrutement des patients pour les études cliniques, ainsi que pour l'acquisition de technologies complémentaires ou nécessaires à ses programmes. Des sociétés plus petites ou à un stade développement moins avancé de leurs produits peuvent également s'avérer des concurrents sérieux, notamment lorsqu'elles ont noué des partenariats de collaboration avec des sociétés plus grandes et reconnues.

Les facteurs concurrentiels clés influant sur le succès de chacun des candidats médicament, s'ils obtiennent l'autorisation de commercialisation, sont l'efficacité, la sécurité d'emploi, le mode d'administration, la fonctionnalité, le prix, le niveau de concurrence des génériques, la disponibilité et le niveau de remboursement par le système public et autres systèmes de prise en charge.

Les opportunités commerciales de la Société pourraient être réduites ou disparaître si ses concurrents développaient et commercialisaient des produits plus sûrs, plus efficaces, présentant moins de risques d'effets secondaires ou d'effets indésirables graves, plus fonctionnels ou moins onéreux que ses produits. Ses

concurrents pourraient également obtenir plus rapidement que Nicox l'approbation de la FDA ou celles d'autres autorités réglementaires pour leurs produits, ce qui se traduirait par un fort positionnement sur le marché pour ses concurrents avant que Nicox ne puisse le faire. De plus, les capacités concurrentielles de Nicox pourraient également être restreintes dans de nombreux cas de figure, par des assurances ou des systèmes de prise en charge encourageant l'utilisation de médicaments génériques.

Les candidats médicament de la Société s'adressent à des marchés qui sont déjà couverts par une série de produits concurrents issus d'un certain nombre de principes pharmaceutiques actifs. Nombre de ces produits existants sont déjà largement acceptés par les praticiens, les patients et les organismes de remboursement, pour les traitements de maladies et de pathologies ophtalmiques. Par ailleurs, nombre de ces produits sont disponibles en version générique, et les candidats médicament de Nicox pourraient ne pas présenter suffisamment de bénéfices cliniques supplémentaires pour les praticiens, les patients ou les organismes de remboursement, pour justifier un prix plus élevé par rapport aux génériques disponibles. Souvent, les assurances et autres systèmes de prise en charge, notamment Medicare, encouragent l'utilisation des génériques. Étant donné que la Société développe des produits issus d'agents thérapeutiques approuvés par la FDA, ses candidats médicaments, en cas d'approbation, feront face à la concurrence des génériques et de versions déjà commercialisées de médicaments issus des mêmes principes actifs, administrés d'une manière différente, tels que les implants biodégradables ou d'autres dispositifs.

Dans la mesure où les principes actifs de certains des candidats médicament de la Société sont disponibles sous forme générique, ou le seront bientôt, les concurrents pourraient proposer et vendre des produits contenant les mêmes principes actifs pharmaceutiques que ceux de des produits, tant qu'ils ne violent pas les dispositions de ses brevets. Par exemple, les brevets détenus par Nicox et qui protègent ses composés donneurs d'oxyde nitrique couvrent largement les nouvelles compositions de matière. Toutefois, la propriété intellectuelle protégeant certains autres produits tels que ZERVIATE ne fait référence qu'à la formulation et au mode d'utilisation de ces composés. Ainsi, si des tiers étaient en mesure de développer un produit contournant la formulation et les processus de fabrication brevetés par Nicox, pour créer une formulation différente en utilisant un autre processus de fabrication qui ne serait pas protégé par les brevets ou les dépôts de brevets de la Société, Nicox serait très probablement dans l'incapacité de les empêcher de fabriquer et de commercialiser.

6.3.2 Concurrents du VYZULTA et d'autres candidats médicament pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO)

Les analogues de prostaglandine, dont les principaux produits de spécialité sont le Lumigan (solution ophtalmique de bimatoprost) 0,01% d'Allergan et le Travatan Z (solution ophtalmique de travoprost) 0,004% d'Alcon représentent plus de 50% des prescriptions pour des médicaments réduisant la PIO. Les autres produits sont des agonistes alpha, des bêta-bloquants et des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, dont la plupart sont disponibles sous forme générique ou de spécialité. Rhopressa (solution ophtalmique de netarsudil) 0,02%, un inhibiteur de la Rho kinase, a été récemment approuvé et sera commercialisé par Aerie Pharmaceuticals.

Plusieurs concurrents développent de nouvelles formules, des composés chimiques innovants, ainsi que d'autres produits à libération prolongée de médicaments existants pour les mêmes pathologies ophtalmiques que les candidats médicament actuels pour la réduction de la PIO. La liste ci-dessous indique les principaux programmes en phase 3 et au-delà (excluant les génériques des produits approuvés existants).

Aerie Pharmaceuticals, Inc. envisage également de déposer un dossier NDA au cours du second trimestre 2018 pour Roclatan, une combinaison fixe de son inhibiteur de Rhokinase et de latanoprost pour la réduction de la PIO.

Allergan, Inc. conduit actuellement une étude clinique de phase 3 aux Etats-Unis portant sur la libération prolongée du bimatoprost (Bimatoprost Extended Release), un implant intraoculaire biodégradable composé de PGA et d'une matrice polymère biodégradable, pour la réduction de la PIO.

Ocular Therapeutix, Inc. conduit actuellement une étude clinique de phase 3 portant sur OTXTP, un médicament à base de travoprost qui vise à diminuer la PIO.

Laboratorios Sophia S.A.de C.V., conduit actuellement une étude clinique de phase 3 pour PRO-067, une formule de latanoprost contenant de la cyclodextrine visant à améliorer la stabilité des formules actuellement disponibles du latanoprost.

Senju conduit actuellement une étude clinique de phase 3 pour SJP0125 au Japon

Une filiale de Sun Pharmaceutical Industries, Inc. a soumis un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (*New Drug Application,* NDA*)* pour une formule de latanoprost sans chlorure de benzalkonium. Le dossier de NDA a reçu une lettre de réponse complète (*Complete Response Letter*) en décembre 2016.

Santen a développé DE117, un agoniste EP2 pour la réduction de la PIO qui est au stade d'approbation au Japon

De plus, d'autres sociétés sont à un stade plus précoce de développement d'implants non-biodégradables. Le résumé ci-dessus n'inclut pas le développement de produits génériques conçus pour être identiques à un produit approuvé.

6.3.3 Concurrents pour les autres candidats médicament du portefeuille de produits de la Société

Nicox pourrait également devoir faire face à des produits concurrents en cours de développement dans les indications sur lesquelles elle se positionne.

Conjonctivite allergique (ZERVIATE)

Le marché de la conjonctivite allergique est dominé par Pazeo, Patanol et Pataday d'Alcon Laboratories, Inc. trois produits à base d'olopatadine avec des concentrations différentes. En janvier 2015, la FDA américaine a approuvé Pazeo (solution ophtalmique de chlorhydrate olopatadine) 0,7 % pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques.

Aldeyra Therapeutics, Inc., développe réproxalap (ADX102) en études cliniques phase 3 pour le traitement de la conjonctivite allergique.

Ocular Therapeutix, Inc. développe Dextenza, un bouchon lacrymal de dexaméthasone, actuellement en études cliniques de phase 3 pour le traitement de la conjonctivite allergique

Blépharite

Il n'existe actuellement aucun traitement approuvé spécifiquement pour la blépharite, même si certains médicaments, notamment les stéroïdes, sont connus pour être utilisés hors indications mentionnées dans leurs notices.

Sun Pharma développe actuellement DexaSite (ISV-305), un collyre en gel de dexamethasone ciblant le traitement de la blépharite. InSite Vision, acquise par Sun Pharma, a indiqué sur le site www.clinicaltrials.gov qu'elle a l'intention de démarrer une étude clinique de phase 2 dans la blépharite en 2018.

6.3.4 Autres technologies donneuses d'oxyde nitrique

À la connaissance de Nicox, au moins six autres sociétés pharmaceutiques travaillent dans le domaine des médicaments donneurs d'oxyde nitrique (NO) :

- *Bellerophon Therapeutics, Inc.* développe actuellement INOpulse, un produit avec un dispositif donneur d'oxyde nitrique aux Etats-Unis pour le traitement de diverses pathologies liées à l'hypertension pulmonaire.

- *Kowa Pharmaceutical Europe Co. Ltd.* commercialise au Japon HYPADIL Kowa, solution ophtalmique à 0,25 % pour le traitement du glaucome et de l'hypertension intraoculaire. Le principe actif de ce médicament est le nipradilol, un alphabloquant et bétabloquantadrénergique avec action de libération d'oxyde nitrique.

- *Lacer SA* développe, entre autres, le LA419, un composé donneur d'oxyde nitrique pour le traitement de la cardiopathie ischémique chronique en Espagne, qui était, en 2009, en étude clinique de phase 2.

- *Mallinckrodt PLC* commercialise INOmax aux Etats-Unis, un produit à base d'oxyde nitrique gazeux pour le traitement de l'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né.

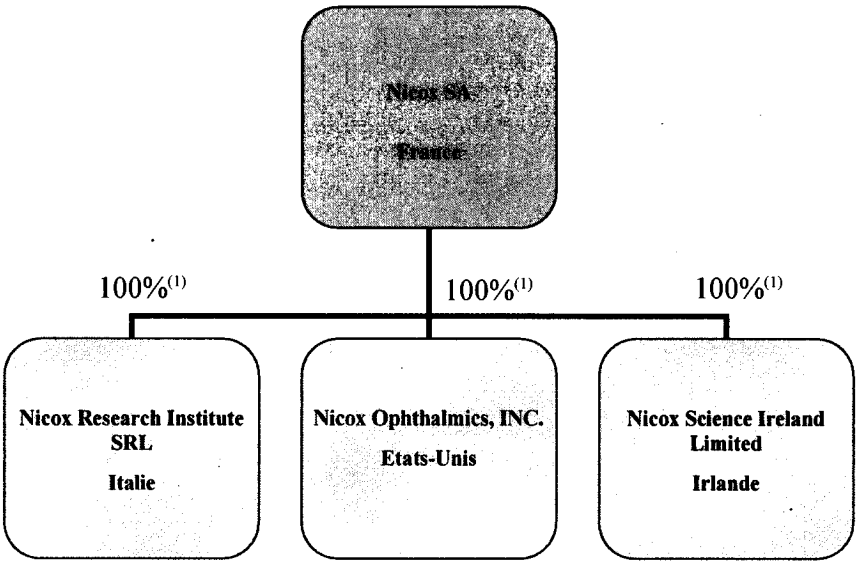
- Novan Therapeutics développe actuellement des composés donneurs d'oxyde nitrique pour le traitement de l'acné, des infections irales, de l'onychomycose et des maladies inflammatoires de la peau. Leur programme le plus avancé est en phase 3.

- Xylo Therapeutics développe des systèmes d'administration de médicaments transdermiques incluant de l'oxyde nitrique.

Il est important de signaler que les produits développés par Nicox, après leur mise sur le marché (sous réserve d'obtenir les autorisations réglementaires ad hoc), seront également en concurrence avec un certain nombre de produits déjà disponibles. De plus, la recherche menée dans l'industrie pharmaceutique et dans les instituts privés et publics va continuer à générer de nouveaux produits qui pourraient entrer en concurrence avec les produits commerciaux actuels ou futurs de Nicox.

7. ORGANIGRAMME

7.1 Description du Groupe Nicox



(1) Pourcentage du capital et des droits de vote.

Nicox S.A. est la société mère du Groupe. Ses filiales entrent dans le périmètre de consolidation.

Nicox S.A. détient par ailleurs une participation minoritaire dans une société qui détient les droits et produits transférés dans le cadre de la transaction avec GHO capital.

7.2 Description des filiales du Groupe

7.2.1 Nicox S.A.

Drakkar 2 – Bât D
2405 route des Dolines – CS 10313
Sophia Antipolis – 06560 Valbonne – France

Nicox S.A. est la maison mère du Groupe Nicox. Constituée le 27 février 1996, cette société assure les fonctions managériales, financières, informatiques (au travers de consultants) et juridiques du Groupe. Elle gère également le développement de certains produits à l'aide d'une équipe basée en France travaillant en collaboration avec des prestataires externes et avec les salariés des filiales basées aux Etats-Unis et en Italie. Certaines activités de compliance et de contrôle qualité sont directement gérées par Nicox S.A.

7.2.2 Nicox Ophthalmics Inc.

777 Main Street, Suite 1292
Fort Worth – Texas 76102 – États-Unis d'Amérique

Nicox Ophthalmics Inc. a été créée le 25 septembre 2007 et est dédiée au développement de nouveaux médicaments ophtalmiques. C'est depuis cette société que le directeur scientifique du Groupe dirige les équipes de développement situées en France et aux Etats-Unis, les équipes de recherche situées en Italie ainsi qu'un groupe de prestataires externes installés aux États-Unis.

7.2.3 Nicox Research Institute Srl

Via Ludovico Ariosto, 21
20091 Bresso – Milan – Italie

Nicox Research Institute Srl est la base de recherche du Groupe Nicox, fondée le 21 septembre 1999. Elle comprend une équipe de scientifiques disposant d'une forte expertise dans la synthèse et le test biologique des molécules donneuses d'oxyde nitrique (NO). L'équipe travaille en collaboration avec les collaborateurs des autres entités du groupe, avec des organismes de recherche et des universités dans le monde entier et gère également le portefeuille de brevets du Groupe.

7.2.4 Nicox Science Ireland Limited

Riverside One,
Sir John Rogerson's Quay,
D02 X576 – Dublin 2 – Irelande

Nicox Science Ireland Limited est une société sans employés, constituée le 3 juillet 2014, qui détient certains brevets pour le Groupe Nicox.

8. PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS, RAPPORT RSE

8.1 Immobilisations corporelles

Une description des immobilisations corporelles de la Société et du groupe figure dans la note 2.2 des comptes sociaux et dans la note 9.2 des comptes consolidés.

Il est précisé que la Société n'est pas propriétaire de son siège social.

8.2 Informations RSE (Grenelle II)

Conformément au code de gouvernance d'entreprise MiddleNext actualisé en septembre 2016 auquel se réfère la société et au règlement intérieur du Conseil d'administration, le Comité de gouvernement d'entreprise puis le Conseil d'administration ont examiné les conséquences sociales, sociétales et environnementales des activités et de la stratégie de la Société. Le Conseil d'administration a estimé que les activités et la stratégie de la Société n'ont pas de conséquences significatives qui nécessiteraient une action spécifique.

8.2.1 Informations sociales

Les informations sociales figurent à la section 17.1 du Document de Référence.

8.2.2 Informations environnementales

8.2.2.1 Impact sur l'environnement

Le Groupe dispose uniquement de bureaux dont l'impact sur l'environnement est limité. Par ailleurs, les activités sous-traitées du Groupe sont, pour l'essentiel, des activités intellectuelles dont l'impact sur l'environnement est modéré, les autres activités sous-traitées (en particulier les activités de recherche et développement) étant limitées en termes de flux financiers à la date de publication du présent rapport.

La Société n'a pas assigné d'objectifs spécifiques à ses filiales en matière d'environnement mais a pris diverses initiatives pour lutter contre l'émission de gaz à effet de serre (mise en place du co-voiturage pour les déplacements professionnels, télétravail, mise en place d'un guide d'éco-conduite, limitation de la cylindrée des voitures de fonctions).

8.2.2.2 Politique générale en matière d'environnement

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

Le Groupe n'est pas soumis à des procédures de certification spécifiquement environnementales.
Il n'existe pas de provisions et garanties pour risques en matière d'environnement.

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

8.2.2.3 Pollution et gestion des déchets

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

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

8.2.2.4 Utilisation durable des ressources

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

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

8.2.3 Informations sociétales

8.2.3.1 Impact territorial, économique et social de l'activité

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

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

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

8.2.3.3 Sous-traitance et fournisseurs

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

Les contrats liant Nicox à ses cocontractants ne comportent pas de dispositions relatives aux pratiques éthiques, environnementales et sociales au-delà des exigences règlementaires applicables.
Aucune problématique d'ordre éthique liée aux pratiques de ses cocontractants n'a été révélée en 2017.

Les opérations liées à l'activité du Groupe sont réalisées par des prestataires extérieurs. Aucune diligence sur les risques sociaux ou environnementaux n'a été effectuée concernant ces prestataires, Nicox n'ayant pas identifié de risques liés à ces sujets.

8.2.3.4 Loyauté des pratiques

Pratiques de la société

Relativement aux essais cliniques, la responsabilité de toute société conduisant des essais cliniques pourrait être engagée vis-à-vis des patients ou volontaires sains participant ou ayant participé aux études cliniques dans l'hypothèse où ils souffriraient d'effets secondaires alors même que les prescriptions prévues aux protocoles ont été respectées. En 2017, Nicox a conduit un essai clinique exploratoire qui a concerné 30 patients dans deux centres aux Etats-Unis.

Actions engagées pour prévenir la corruption

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

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

Le Groupe a mis en place des procédures spécifiques de recueil et de traitement des réclamations et incidents portés à sa connaissance notamment par les patients et les professionnels de santé utilisateurs des dispositifs médicaux et médicaments commercialisés par le Groupe.

8.2.3.5 Gaspillage alimentaire

L'activité de Nicox n'est pas concernée par cette question.

Note méthodologique informations RSE (Grenelle II)

Table de correspondance Grenelle II : Dispositions sociales

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

		Nicox S.A., Research (Italie), Ophtalmics (USA)
Diversité et égalité des chances / égalité de traitement		
Mesures mises en œuvre pour l'égalité homme / femme	section 17.1	
Mesures en faveur de l'emploi et de l'insertion des personnes handicapées	section 17.1	
Mesures prises en faveur de la lutte contre les discriminations		Le groupe n'a pas identifié d'enjeux associés à la discrimination
Promotion et respect des stipulations des conventions fondamentales de l'OIT relatives à		
Elimination des discriminations en matière d'emploi		Le groupe affirme son engagement aux principes fondamentaux de l'OIT. Il s'agit d'une obligation légale dans les pays où nous opérons
Liberté d'association et droit de négociation collective	*	
Elimination du travail forcé	*	
Abolition du travail des enfants	*	

Table de correspondance Grenelle II : Dispositions environnementales

Politique générale en matière d'environnement	
Démarches d'évaluation ou de certification en matière d'environnement	
Les actions de formation et d'information des salariés menées en matière de protection de l'environnement	
Les moyens consacrés à la prévention des risques environnementaux et des pollutions	
Le montant des provisions et garanties pour risques en matière d'environnement	
Pollution et gestion des déchets	
Mesures de prévention, de réduction ou de réparation de rejets dans l'air, l'eau et le sol	
Les mesures de prévention, de recyclage, d'autres formes de valorisation et d'élimination des déchets Les actions de lutte contre le gaspillage alimentaire	
Nuisances sonores et toute forme de pollution spécifique à l'activité	Les activités de production susceptibles de générer des impacts environnementaux sont entièrement sous-traitées. Les informations environnementales sont considérées comme non-significatives en 2017.
Utilisation durable des ressources	
La consommation d'eau et l'approvisionnement en eau en fonction des contraintes locales	
La consommation de matières premières et les mesures prises pour améliorer l'efficacité dans leur utilisation	
Utilisation durable des ressources	
La consommation d'énergie, les mesures prises pour améliorer l'efficacité énergétique et le recours aux énergies renouvelables	
L'utilisation des sols	
Changement climatique	
Les postes significatifs d'émission de gaz à effet de serre générés du fait de l'activité de la société, notamment l'usage des biens et services qu'elle produit	
L'adaptation aux conséquences du changement climatique	
Protection de la biodiversité	
Les mesures prises pour développer la biodiversité	

8.2.4 Rapport de l'organisme tiers indépendant sur les informations sociales, environnementales et sociétales consolidées figurant dans le rapport de gestion

Nicox
Exercice clos le 31 décembre 2017

Rapport de l'organisme tiers indépendant sur les informations sociales, environnementales et sociétales consolidées figurant dans le rapport de gestion

ERNST & YOUNG et Associés

Nicox

Exercice clos le 31 décembre 2017

Rapport de l'organisme tiers indépendant sur les informations sociales, environnementales et sociétales consolidées figurant dans le rapport de gestion

Aux Actionnaires,

En notre qualité d'organisme tiers indépendant accrédité par le COFRAC[102] sous le numéro 3-1050 et membre du réseau de l'un des commissaires aux comptes de la société Nicox, nous vous présentons notre rapport sur les informations sociales, environnementales et sociétales consolidées relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2017, présentées dans les chapitres 17.1 « Salariés », 8.2.2 « Informations environnementales » et 8.2.3 « Informations sociétales » du rapport de gestion, ci-après les « Informations RSE », en application des dispositions de l'article L. 225-102-1 du Code de commerce.

Responsabilité de la société

Il appartient au conseil d'administration d'établir un rapport de gestion comprenant les Informations RSE prévues à l'article R. 225-105-1 du Code de commerce, conformément aux référentiels utilisés par la société (ci-après les « Référentiels ») et disponibles sur demande au siège de la société.

Indépendance et contrôle qualité

Notre indépendance est définie par les textes réglementaires, le code de déontologie de la profession ainsi que les dispositions prévues à l'article L. 822-11 du Code de commerce. Par ailleurs, nous avons mis en place un système de contrôle qualité qui comprend des politiques et des procédures documentées visant à assurer le respect des règles déontologiques, des normes professionnelles et des textes légaux et réglementaires applicables.

Responsabilité de l'organisme tiers indépendant

Il nous appartient, sur la base de nos travaux :

- d'attester que les Informations RSE requises sont présentes dans le rapport de gestion ou font l'objet, en cas d'omission, d'une explication en application du troisième alinéa de l'article R. 225-105 du Code de commerce (Attestation de présence des Informations RSE) ;
- d'exprimer une conclusion d'assurance modérée sur le fait que les Informations RSE, prises dans leur ensemble, sont présentées, dans tous leurs aspects significatifs, de manière sincère, conformément aux Référentiels (Avis motivé sur la sincérité des Informations RSE).

Nos travaux ont été effectués par une équipe de deux personnes en janvier 2018 pour une durée d'environ une semaine.

Nous avons conduit les travaux décrits ci-après conformément aux normes professionnelles applicables en France et à l'arrêté du 13 mai 2013 déterminant les modalités dans lesquelles l'organisme tiers indépendant conduit sa mission et concernant l'avis motivé de sincérité, à la norme internationale ISAE 3000[103].

1 : Attestation de présence des Informations RSE

Nous avons pris connaissance, sur la base d'entretiens avec les responsables des directions concernées, de l'exposé des orientations en matière de développement durable, en fonction des conséquences sociales et environnementales liées à l'activité de la société et de ses engagements sociétaux et, le cas échéant, des actions ou programmes qui en découlent.

Nous avons comparé les Informations RSE présentées dans le rapport de gestion avec la liste prévue par l'article R. 225-105-1 du Code de commerce.

En cas d'absence de certaines informations consolidées, nous avons vérifié que des explications étaient fournies conformément aux dispositions de l'article R. 225-105 alinéa 3 du Code de commerce.

Nous avons vérifié que les Informations RSE couvraient le périmètre consolidé, à savoir la société ainsi que ses filiales au sens de l'article L. 233-1 du Code de commerce et les sociétés qu'elle contrôle au sens de l'article L. 233-3 du même code, avec les limites de périmètre précisées dans la table de concordance de la note méthodologique présente au chapitre 8.2.3 « informations sociétales » du rapport de gestion, et les précisions sur le périmètre social en introduction du chapitre 17.1 « Salariés ».

Sur la base de ces travaux, et compte tenu des limites mentionnées ci-dessus, nous attestons de la présence dans le rapport de gestion des Informations RSE requises.

2 : Avis motivé sur la sincérité des Informations RSE

Nature et étendue des travaux

Nous avons mené des entretiens avec les personnes responsables de la préparation des Informations RSE auprès de la direction des Ressources Humaines, en charge des processus de collecte des informations et, le cas échéant, responsables des procédures de contrôle interne et de gestion des risques, afin :

- d'apprécier le caractère approprié des Référentiels au regard de leur pertinence, leur exhaustivité, leur fiabilité, leur neutralité et leur caractère compréhensible, en prenant en considération, le cas échéant, les bonnes pratiques du secteur ;

- de vérifier la mise en place d'un processus de collecte, de compilation, de traitement et de contrôle visant à l'exhaustivité et à la cohérence des Informations RSE et prendre connaissance des procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration des Informations RSE.

Nous avons déterminé la nature et l'étendue de nos tests et contrôles en fonction de la nature et de l'importance des Informations RSE au regard des caractéristiques de la société, des enjeux sociaux et environnementaux de ses activités, de ses orientations en matière de développement durable et des bonnes pratiques sectorielles.

Pour les informations RSE que nous avons considérées les plus importantes[104]:

- au niveau de l'entité consolidante, nous avons consulté les sources documentaires et mené des entretiens pour corroborer les informations qualitatives (organisation, politiques, actions, etc.), nous avons mis en œuvre des procédures analytiques sur les informations quantitatives et vérifié, sur la base de sondages, les calculs ainsi que la consolidation des données et nous avons vérifié leur cohérence et leur concordance avec les autres informations figurant dans le rapport de gestion;

- au niveau d'un échantillon représentatif d'entités que nous avons sélectionnées[105] en fonction de leur activité, de leur contribution aux indicateurs consolidés, de leur implantation et d'une analyse de risque, nous avons mené des entretiens pour vérifier la correcte application des procédures et mis en œuvre des tests de détail sur la base d'échantillonnages, consistant à vérifier les calculs effectués et à rapprocher les données des pièces justificatives. L'échantillon ainsi sélectionné représente 100 % de l'effectif.

Pour les autres informations RSE consolidées, nous avons apprécié leur cohérence par rapport à notre connaissance de la société.

Enfin, nous avons apprécié la pertinence des explications relatives, le cas échéant, à l'absence totale ou partielle de certaines informations.

Nous estimons que les méthodes d'échantillonnage et tailles d'échantillons que nous avons retenues en exerçant notre jugement professionnel nous permettent de formuler une conclusion d'assurance modérée ; une assurance de niveau supérieur aurait nécessité des travaux de vérification plus étendus. Du fait du recours à l'utilisation de techniques d'échantillonnages ainsi que des autres limites inhérentes au fonctionnement de tout système d'information et de contrôle interne, le risque de non-détection d'une anomalie significative dans les Informations RSE ne peut être totalement éliminé.

Conclusion

Sur la base de nos travaux, nous n'avons pas relevé d'anomalie significative de nature à remettre en cause le fait que les Informations RSE, prises dans leur ensemble, sont présentées, de manière sincère, conformément aux Référentiels.

Paris-La Défense, le 05 mars 2018

L'Organisme Tiers Indépendant
ERNST & YOUNG et Associés

Eric Duvaud	Bruno Perrin
Associé développement durable	Associé

Table de correspondance Grenelle II : Dispositions sociétales

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

9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DU RÉSULTAT

Les états financiers consolidés de 2017, arrêtés par le Conseil d'administration le 16 mars 2018, ont été certifiés par les Commissaires aux comptes.

L'évolution du périmètre de consolidation du Groupe est décrit en note 28 des comptes consolidés.

9.1 État consolidé du résultat global

En août 2016, Nicox a transféré ses opérations commerciales européennes et internationales à VISUfarma B .V. filiale de GHO Capital. Les opérations relatives au transfert en 2016 et aux éléments subséquents à ce transfert en 2017 ont été reclassées sur la ligne activités abandonnées du résultat global.

9.2 Frais généraux et administratifs et frais de recherche et développement

Les frais généraux et administratifs et les frais de recherche et développement se sont élevés à € 19,6 millions en 2017 contre € 20,8 millions en 2016. Les frais de développement en 2017 sont dédiés principalement aux activités précliniques des projets NCX470 et NCX4251. Les frais de développement incluaient en 2016 des activités règlementaires significatives pour la préparation du dossier de dépôt d'autorisation de mise sur le marché de ZERVIATE (AC-170) auprès de la FDA déposé en avril 2016 ainsi que les frais de l'étude clinique 3b de sécurité.

La variation de la juste valeur des contreparties éventuelles s'élève à (€ 1,0) million de charges en 2017 contre € 12,7 million de produits en 2016 et correspond à la variation de la juste valeur des compléments de prix à payer en actions aux anciens actionnaires de la société Aciex, (désormais Nicox Ophtlamics Inc.). Ces compléments de prix sont conditionnés à des étapes règlementaires. La charge reconnue en 2017 correspond à une charge complémentaire sur le complément de prix versé à la suite de l'enregistrement de ZERVIATE par la FDA déduction faite du produit de l'annulation d'un complément de prix estimé suite à une condition règlementaire devenue improbable dans les délais contractuels. Le produit reconnu en 2016 correspondait à l'absence de réalisation d'une étape règlementaire sur l'exercice.

Le Groupe a généré une perte d'exploitation de € 18,5 millions en 2017, contre € 7,8 millions en 2016. La perte d'exploitation a été significativement réduite en 2016 par la variation de la juste valeur des compléments de prix à payer en actions aux anciens actionnaires de Nicox Ophthalmics.

Le Groupe a enregistré un produit d'impôt de € 10,8 millions en 2017 contre une charge d'impôt de € 0,1 million en 2016. Le produit d'impôt de 2017 correspond à un ajustement des impôts différés passifs reconnus au moment de l'allocation du prix d'achat de la société Aciex. Cet ajustement fait suite à la réforme fiscale américaine votée en décembre 2017.

9.3 Perte nette totale pour la période

Nicox a enregistré une perte nette au titre des activités poursuivies de €8,3 millions en 2017, contre €6,7 millions en 2016. Les pertes nettes en 2017 et en 2016 ont été significativement impactées par des ajustements sans effet sur la trésorerie qui concerne respectivement les impôts différés passifs de la filiale américaine et la juste valeur des compléments de prix à payer aux anciens actionnaires d'Aciex.

9.4 État consolidé de la situation financière

Les actifs incorporels s'élèvent à € 68,2 millions à la fin de l'année 2017 contre € 77,7 million à la fin de l'année 2016 et sont principalement constitués de la propriété intellectuelle du programme en développement NCX4251 et du médicament ZERVIATE dont l'enregistrement a été accordé par la FDA en 2017. La variation des actifs incorporels en 2017 est exclusivement liée à la variation du cours de change de l'euro contre le dollar américain.

Au 31 décembre 2017, la trésorerie, les équivalents de trésorerie du Groupe sont de € 41,4 millions contre € 28,9 millions au 31 décembre 2016.

Les impôts différés passifs s'élèvent à € 15,6 millions aux 31 décembre 2017 contre € 29,4 millions en 2016 et correspondent exclusivement aux impôts différés sur les actifs incorporels reconnus dans le cadre de l'allocation du prix payé pour l'achat de Aciex en 2014. La diminution de la dette d'impôt différée en 2017 fait suite à la réforme fiscale américaine votée en 2017, doublée d'un effet de change euro dollars.

Les passifs financiers courant liés aux regroupements d'entreprises s'élèvent à € 0 millions en 2017 contre €5,2 millions en 2016 et correspondent en 2016 principalement au complément de prix à payer aux anciens actionnaires d'Aciex et conditionné à l'enregistrement de ZERVIATE aux Etats-Unis. Ce complément de prix a été payé en action en 2017.

Les produits différés s'élèvent à € 4,2 millions en 2017 contre € 4,3 millions en 2016.

9.5 Principales données financières consolidés

ETAT CONSOLIDÉ DU RESULTAT GLOBAL

	Notes	2017	2016
Chiffre d'affaires des collaborations	**6.2**	**15 080**	**16**
Paiement de redevances à Pfizer	6.3	(12 775)	-
Chiffre d'affaires net		**2 305**	**16**
Frais de recherche et développement	**6.4**	**(9 750)**	**(12 168)**
Frais administratifs	**6.5**	(9 869)	(8 617)
Autres produits	**6.6**	**987**	**770**
Autres charges	6.7	(1 207)	(525)
Résultat opérationnel avant variation de la juste valeur des contreparties éventuelles		**(17 534)**	**(20 525)**
Variation de la juste valeur des contreparties éventuelles	**4.1.**	(984)	12 741
Résultat opérationnel		**(18 518)**	**(7 784)**
Produits financiers	**6.8.2**	1 314	1 202
Charges financières	**6.8.2**	(1 908)	(107)
Résultat financier net	**6.8.2**	**(594)**	**1 094**
Résultat avant impôt des activités poursuivies		**(19 112)**	**(6 690)**
(Charge) et produit d'impôt sur le résultat	**7**	10 815	(52)
Résultat après impôt des activités poursuivies		**(8 296)**	**(6 742)**
Résultat des activités abandonnées, net d'impôt	**5**	4 678	(12 293)
Perte nette de la période		**(3 618)**	**(19 035)**
Attribuables aux propriétaires de la Société		(3 618)	(19 035)
Résultat par action	**8.1**	(0,13)	(0,80)
Résultat de base par action des activités poursuivies (en euros)	**8.2**	(0,31)	(0,28)
Résultat de base par action des activités abandonnées (en euros)		0,17	(0,51)

ETAT CONSOLIDÉ DE SITUATION FINANCIÈRE

ACTIFS	Notes	2017	2016
Actifs non courants			
Goodwill	**11**	24 211	27 546
Immobilisations incorporelles	**10**	68 155	77 654
Immobilisations corporelles	**9**	158	204
Autres actifs financiers non courants	**16**	15 437	12 652
Total actifs non courants		**107 961**	**118 056**
Actifs courants			
Clients	**13**	44	104
Subventions publiques à recevoir	**14**	948	396
Autres actifs courants	**15**	523	1 164
Charges constatées d'avance		1 381	168
Trésorerie et équivalents de trésorerie		41 394	28 859
Total des actifs courants		**44 290**	**30 692**
TOTAL DES ACTIFS		**152 252**	**148 748**

PASSIFS ET CAPITAUX PROPRES			
Capitaux propres			
Capital social	**17**	29 459	25 005
Prime d'émission	**17**	510 942	483 745
Réserve de conversion	**17**	3 973	11 868
Actions propres		-	(478)
Déficit cumulé	**17.2**	(416 159)	(415 590)
Total des capitaux propres		**128 215**	**104 549**
Passifs non courants			
Passifs financiers non courants	**20**	26	30
Passifs financiers non courants liées aux regroupements d'entreprises	**4.1.1**	-	923
Impôts différés	**22**	15 631	29 409
Provisions	**19**	401	456
Total passifs non courants		**16 059**	**30 819**
Passifs courants			
Passifs financiers courants	**20**	24	32
Passifs financiers courants liés aux regroupements d'entreprises	**4.1.1**	-	5 234
Dettes fournisseurs		1 929	1 338
Produits différés	**21**	4 184	4 275
Provisions	**19**	40	40
Autres passifs courants	**23**	1 801	2 462
Total passifs courants		**7 978**	**13 380**
TOTAL DES PASSIFS ET CAPITAUX PROPRES		**152 252**	**148 748**

9.6 Principales données financières pour Nicox S.A. : Bilan

ACTIF	Notes	Brut	Amortissements (CF.note2.2) &provisions	Net exercice 2017 [12mois]	Net exercice 2016 [12mois]
Frais d'établissement	2.1	58 278	58 278		
Frais de développement	2.1	50 000	35 425	14 575	24 575
Concessions, Brevets et droits similaires	2.1	2 229 506	2 215 123	14 383	42 824
Autres immobilisations incorporelles	2.1	0	0	0	0
Immobilisations incorporelles	**2.1**	**2 337 784**	**2 308 826**	**28 958**	**67 399**
Immobilisations corporelles	**2.2**	**730 680**	**663 594**	**67 086**	**112 979**
Participations	2.3	55 699 803		55 699 803	54 707 091
Autres titres immobilisés	2.3				
Autres immobilisations financières	2.3	15 361 972		15 361 972	13 517 239
Immobilisations financières	**2.3**	**71 061 774**	**0**	**71 061 774**	**68 224 330**
TOTAL DE L'ACTIF IMMOBILISE		**74 130 238**	**2 972 419**	**71 157 818**	**68 404 708**
Avances, acomptes versés sur commandes	2.4	0		0	163 364
Créances clients et comptes rattachés	2.4	44 487		44 487	104 386
Autres créances	2.4	21 919 823	827 854	21 091 969	20 240 713
Valeurs mobilières de placement	2.5	0		0	21 021 445
Disponibilités	2.5	37 374 920		37 374 920	7 071 274
Charges constatées d'avance	2.6	687 054		687 054	96 542
TOTAL DE L'ACTIF CIRCULANT		**60 026 284**	**827 854**	**59 198 430**	**48 697 724**
Ecarts de conversion actif	2.10	1 223 066		1 223 066	0
TOTAL DES COMPTES DE REGULARISATION	**2.10**	**1 223 066**		**1 223 066**	**0**
TOTAL DE L'ACTIF		**134 379 588**	**3 800 273**	**131 579 314**	**117 102 432**

Bilan (suite)

PASSIF	Notes			Exercice 2017 [12 mois]	Exercice 2016 [12 mois]
Capital social	2.7			29 459 338	25 004 544
Primes d'émission	2.7			502 286 988	475 090 437
Réserves Réglementées				0	
Report à nouveau	2.7			(405 671 887)	(386 610 674)
Résultat de l'exercice	2.7			(6 788 184)	(19 061 214)
TOTAL DES CAPITAUX PROPRES	**2.7**			**119 286 254**	**94 423 094**
Provisions pour risques	2.8			1 269 066	40 000
Provisions pour charges	2.8			394 764	456 251
PROVISIONS POUR RISQUES & CHARGES	2.8			**1 663 830**	**496 251**
Avances conditionnées				-	-
TOTAL AUTRES FONDS PROPRES				-	-
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit					0
Emprunts et dettes financières divers	2.9			8 424 664	14 587 832
Dettes fournisseurs & comptes rattachés	2.9			1 017 258	787 144
Dettes fiscales & sociales	2.9			1 187 309	1 846 377
Autres dettes	2.9			0	20 757
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés				0	
Produits constatés d'avance	2.11			0	4 274 008
TOTAL DES DETTES				**10 629 230**	**21 516 117**
Ecart de conversion Passif	2.10			**0**	**666 970**
TOTAL DU PASSIF				**131 579 314**	**117 102 432**

COMPTE DE RESULTAT	Notes	Export	Exercice 2017	Exercice 2016
Ventes de marchandises	2.14			
Production vendue (services)	2.14		15 352 442	1 512 319
CHIFFRE D'AFFAIRES	**2.14**		**15 352 442**	**1 512 319**
Subvention d'exploitation				
Redevances pour concessions de brevet				
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges			665 644	24 605 930
Autres produits - redevances pour concessions de brevet	2.14		346 992	432 405
PRODUITS D'EXPLOITATION			**16 365 078**	**26 550 654**
Achat de marchandises				
Autres achats et charges externes			(11 127 105)	(8 538 974)
Impôts, taxes et versements assimilés			(120 126)	(131 087)
Salaires et traitements			(2 030 263)	(3 433 268)
Charges sociales			(1 260 689)	(1 544 431)
Dotations aux amortissements sur immobilisations			(106 991)	(167 401)
Dotations aux provisions sur immobilisations			0	
Dotations aux provisions sur immobilisations			(827 854)	(358 493)
Dotations aux provisions pour risques & charges			(6 000)	(54 437)
Autres charges			(13 576 043)	(337 137)
CHARGES D'EXPLOITATION			**(29 055 070)**	**(14 565 227)**
RESULTAT D'EXPLOITATION			**(12 689 992)**	**11 985 427**
Produits financiers de participations			1 281 809	855 973
Autres intérêts et produits assimilés			253 919	1 830 639
Reprises sur provisions et transferts de charges			0	
Différences positives de change			2 557	66 227
Produits nets sur cessions valeurs mobilières de placement			185 170	30 302
Dotations financières aux amortissements et provisions			(1 223 066)	0
Intérêts et charges assimilées			(37 220)	(25 087 409)
Différences négatives de change			(377 806)	(125 268)
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement			(37 707)	(485 440)
RESULTAT FINANCIER			**48 055**	**(22 914 975)**

RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS			(12 641 937)	(10 929 616)
COMPTE DE RESULTAT (suite)	**Notes**	**Export**	**Exercice 2017 [12 mois]**	**Exercice 2016 [12 mois]**
Produits exceptionnels sur opérations de Gestion			4 274 008	955 992
Produits exceptionnels sur opérations en Capital			1 650 000	9 785 571
Reprises sur provision et transfert de charges			0	
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	2.14		(485 493)	(339 531)
Charges exceptionnelles sur opérations en Capital	2.14		(140 691)	(18 916 414)
Dotations exceptionnelles aux amortissements et provisions	2.14		0	0
RESULTAT EXCEPTIONNEL			**5 297 824**	**(8 514 382)**
Impôt sur les bénéfices (crédit impôt recherche)			555 929	382 717
TOTAL DES PRODUITS			24 012 540	40 075 358
TOTAL DES CHARGES			(30 800 724)	(59 136 572)
PERTE			**(6 788 184)**	**(19 061 214)**

9.7 Informations sur les délais de paiement des fournisseurs

Le solde des dettes à l'égard des fournisseurs, au 31 décembre 2017, est présenté ci-après par date d'échéance :

	Au 31 Décembre 2017 (En milliers d'euros)					
	Non échues	de 0 à 30 Jours	De 31 à 60 Jours	De 61 à 90 Jours	Au-delà de 91 Jours	Total
SOLDE	438,3	61,1	-	13,5	5,1	518,3

10. TRESORERIE ET CAPITAUX

Informations sur les capitaux de la Société

10.1.1 Financement par le capital

Depuis son introduction en bourse, la Société s'est essentiellement financée par des levées de fonds dans le cadre de placements privés et publics sur Euronext. En effet, la Société n'a perçu à ce jour qu'un chiffre d'affaires limité tiré de la vente de médicaments, dispositifs médicaux et nutraceutiques en ophtalmologie en Europe et à l'international de 2013 jusqu'en août 2016, date à laquelle cette activité a été cédée. Nicox reçoit également des paiements de partenaires stratégiques dans le cadre d'accords de collaboration mais ces paiements ne suffisent pas à couvrir ses charges opérationnelles. Ainsi en mars 2010, Bausch + Lomb (filiale du groupe Valeant) a conclu avec Nicox un accord de licence mondial portant sur le latanoprostène bunod, et a versé jusqu'à ce jour 3 paiements d'étape d'un montant total cumulé de $22,5 millions déduction faite des sommes reversés à Pfizer en vertu d'un accord signé en 2009 pour le rachat des droit du latanoprostène bunod précédemment licencié à ce groupe. Suite au lancement commercial de VYZULTA (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% en décembre 2017, la Société reçoit des redevances sur ventes de 6% après déduction des paiements à verser à Pfizer. Ces redevances pourraient atteindre 12% nets dans le futur. La Société recevra également des paiements d'étape conditionnés à des échéances règlementaires et à des objectifs commerciaux pour un total de $130 millions net des paiements à reverser à Pfizer. En 2017, Nicox a également conclu un accord de licence pour les droits de ZERVIATE aux Etats-Unis avec la société Eyevance et a reçu à ce titre un premier paiement de $6 million et pourrait recevoir dans le futur des paiements conditionnés pouvant s'élever jusqu'à $42,5 millions ainsi que des redevances de 8 à 15%. Les paiements d'étapes et les redevances à reconnaitre en 2018 au titre des accords Bausch + Lomb et Eyevance ne permettront pas de couvrir les dépenses opérationnelles de la société.

Au 31 décembre 2017, la trésorerie, les instruments financiers à court terme et les équivalents de trésorerie consolidés du Groupe s'élevaient à € 41,4 millions contre € 28,9 millions au 31 décembre 2016.

Depuis le transfert de ses activités commerciales européennes et internationales en août 2016, la Société concentre ses ressources sur ses programmes de recherche et développement.

A l'avenir Nicox pourrait être amenée à rechercher de nouvelles sources de financement soit par augmentation de capital, soit sous forme de prêts en raison de nombreux facteurs, notamment le coût de développement, d'acquisitions ou d'enregistrement de produits en développement.

Le tableau ci-dessous synthétise les principales levées de fonds réalisées par la Société à la date du Document de Référence (le produit brut d'émission est exprimé en millions d'euros) :

TYPES D'OPÉRATIONS	**1996**	**1997**	**1999**	**2001**	**2004**	**2006**	**2007**	**2009**	**2015**	**2016**	**2017**	**Total**
Capital Risque	2,0	6,3										8,3
Introduction en Bourse (Paris)			33,2									33,2
Offre				59,3			129,7	69,9				258,9
Private investment in public entity (PIPE)					26,0	45,5		30,5	27,0	18,0	26,25	173,25
Private investment in public entity (PIPE) - Pfizer							15,0					15,0
TOTAL	**2,0**	**6,3**	**33,2**	**59,3**	**26,0**	**45,5**	**144,7**	**100,4**	**27,0**	**18,0**	**26,25**	**488,65**

10.2 Flux de trésorerie

Jusqu'à présent, la Société ne s'est jamais financée par l'emprunt mais pourrait y avoir recours à moyen terme. Les dettes financières inscrites au passif en 2016 étaient essentiellement constituées de compléments de prix exclusivement payables en actions à verser aux anciens actionnaires de la société Aciex (désormais Nicox Ophatalmics Inc.) société acquises en 2014. Ces compléments de prix sont conditionnés à des réalisations d'étapes de développement ou règlementaires. La société a réglé un complément de prix conditionné à l'enregistrement de ZERVIATE eux Etats-Unis en 2017 et considère désormais comme improbable le paiement de tout complément de prix additionnel, la condition de réalisation du paiement ne pouvant pas se dérouler dans les dates prévue au contrat.

10.2.1 Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles.

En 2017, les flux de trésorerie nets résultants de l'activité s'élèvent à €(12,4) millions contre, €(24,7) millions en 2016.

10.2.2 Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement.

En 2017, les flux de trésorerie liés aux activités d'investissement s'élèvent à € 0,1 millions contre € 8,8 millions en 2016.

10.2.3 Flux de trésorerie net liés aux activités de financement.

En 2017, les flux de trésorerie liés aux activités de financement s'élèvent à € 25,1 millions contre € 16,7 millions en 2016.

10.3 Conditions d'emprunt et structure de financement

Ainsi qu'il a été indiqué au 10.1.2 ci-dessus, la Société ne s'est pas financée jusqu'à présent par l'emprunt. La Société a souscrit quelques contrats de location financement qui ne sont pas significatifs et ne prévoit pas de le faire dans l'immédiat.

10.4 Restrictions à l'utilisation des capitaux

Il n'y a pas de restriction à l'utilisation des capitaux ayant influé sensiblement ou pouvant influer sensiblement, de manière directe ou indirecte, sur les opérations de Nicox.

10.5 Sources de financement attendues pour financer les immobilisations corporelles et les projets d'investissement

Comme il est indiqué dans la section 8.1 et la note 8 des comptes consolidés au 31 décembre 2017 présentés dans le Document de Référence, les immobilisations corporelles ne sont pas significatives. Si la Société était amenée à réaliser des projets d'investissements, leur mode de financement sera étudié de façon ad-hoc, au cas par cas. Il pourrait s'agir de financement en titres, ou en numéraires, ou par apport d'actifs déjà détenus par la Société. Dans les deux premiers cas, la Société procédera à des augmentations de capital en utilisant les autorisations de l'Assemblée générale extraordinaire en vigueur.

11. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES

11.1 Recherche et développement

Les programmes de recherche et développement du Groupe sont décrits à la section 6.1.5 du Document de Référence.

Nicox a organisé ses activités de Recherche et Développement avec pour objectif de permettre un développement de produits efficace avec un maximum de flexibilité et une utilisation rationnelle des ressources.

La part externalisée des travaux de recherche et de développement représentait au 31 décembre 2017 **70%** des dépenses globales de recherche et de développement de la Société.

Les activités liées à la propriété intellectuelle (brevets) sont gérées par Nicox Srl.

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

(en milliers d'euros)	**R&D**	**Poids des dépenses R&D sur le total des dépenses administratives et R&D (en pourcentage)**
2017	9 750	49%
2016	12 168	59%
2015	6 159	35%

11.2 Politique de protection de la propriété industrielle

La propriété intellectuelle est cruciale pour les activités de la Société. Nicox met tout en œuvre pour la protéger, y compris en obtenant et en conservant la protection de ses brevets dans différents territoires (notamment aux États-Unis) pour ses produits en développement et pour d'autres inventions qui sont importantes pour son activité. Le Groupe doit également faire appel à des secrets commerciaux pour protéger et assurer la confidentialité d'informations propriétaires, afin de protéger des aspects de son activité qui ne se prêtent pas à la protection par brevet ou ne sont pas considérés par Nicox comme appropriés pour la protection par brevet. La Société doit également faire appel à des marques déposées, droits d'auteur et obligations contractuelles pour établir et protéger ses droits de propriété intellectuelle.

Les activités de Nicox dépendent de sa propriété intellectuelle et sont soumises aux risques associés à la protection incertaine assurée par les brevets et autres droits de propriété intellectuelle. La position des sociétés pharmaceutiques comme Nicox dans le domaine des brevets est très incertaine et implique des problématiques juridiques, scientifiques et factuelles extrêmement complexes. De plus, la couverture revendiquée dans une demande de brevet peut être réduite de manière significative avant la délivrance de ce dernier et sa portée peut être réinterprétée une fois le brevet délivré. En conséquence, il se peut que Nicox ne parvienne pas à obtenir ou maintenir une protection par brevet adéquate pour l'un de ses produits en développement. La Société ne peut prévoir si les demandes de brevet actuellement en cours donneront lieu à la délivrance effective de brevets dans toute juridiction ciblée, ni si les revendications des brevets délivrés offriront une protection suffisante contre la concurrence. Tout brevet détenu par la Société peut être contesté, contourné ou invalidé par des tiers. Le lecteur est invité à se référer à la section 4.1 du Document de Référence 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 la filiale italienne Nicox Research Institute Srl. Le Département brevet du Groupe fait appel de manière régulière à des cabinets de conseils en propriété industrielle dans plusieurs pays du monde.

Nicox s'appuie également sur ses secrets commerciaux pour protéger ses informations confidentielles et propriétaires. Bien que le Groupe prenne des mesures pour protéger ses informations propriétaires et ses secrets commerciaux, y compris par le biais de dispositions contractuelles avec ses collaborateurs et consultants, des tiers peuvent développer indépendamment des informations et des techniques propriétaires substantiellement équivalentes ou encore accéder à ses secrets commerciaux ou divulguer sa technologie. Il se peut donc que Nicox ne soit pas en mesure de protéger efficacement ses secrets professionnels. La politique de l'entreprise oblige ses collaborateurs, consultants, collaborateurs scientifiques externes et autres conseillers à signer des accords de confidentialité dès le début de leur emploi ou de leurs relations de conseil avec Nicox. Les accords ainsi conclus avec les collaborateurs prévoient également que toutes les inventions conçues par un collaborateur au cours de son emploi au sein de la Société ou à partir de l'utilisation d'informations confidentielles de la Société relèvent de la propriété exclusive de Nicox.

11.3 Nature et couverture des familles de brevets détenues par la Société

Le portefeuille de brevets et de demandes de brevets du Groupe couvre de nombreux produits. Le Groupe possède des brevets délivrés portant sur des produits couvrant une large gamme de médicaments donneurs d'oxyde nitrique et ses principaux produits en développement. Le Groupe a également déposé des demandes de brevets portant sur des compositions de matières (« *composition of matter* ») couvrant une vaste gamme de classes de médicaments, y compris des anti-inflammatoires stéroïdiens et non-stéroïdiens, des prostaglandines, des inhibiteurs d'angiotensine et des donneurs d'oxyde nitrique.

Au 31 décembre 2017, le portefeuille de brevets de la Société comprenait 239 brevets délivrés, 57 demandes de brevets en instance et 1 demande de brevets dans le cadre du Patent Cooperation Treaty (PCT). Aux États-Unis, le portefeuille de brevets de la Société comprend 38 brevets délivrés et 10 demandes de brevets. De plus, 13 brevets européens ont été délivrés par l'Office Européen des Brevets (OEB) et validés dans les principaux pays européens, et 8 demandes de brevets européens sont en cours d'examen auprès de l'OEB. Le tableau ci-dessus résume la situation de notre portefeuille de brevets.

Le latanoprostène bunod est protégé aux États-Unis par un brevet qui expire en octobre 2025. Une demande d'extension de la protection (PTE, Patent Term Extension) a été demandée en décembre 2017. Si ce PTE est accepté, il pourrait offrir une protection supplémentaire jusqu'en 2030.

En Europe, un brevet couvrant le latanoprostene bunod a été délivré en février 2016 et validé dans 36 Etats de l'EPC (European Patent Convention), ce brevet assurera une protection jusqu'en 2024. Une demande d'extension de la protection d'une durée maximale de 5 ans pourrait également être demandée (SPC, Supplementary Protection Certificate). Teva Pharmaceutical Industries Ltd a formé opposition à l'encontre du brevet européen devant l'Office Européen des Brevets le 23 novembre 2016 et sollicite la révocation du brevet dans sa totalité en alléguant son défaut de nouveauté et d'activité inventive. Nicox a déposé une réponse le 18 mai 2017 dans laquelle elle conteste cette allégation. La division opposition de l'office doit prendre une décision préliminaire et a fixé une date d'audience en mai 2018.

Au Japon, le latanoprostène bunod est protégé par un brevet qui expire en 2024.

ZERVIATE est protégé aux États-Unis par deux brevets expirant en 2030 et 2032. En Europe, des demandes de brevets sont actuellement en cours d'évaluation. S'ils sont délivrés, ces brevets offriraient une protection jusqu'en 2030.

Au Japon, le brevet couvrant ZERVIATE a été délivré en novembre 2016.

Le NCX 4251 (nouvelle formulation de propionate de fluticasone) est protégé aux États-Unis par un brevet principal expirant en 2033. En Europe, une demande de brevet pour le NCX 4251 est actuellement en cours d'évaluation et offrirait une protection jusqu'en 2033 si elle est acceptée.

Nicox est titulaire de demandes de brevets aux USA, au Canada, au Mexique et au Japon couvrant le NCX4240, sa composition de matière et son usage thérapeutique, les demandes de brevet au niveau national sont en cours d'examen. Celles-ci assureraient une protection jusqu'en 2035.

Le NCX 470 est couvert par une famille de brevets produit qui inclut le brevet US 8 101 658 qui expire en 2029 et le brevet européen EP 2 274 279 qui sera en vigueur en France, en Allemagne, en Italie, en Espagne et au Royaume-Uni. La famille de brevets produit comprend également des brevets délivrés équivalents au Canada, au Japon, en Chine, à Hong Kong et en Argentine qui seront en vigueur jusqu'en 2029. En Inde, le brevet est actuellement en cours d'examen. Le brevet US 8 101 658 est éligible pour une extension de la durée du brevet qui, si elle devait être accordée, pourrait se traduire par un recul de la date initiale d'expiration pour une durée pouvant atteindre 5 ans, étant précisé que cette extension ne peut se poursuivre au-delà de 14 ans après la date de l'autorisation de mise sur le marché du produit.

La durée d'un brevet individuel dépend de sa durée légale dans les pays où il a été obtenu. Dans la plupart des pays où la Société dépose des brevets, la durée d'un brevet est de 20 ans à compter de la première date de dépôt d'une demande de brevet non-provisoire.

Aux États-Unis, une demande d'extension de la protection d'un brevet peut être demandée pour les médicaments approuvés par la FDA, ce qui permet de récupérer une partie du temps perdu au cours du processus d'examen réglementaire de la FDA. La loi Hatch-Waxman Act autorise une extension de la protection jusqu'à 5 ans au-delà de l'expiration du brevet. L'étendue de cette extension est liée au temps consacré à l'examen réglementaire du médicament. L'extension de la protection d'un brevet ne peut aller au-delà d'un maximum de 14 ans à compter de la date d'approbation du produit et seul un brevet applicable à un médicament approuvé peut faire l'objet d'une telle extension. Des dispositions similaires existent en Europe et dans d'autres juridictions étrangères. La Société anticipe qu'elle demandera à l'avenir une extension de la protection par brevet pour un ou plusieurs produits approuvés par la FDA ou par d'autres autorités réglementaires, le cas échéant. Cependant, rien ne garantit que les autorités responsables valideront les arguments de la Société en faveur de telles prolongations, ni, si ces extensions sont accordées, leur durée.

Ci-dessous sont listées les différentes familles de brevets détenues par la Société. Pour chaque famille de brevets, un tableau reprend les différents membres de la famille en vigueur, par pays, avec la date d'expiration maximale possible sous réserve du paiement régulier des redevances de maintien en vigueur et l'absence de remise en cause de la validité du brevet concerné.

VYZULTA™ (latanoprostène bunod)

Nom de la famille de brevets : DERIVES DE PROSTAGLANDINES

Cette famille de brevets couvre des dérivés nitroxy d'analogues F2α de prostaglandines ayant une activité pharmacologique améliorée et une tolérance renforcée ainsi que leur utilisation pour le traitement du glaucome et de l'hypertension oculaire et ses formes pharmaceutiques sont spécifiquement divulguées et revendiquées.

Titulaire du brevet : Nicox SA

Statut du brevet	**Territoire**		**Date de dépôt**	**Date de délivrance**	**Date d'expiration***
Délivré	Europe #	EP 1 704 141	27-déc-2004	24-fév-2016	27-déc-2024
	Etats-Unis	US 7,273,946	05-jan-2005	25-sep-2007	03-oct-2025
		US 7,449,469	05-jan-2005	11-nov-2008	05-jan-2025
		US 7,629,345	05-jan-2005	08-déc-2009	05-jan-2025
		US 7,910,767	05-jan-2005	22-mars-2011	05-jan-2025
		US 8,058,467	05-jan-2005	15-nov-2011	05-jan-2025
	Japon	JP 3 984 283	27-déc-2004	13-juillet-2007	27-déc-2024
	39 autres pays		Déc-2004 - jan-2005	Août-2006 - feb-2016	Déc-2024 - 05-jan-2025
En cours d'exament	Europe	EP 3 002 277	16 nov 2015	-	27-déc-2024
	8 autres pays		27 déc 2004	-	27-déc-2024

(*) Dates d'expiration connues avant prolongement éventuel en fonction du droit local des brevets.
(#) EP 1 704 141 a été délivré dans 36 pays EPC. Le 23 novembre 2016 TEVA Pharmaceutical a déposé une demande d'opposition à l'OEB.

ZERVIATE™ (cétirizine)

Nom de la famille de brevets : FORMES OPHTALMIQUES ET METHODE D'UTILISATION

Cette famille de brevets couvre des formes ophtalmiques topiques contenant de la Cétirizine et ses sels, où la Cétirizine est présente à hauteur de 0,1 % à 0,25 % (m/v), et une méthode pour soulager les signes et symptômes de la conjonctivite allergique par administration topique des formes ophtalmiques.
Zerviate®, forme ophtalmique à 0,24 % de chlorhydrate de Cétrizine et son utilisation pour le traitement des démangeaisons oculaires associées à la conjonctivite allergique sont spécifiquement revendiquées.

Titulaire du brevet : Nicox Ophthalmics Inc.

Statut du brevet	**Territoire**		**Date de dépôt**	**Date de délivrance**	**Date d'expiration***
Délivré	Etats-Unis	US 9,254,286^	15-mars-2010	9-fév-2016	09-juillet-2032
		US 8,829,005^	21-mai-2013	9-sep-2014	15-mars-2030
		US 8,569,273	22-sep-2010	29-oct-2013	15-mars-2030
		US 9,750,684	29-déc-2015	05-sept-2017	15-mars-2030
	Japon	JP 6 033 677	15-mars-2010	04-nov-2016	15-mars-2030
		JP 6 144 393	12-août-2016	06-juillet-2017	15-mars-2030
	Autre pays	CA 2 755 679	15-mars-2010	12-sept-2017	15-mars-2030
En cours d'examen	Europe	EP 2 408 453	15-mars-2010	-	15-mars-2030
	Etats-Unis	US 15/456,249	10-mars-2017	-	15-mars-2030
	Japon	JP 2016-190879	12-août-2016	-	15-mars-2030

(*) Dates d'expiration connues avant prolongement éventuel en fonction du droit local des brevets.
(§) Les frais de délivrance ont été payés au 31 juillet 2017.
(^) US 9,254,286 et US 8,829,005 sont référencés dans l'Orange Book pour Zerviate®.

NCX 470 (bimatoprost donneur d'oxyde nitrique)

Nom de la famille de brevets : PROSTAMIDES DONNEURS D'OXYDE NITRIQUE

Cette famille de brevets couvre des dérivés nitroxy de bimatoprost et leur utilisation pour traiter le glaucome et l'hypertension oculaire.
Le NCX 470 est spécifiquement divulgué et revendiqué.

Titulaire du brevet : Nicox SA

Statut du brevet	**Territoire**		**Date de dépôt**	**Date de délivrance**	**Date d'expiration***
Délivré	Europe[#]	EP 2 274 279	11-mai-2009	31-juillet-2013	11-mai-2029
	Etats-Unis	US 8,101,658	11-mai-2009	24-jan-2012	11-mai-2029
	Japon	JP 5 401 540	11-mai-2009	01-nov-2013	11-mai-2029
	4 autres pays		11-mai-2009	Avril 2014 - août 2017	11-mai-2029
En cours d'examen	1 autre pays		11-mai-2009	-	11-mai-2029

(*) Dates d'expiration connues avant prolongement éventuel en fonction du droit local des brevets.
(#) EP 2 274 279 a été délivré dans les 5 principaux pays européens.

NCX 4251 (propionate de fluticasone nanocristallin)

Nom de la famille de brevets : PREPARATION DES AGENTS HYDROPHOBES THERAPEUTIQUES, METHODE DE FABRICATION ET D'UTILISATION

Cette famille de brevets couvre des nano-lamelles de forme I (forme A) de propionate de Fluticasone où les nano-lamelles ont la direction de l'axe cristallographique C normale à la surface qui définit l'épaisseur des nano-lamelles.
Cette famille de brevets couvre également des méthodes pour traiter ou soulager les symptômes de la blépharite, de l'inflammation oculaire post-opératoire, de la sécheresse oculaire ou de l'allergie oculaire ainsi que la méthode de préparation des nano-lamelles de propionate de Fluticasone.

Titulaire du brevet : Nicox Ophthalmics Inc.

Statut du brevet	**Territoire**		**Date de dépôt**	**Date de délivrance**	**Date d'expiration ***
Délivré	Etats-Unis	US 8,765,725	07-jan-2013	01-Juillet-2014	7-jan-2033
En cours d'examen	Europe	EP 2 847 207	06-mai-2013	-	06-mai-2033
	Etats-Unis	US 15/660,470	26-juillet-2017	-	06-mai-2033
	Japon	JP 2015-511572	06-mai-2013	-	06-mai-2033
	10 autres pays		06-mai-2013	-	06-mai-2033

(*) Dates d'expiration connues avant prolongement éventuel en fonction du droit local des brevets.

NCX 4280 (anciennement AC-120)

Nom de la famille de brevets : METHODE POUR LE TRAITEMENT ET LA PREVENTION DU GONFLEMENT PALBEPRAL

Cette famille de brevets couvre l'utilisation d'une composition comprenant de l'Oxymétazoline et de la glycérine pour traiter le gonflement des paupières. Cette famille de brevets divulgue également des compositions pharmaceutiques topiques comprenant un agent osmotiquement actif et un agent vasoconstricteur. L'agent osmotiquement actif préféré est la glycérine et l'agent vasoconstricteur préféré est choisi entre l'Oxymétazoline ou la Naphazoline.

Titulaire du brevet : Nicox Ophthalmics Inc.

Statut du brevet	**Territoire**		**Date de dépôt**	**Date de délivrance**	**date d'expiration***
Délivré	Etats-Unis	US 8,685,439	26-avril-2007	01-avril-2014	09-juillet-2030
En cours d'examen	Etats-Unis	US 14/178,846	12-fév-2014	-	26 avril 2027
		US 15/366,559	01-déc-2016	-	26 avril 2027

(*) Dates d'expiration connues avant prolongement éventuel en fonction du droit local des brevets.

11.4 Dépenses de recherche et développement par projet

Le tableau ci-après présente la synthèse des dépenses de recherche et développement engagées par la Société par projet ou famille de brevets, avant prise en compte des rémunérations conditionnelles, pour les deux derniers exercices.

En milliers d'euros	Exercice	
	2016	**2017**
Dépenses de recherche et développement		
Dépenses de personnel	2 093	2 795
Recherche externe et dépenses de développement	9 893	6 804
Autres dépenses	182	152
Total	**12 168**	**9 750**
Pourcentage des dépenses opérationnelles	59 %	49%
Recherche externe et dépenses de développement par projet		
Recherche	1 144	1 460
AC 170	6 860	292
NCX 4251	348	822
NCX 4240	-	-
NCX 470	1 561	3 155
Autres programmes	(21)	75
Total	**9 893**	**6 804**

La synthèse des dépenses liées aux dépôts et au suivi de notre portefeuille de brevets inclue dans nos dépenses de recherche et développement dans le tableau ci-dessus est présenté ci-dessous :

En milliers d'euros	Exercice	
	2016	**2017**
Dépenses liées au portefeuille de brevets	357	401

12. INFORMATIONS SUR LES TENDANCES

Les évènements importants depuis le 1er janvier 2018 sont décrits à la section 5.1.5 du Document.

Les incertitudes liées aux perspectives et à l'activité sont décrits à la section 4.1 du Document de Référence.

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

L'administration de Nicox S.A. est confiée à un Conseil d'administration qui comprend actuellement 7 membres dont 6 sont indépendants.

La Société s'attache à respecter le principe de représentation équilibrée des hommes et des femmes prévu par L. 225-37 du Code de commerce. Le Conseil d'administration compte actuellement trois femmes, ce qui représente plus de 40 % de ses effectifs.

Les informations relatives aux organes d'administration et de direction de la Société et notamment la déclaration négative figurent dans la section I du Rapport du Conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise figurant au paragraphe 16.1 du Document de Référence.

14.1.1 Conseil d'administration

Le tableau ci-dessous récapitule l'ensemble des mandats et fonctions en cours exercés dans toute société par chacun des administrateurs en fonction au cours de l'année 2017 ainsi que tout autres mandats échus exercés au cours des cinq dernières années.

Mandataires Sociaux	Mandats au sein de la Société			Mandats et fonctions extérieurs à la date de dépôt du Document de Référence				Mandats et fonctions extérieurs échus exercés au cours des 5 dernières années	Actions Nicox détenues
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		
Garufi Michele 03/02/1954	15/02/1996	Assemblée statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2020	PDG	Administrateur	Eagle Eye Biosciences	GmbH	Suisse	Président du Conseil d'administration de Relivia Srl (Italie)	333 051
				Administrateur	LaMed Pharma	Srl	Italie	Administrateur de Delife Srl (Italie)	
				Administrateur	Novaera	SA	France	Administrateur d'Iris TopCo (Royaume-Uni)	
				-	-	-	-	Administrateur de OncoBiotek Srl (Italie)	
Labbé Jean-François 15/03/1950	16/06/2010	Assemblée statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2019	Administrateur indépendant Président du Comité d'Audit	Managing Director	SpePharm Holding	BV	Pays-Bas	Administrateur de Transgène SA France jusqu'en juin 2018	0
Von Bidder Luzi Andreas	22/10/2014	Assemblée statuant sur les comptes	Administrateur indépendant	Président du Conseil d'administration	EyeSense	AG	Suisse	Acino Holding AG (Suisse)	10 000

Mandataires Sociaux	**Mandats au sein de la Société**			**Mandats et fonctions extérieurs à la date de dépôt du Document de Référence**				**Mandats et fonctions extérieurs échus exercés au cours des 5 dernières années**	**Actions Nicox détenues**
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		
09/04/1953		de l'exercice clos le 31/12/2020		Président du Conseil d'administration	Solvias	AG	Suisse	Sequana Medical (Suisse)	
				Administrateur	Ferring	SA	Suisse	-	
				Administrateur	Ixodes	AG	Suisse		
				Administrateur	Oculocare	AG	Suisse		
				Administrateur	Orasis	Limited	Israel		
Kaplan Les 06/08/1950	22/10/2014	Assemblée statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2017	Administrateur Indépendant					Président du Conseil d'administration d'Altheos (USA) Administrateur d'Acadia Pharmaceuticals, Inc. (USA) Président du Conseil d'administration d'Aciex Therapeutics, Inc. (USA)	82 034

Mandataires Sociaux	Mandats au sein de la Société			Mandats et fonctions extérieurs à la date de dépôt du Document de Référence				Mandats et fonctions extérieurs échus exercés au cours des 5 dernières années	Actions Nicox détenues
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		
								Administrateur de Neurotech, Inc. (USA)	
Graves Adrienne 14/12/1953	22/10/2014	Assemblée statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2020	Administrateur indépendant Présidente du Comité de gouvernance d'entreprise	Administrateur	Akorn	Inc.	USA	Administrateur Encore Vision Inc. (USA)	0
				Administrateur	TearLab	Inc.	USA	Administrateur d'Envisia, Inc. (USA)	
				Administrateur	Surface Pharmaceuticals	Inc.	USA	Administrateur d' Aerpio, Inc. (USA)	
				-	-	-	-	Administrateur de The American Society of Cataract and Refractive Surgery (USA)	
				-	-	-	-	Administrateur de The Glaucoma Foundation (USA)	
Stattin Norinder Birgit 17/10/1948	15/06/2011	Assemblée statuant sur les comptes de l'exercice clos le	Administrateur indépendant Présidente du Comité des rémunérations	Président du Conseil d'administration	Hansa Medical	AB	Suède	Administrateur d'Exini Diagnostics AB (Suède)	0
				Administrateur	AddLife	AB	Suède	Administrateur de Navigation Systems AB (Suède)	

Mandataires Sociaux	Mandats au sein de la Société			Mandats et fonctions extérieurs à la date de dépôt du Document de Référence				Mandats et fonctions extérieurs échus exercés au cours des 5 dernières années	Actions Nicox détenues
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		
		31/12/2020		Administrateur	Jettesta	AB	Suède	Administrateur de Wingfirm Pharma AB (Suède)	
				-	-	-	-	Administrateur de WntResearch AB (Suède)	
Silvernail Lauren 07/09/1958	16/05/2017	Assemblée statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2020	Administrateur indépendant Membre du Comité d'audit	CFO and Chief Business Officer	Revance Therapeutics	Inc.	USA	-	0

14.1.2 Comité de direction

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

Nom (âge)	Date embauche ou de première nomination	Fonctions occupées au sein du groupe Nicox
Michele Garufi (64)	1996	Président Directeur Général
Gavin Spencer (47)	2005	Vice-Président Exécutif & Chief Business Officer
Michael Bergamini (70)	2015	Chief Scientific Officer
Sandrine Gestin (50)	1999	Vice-Présidente, Finances
Emmanuelle Pierry (49)	2002	Directeur Senior des affaires juridiques
Tomas Navratil (41)	2018	Head of Development

Michele Garufi – Président Directeur Général – Avant de fonder la Société Nicox, Mr Garufi était Vice-président de la Division Internationale et Directeur des Activités Licences du Groupe Recordati 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). Michele Garufi est actuellement membre des Conseils d'administration de Novaera Srl, une société italienne privée de recherche dans le domaine dermatologique, de LaMed, une société privée italienne fournissant des services à l'industrie pharmaceutique et d'EagleEye Bioseciences GmbH, une start-up suisse privée axée sur nouveaux projets dans le domaine des maladies rares. Précédemment, il a été membre des Conseils d'administration de Novuspharma SpA, Novexel SA, Lica SA., Scharper SpA, Delife Srl, Relivia Srl, OncoBioTek et VISUfarma. Mr Garufi a été diplômé avec mention en chimie pharmaceutique de l'Université de Milan en 1977 et a également obtenu un diplôme de pharmacien en 1989.

Gavin Spencer – Vice-Président Exécutif et Chief Business Officer – Dr. Spencer est Chief Business Officer depuis 2017. Il était auparavant Vice-Président Exécutif Corporate Development depuis 2012. Il a rejoint la société Nicox en 2005. Avant de rejoindre Nicox, le Dr. Spencer a occupé le poste de Manager Senior, nouvelles technologies et innovation de produits chez Novartis Consumer Health où il était responsable de l'identification, évaluation et développement de nouvelles technologies. Le Dr. Spencer a commencé sa carrière chez Boots Healthcare International dans le développement et l'évaluation de nouveaux produits. Le Dr. Spencer a plus de 20 ans d'expérience managériale et opérationnelle dans les sciences de la vie où il a occupé de nombreuses fonctions stratégiques. Il a eu un rôle clé dans la construction et la gestion des partenariats, notamment l'accord avec Pfizer en 2006, l'accord avec Bausch+Lomb en 2010 et la transaction avec VISUfarma. Le Dr.Gavin Spencer a été diplômé avec mention en chimie et est titulaire d'un doctorat en chimie de l'Université d'Aberdeen.

Mike Bergamini – Vice-Président Exécutif et Chief Scientific Officer – Le Dr Bergamini est Chief Scientific Officer de Nicox depuis 2015. Il a exercé la fonction de Professeur Adjoint en Pharmacologie et Neurosciences depuis 1996 à l'Université de North Texas Health Science Center (UNTHSC) où il a également occupé le poste de «Professeur Enseignant» en transfert de technologie et commercialisation et les fonctions d'Analyste de Recherche Senior et de Directeur du Bureau des Essais Cliniques (OCT). De 1997 à 2009, il a occupé plusieurs postes de direction chez Alcon Research Ltd dont celui de Vice-Président, Développement Pharmaceutique et Développement du Glaucome et Directeur Senior de la Recherche Thérapeutique. Avant son acquisition par Alcon, le Dr Bergamini a été Chef de la Direction du Centre de R&D chez Laboratorios Cusi, SA. Auparavant, il a occupé de nombreuses fonctions managériales chez Allergan pharmaceuticals, Inc., The Liposome Company,

Inc. et SOLA/ Barnes-Hind. Il a également été professeur adjoint en ophtalmologie au Jefferson Medical College. Le Dr Bergamini a plus de 30 ans d'expérience dans le domaine de l'industrie de la santé oculaire et est l'auteur de 35 publications dans des revues à comité de lecture. Il est diplômé en biologie de l'Institut Polytechnique Rensselaer et est titulaire d'un Doctorat en Pharmacologie (Sciences Biomédicales) de la City University de New York.

Sandrine Gestin – Vice Présidente, Finances – Madame Gestin a rejoint Nicox en 1999 et a occupé plusieurs postes au sein de la Société dont celui de directeur comptable, contrôleur financier et, plus récemment, VP Finance. Avant de rejoindre Nicox, Madame Gestin a travaillé pendant 10 ans chez IBM France et s'occupait de la consolidation des filiales à l'étranger. Madame Gestin a un diplôme MSTCF (Maîtrise des Sciences et Techniques Comptables et Financières) de l'IAE (Institut d'administration des entreprises), Nice, France.

Emmanuelle Pierry – Directeur Senior des affaires juridiques – Madame Pierry a rejoint Nicox en 2002. Avant de rejoindre Nicox, Madame Pierry était avocat au Barreau de Paris pendant 10 ans, avec une pratique de conseil et de contentieux dans des cabinets d'avocats internationaux à Paris. Elle est titulaire du Certificat d'Aptitude à la Profession d'Avocat, d'un Diplôme d'Etudes Supérieures Spécialisées (DESS – Master 2) de l'Université Paris I, Panthéon Sorbonne et du diplôme de l'Institut de Droit des Affaires de l'Université Paris II, Panthéon -Assas.

Tomas Navratil – Vice Président, et Head of Development – Le Dr. Navratil a rejoint Nicox en janvier 2018. Il apporte à Nicox une expérience significative de la biotechnologie et a participé à la découverte et au développement de nouvelles entités chimiques, de nouveaux dispositifs médicaux et de formules d'implants biodégradables visant à améliorer l'administration des médicaments. Avant de rejoindre Nicox, le Dr. Navratil a occupé la fonction de Senior Vice-Président du développement au sein d'Envisia Therapeutics, une société de biotechnologie non cotée axée sur le développement de nouvelles thérapies oculaires. Auparavant, le Dr. Navratil a occupé plusieurs postes de direction, dont le dernier était Directeur des affaires médicales et scientifiques au sein d'Inspire Pharmaceuticals dans le domaine de la découverte et du développement clinique de médicaments. Il est l'inventeur de plusieurs brevets et est l'auteur de plusieurs publications sur l'administration oculaire et pulmonaire de médicaments et le développement de produits. Il est titulaire d'un Bachelor of Science et d'un Doctorat en chimie de l'Université de Caroline du Nord à Chapel Hil, où il est actuellement membre du Comité consultatif du Département de chimie.

14.1.3 Comité Scientifique

Au cours de l'année 2017, il n'a pas été organisé de réunion formelle du Conseil Scientifique (*Scientific Advisory Board, SAB*). Toutefois, plusieurs réunions se sont tenues avec des experts de l'ophtalmologie. Les principales réunions ont été organisées à l'occasion du congrès ARVO (« *Association for Reasearch in Vision and Ophthalmology* ») à Seattle(Washington). Lors de ce congrès, ces experts ont échangé leurs opinions sur le statut des principales maladies oculaires. La discussion a permis d'identifier des domaines dans lesquels la technologie donneuse d'oxyde nitrique développée par Nicox pourrait être utilisée.

Des composés Nicox et leur programme de développement pharmaceutique ont également été examinés au cours de plusieurs réunions avec des médecins spécialistes réputés à l'occasion de la réunion annuelle de l'"*American Academy of Ophthalmology*" qui s'est tenue à la Nouvelle Orléans aux Etats-Unis en novembre 2017. L'objectif de ces réunions était de recueillir les commentaires de ces experts sur les programmes de Nicox et potentiellement d'envisager une future collaboration pour leur développement.

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

Conformément au Code de gouvernance d'entreprise MiddleNext actualisé et au Règlement intérieur du Conseil d'administration, le Conseil d'administration a examiné, en décembre 2017, l'existence potentielle de conflits

d'intérêt et a pris acte que tous les administrateurs avaient confirmé par écrit ne pas avoir de conflit d'intérêt avec leur mandat social au sein de Nicox S.A.

A la connaissance de la Société, il n'existe donc pas de conflit d'intérêt potentiel entre les devoirs des administrateurs à l'égard de la Société et leurs intérêts privés et/ou d'autres intérêts ou fonctions.
A la connaissance de la Société, il n'existe pas de prêts ou garanties consentis aux mandataires sociaux ou dirigeants et la Société n'utilise pas d'actifs appartenant aux mandataires sociaux ou dirigeants et la Société ou à leurs proches.

Les restrictions de conservation de certains titres Nicox appartenant à Michele Garufi sont décrites à la section 15.1 du Document de Référence.

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

15. REMUNERATION ET AVANTAGES

A la date du Document de Référence, la Société ne compte qu'un dirigeant mandataire social au sens de la position-recommandation de l'AMF n° 2009-16 (section 3.5) relative à l'information à donner dans les documents de référence sur les rémunérations des mandataires sociaux : son Président Directeur Général, Michele Garufi.

15.1 Politique de rémunération du Président Directeur Général à compter du 1er janvier 2018

Les principes et critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature attribuables au Président Directeur Général en raison de son mandat à compter du 1er janvier 2018 ont été arrêtés par le Conseil d'administration, sur recommandation du Comité des rémunérations, lors de sa séance en date du 15 décembre 2017.

Le Conseil d'administration s'est attaché à vérifier que la structure de la rémunération du Président Directeur Général, ses composantes et ses montants tenaient compte de l'intérêt social de la Société, des pratiques de marché et du niveau de performances attendues.

Le Conseil d'administration a ainsi arrêté la politique de rémunération du Président Directeur Général à compter du 1er janvier 2018 comme suit :

- une rémunération fixe annuelle de € 320 000 ;
- une rémunération variable annuelle pouvant atteindre 50 % de la rémunération fixe annuelle, déterminée en fonction de l'atteinte des objectifs société pour 2018. Ces objectifs société incluent notamment des objectifs opérationnels liés aux phases de développement de certains produits de la Société ainsi que des objectifs liés à la situation financière et en particulier au niveau de trésorerie de la Société ;
- le Conseil d'administration appréciera d'ici l'Assemblée générale ordinaire annuelle appelée à approuver les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018 si, compte tenu des autorisations conférées par les actionnaires, il est opportun d'attribuer au Président Directeur Général au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018 un complément d'actions gratuites ou d'options de souscription d'actions.

  A ce titre, le Conseil d'administration, sur recommandation du Comité des rémunérations, a décidé l'attribution gratuite de 120 000 actions au bénéfice du Président Directeur Général (20 000 actions le 15 janvier 2018 puis 100 000 actions le 20 février 2018), dans les conditions décrites ci-dessous, étant précisé que conformément à l'article L. 225-197-6 1° du Code de commerce, une attribution à l'ensemble des salariés du Groupe a également été réalisée au cours du même exercice, à savoir le 15 janvier 2018.

  i. Lors de sa réunion du 15 janvier 2018, le Conseil d'administration, sur recommandation du Comité des rémunérations et dans le cadre de l'attribution annuelle à l'ensemble des salariés du Groupe, a décidé l'attribution gratuite de 20 000 actions au bénéfice Président Directeur Général et a décidé que :

     - l'acquisition définitive de ces 20 000 actions est subordonnée à une condition de présence au 15 janvier 2020 et à ce que le Conseil d'administration constate l'atteinte, à hauteur de 70 % au moins, des objectifs société pour 2018 susmentionnés ;
     - dans le cas où ces conditions de performance ne seraient pas atteintes, la moitié des droits attribués (s'entendant comme 50 % des 20 000 actions attribuées plus une) sera annulée, l'autre moitié des droits (soit 9 999 actions) demeurant acquis au bénéficiaire ;

- 90 % des 20 000 actions attribuées gratuitement sont soumises à une période d'acquisition de deux ans et donc cessibles à compter du 15 janvier 2020, 10 % devant être conservés par le Président Directeur Général au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions.

ii. Lors de sa réunion du 20 février 2018, le Conseil d'administration, sur recommandation du Comité des rémunérations, a décidé l'attribution gratuite de 100 000 actions au bénéfice du Président Directeur Général et a décidé que :

- l'acquisition définitive de ces 100 000 actions est subordonnée à une condition de présence au 20 février 2020 et à ce que le Conseil d'administration constate que la Société dispose, fin 2018, d'une trésorerie permettant d'assurer le financement des activités qui seront prévues pour l'année 2019 ;
- dans le cas où ces conditions de performance ne seraient pas atteintes, la moitié des droits attribués (s'entendant comme 50% des 100 000 actions attribuées plus une) sera annulée, l'autre moitié des droits (soit 49 999 actions) demeurant acquis au bénéficiaire ; et
- 90 % des 100 000 actions attribuées gratuitement sont soumises à une période d'acquisition de deux ans et donc cessibles à compter du 20 février 2020, 10% devant être conservés par le Président Directeur Général au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions ;

- une indemnité de départ en cas de révocation de ses fonctions de Directeur Général ou de Président du Conseil d'administration, sauf cas de révocation pour faute grave. Le versement serait subordonné à la constatation par le Conseil qu'au moins un produit pharmaceutique approuvé génère, directement ou indirectement, des revenus pour une entité du Groupe au moment de cette révocation.

  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 ;
- un avantage en nature consistant en l'usage d'un véhicule de fonction ;
- absence de rémunération variable pluriannuelle ;
- absence d'indemnité relative à une clause de non-concurrence ;
- absence de régime de retraite supplémentaire ;
- absence de jetons de présence.

En application de l'article L. 225-37-2 du Code de commerce, introduit par la loi relative à la transparence, à la lutte contre la corruption et à la modernisation de la vie économique dite loi Sapin 2, ces éléments seront soumis à l'approbation de l'Assemblée générale ordinaire annuelle appelée à approuver les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017.

15.2 Rémunération des mandataires sociaux au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2017

15.2.1 Rémunération du Président Directeur Général au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2017

15.2.1.1 Rappel des principes et critères approuvées en 2017

Conformément à l'article L. 225-37-2 du Code de commerce, les principes et critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature attribuables au Président Directeur Général au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2017, ont été initialement approuvés par l'Assemblée générale ordinaire du 16 mai 2017 dans sa 11ème résolution.

Le texte du rapport du Conseil d'administration à l'Assemblée générale ordinaire du 16 mai 2017 sur cette 11ème résolution est reproduit ci-dessous :

« Sur la rémunération fixe : Le Conseil d'administration a décidé de reconduire le montant global de la rémunération fixe de Michele Garufi fixé au titre de l'exercice 2016, soit € 350 000. Toutefois, afin de tenir compte du contrat de travail conclu en 2016 entre Michele Garufi et la filiale italienne du groupe Nicox Research Institute S.r.l., aux termes de laquelle Michele Garufi perçoit un salaire annuel de € 30 000 depuis le 1er juillet 2016 pour des fonctions de « Strategic Advisor for Development », le Conseil d'administration a décidé d'adapter le montant de la rémunération fixe de Michele Garufi en tant que PDG au titre de l'exercice 2017 et de la réduire à € 320 000.

Sur la rémunération variable : Le Conseil d'administration a décidé de reconduire, au titre de 2017, le principe d'une rémunération variable pouvant atteindre 50 % du montant de la rémunération fixe, en fonction de l'atteinte d'objectifs société pour 2017. Les objectifs société 2017, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité. Conformément aux dispositions du deuxième alinéa de l'article L. 225-37-2 du Code de commerce, il est précisé que le versement des éléments de rémunération variables et exceptionnels est conditionné à l'approbation par une Assemblée générale ordinaire des éléments de rémunération de la personne concernée dans les conditions prévues à l'article L. 225-100.

Sur les avantages en nature : Le Conseil d'administration a décidé de reconduire en 2017 le principe du bénéfice de l'usage d'un véhicule de fonction à Michele Garufi, en réévaluant le montant maximum représenté par cet avantage en nature de 40 % par rapport à 2016. Le montant de cet avantage s'élève désormais à € 545,13 (montant mensuel).

Sur les attributions d'options d'actions et d'actions gratuites : Le 6 février 2017, il a été attribué 20 000 actions gratuites à Michele Garufi, Président Directeur Général. Lors de cette attribution, des droits à action gratuites ont été concomitamment attribués à l'ensemble des salariés du Groupe. Cette attribution est subordonnée à ce que le conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2017, que les objectifs société pour 2017 ont été atteints pour au moins 70 %, faute de quoi la moitié des droits seront caducs. Ces actions sont soumises à une période d'acquisition de deux ans, elles seraient cessibles le 6 février 2019 pour 90 % d'entre elles et à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10 % restants. Les objectifs société 2017, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

Le Conseil d'administration appréciera au cours de l'exercice si, compte tenu des autorisations conférées par les actionnaires, il est opportun d'attribuer au Président Directeur Général un complément d'actions gratuites ou d'options de souscription d'actions.

Michele Garufi, seul mandataire social dirigeant, ne perçoit pas de jetons de présence. Il ne bénéficie pas non plus de rémunération variable pluriannuelle. »

En complément de ce qui précède, un engagement a été pris par la Société au bénéfice de Michele Garufi le 8 juin 2017 dans le contexte du renouvellement de ses fonctions de Président du Conseil d'administration et de Directeur Général de Nicox S.A., engagement qui correspond à des éléments de rémunération, des indemnités et des avantages dus ou susceptibles d'être dus en cas de cessation de ses fonctions.

Le Conseil d'administration a ainsi pris, lors de sa réunion du 8 juin 2017, l'engagement suivant :

« En cas de révocation de Michele Garufi de ses fonctions de Directeur Général ou de Président du Conseil d'administration, sauf le cas de révocation pour faute grave, il aurait droit à une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le conseil de la réalisation, au moment de cette révocation, du critère de performance suivant :

- *Qu'au moins un produit pharmaceutique approuvé génère, directement ou indirectement, des revenus pour une entité du Groupe.*

Dans le cas où ce critère ne serait pas 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.

L'indemnité ne pourra être versée qu'une seule fois. »

15.2.1.2 Eléments de rémunérations versés ou attribués en 2017

Conformément à l'article L. 225-100 du Code de commerce, les éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature versés ou attribués à Michele Garufi, Président Directeur Général, au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2017 seront soumis à l'approbation de l'Assemblée générale ordinaire annuelle appelée à approuver les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017. Le versement des éléments de rémunération variables ou exceptionnels est conditionné à l'approbation des actionnaires.

Les tableaux figurant ci-après intègrent les rémunérations et les avantages de toute nature dus et versés ou attribués à Michele Garufi, Président Directeur Général, au titre des exercices clos le 31 décembre 2017 et le 31 décembre 2016 par (i) la Société, (ii) les sociétés contrôlées, au sens de l'article L. 233-16 du Code de commerce, par la société dans laquelle le mandat est exercé, (iii) les sociétés contrôlées, au sens de l'article L. 233-16 du Code de commerce, par la ou les société(s) qui contrôle(nt) la société dans laquelle le mandat est exercé et (iv) la ou les société(s) qui contrôle(nt) au sens du même article, la société dans laquelle le mandat est exercé. La Société appartenant à un Groupe à la date du Document de Référence, l'information porte sur les sommes versées par toutes les sociétés de la chaîne de contrôle, que ces rémunérations soient ou non en lien avec le mandat exercé dans la Société.

15.2.1.2.1 Synthèse des rémunérations du Président Directeur Général de la Société

Le tableau ci-après présente la synthèse des rémunérations et des options et actions attribuées au Président Directeur Général, seul dirigeant mandataire social de la Société, au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2016 et de l'exercice clos le 31 décembre 2017.

Michele Garufi Président Directeur Général	Exercice 2016	Exercice 2017
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau suivant)	€ 497 190	€ 496 398
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées	-	-
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	-	-
Valorisation des actions gratuites attribuées au cours de l'exercice	€ 573 106	€ 174 000
TOTAL	**€ 1 070 296**	**€ 670 398**

15.2.1.2.2 Ventilation des rémunérations du Président Directeur Général de la Société

Le tableau ci-après présente la ventilation de la rémunération fixe, variable et autres avantages octroyés au Président Directeur Général seul dirigeant mandataire social de la Société, au titre des exercices clos le 31 décembre 2016 et le 31 décembre 2017.

Michele Garufi Président Directeur Général	Exercice 2016		Exercice 2017	
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
Rémunération fixe	€ 365 000	€ 365 000	€ 350 000 [1]	€ 350 000 [1]
Rémunération variable annuelle [2]	€ 142 377	€ 142 377	€ 140 000	A verser après l'approbation de l'assemblé générale

Michele Garufi Président Directeur Général	Exercice 2016		Exercice 2017	
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
Rémunération variable pluriannuelle	-	-	-	-
Rémunération exceptionnelle	€ 200 000 (3)	€ 200 000 (3)	-	-
Jetons de présence	Néant	Néant	Néant	Néant
Avantages en nature (4)	€ 4 813	€ 4 813	€ 6 542	€ 6 397
TOTAL	**€ 697 190**	**€ 697 190**	€ 496 542	€ 356 397

(1) Dont € 320 000 au titre de son mandat social et € 30 000 en rémunération de fonctions salariées en qualité de « *Strategic Advisor for Development* » de Nicox Research Institute, Srl.

(2) La rémunération variable du Président Directeur Général est calculée à l'issue de chaque exercice en fonction de l'atteinte des objectifs de la Société qui sont fixés chaque année par le Conseil d'administration, étant précisé que ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité. La rémunération variable pour 2016 et 2017 pouvait atteindre 50% du montant de la rémunération fixe pour 2016 et pour 2017. Au titre de 2016, le Conseil d'administration a considéré que les objectifs société avaient été atteints à hauteur de 85%. Au titre de 2017, le Conseil d'administration a considéré que les objectifs société avaient été atteints à hauteur de 80 %.

(3) Au titre de l'accord transactionnel conclu par la Société avec Michele Garufi, Président Directeur Général de la Société, concernant un litige portant sur le non-paiement par la Société de cotisations patronales aux caisses de sécurité sociale et de retraite le concernant entre mars 1996 et décembre 2002, accord au titre duquel la Société a versé au Président- Directeur Général un montant de € 200 000 net de toute taxe ou charge patronale ou salariale et dont la signature a été autorisée par le Conseil d'administration du 14 juin 2016, a par ailleurs fait l'objet d'une approbation en Assemblée générale ordinaire du 16 mai 2017 à l'occasion de l'examen par cette dernière du rapport des commissaires aux comptes de la Société sur les conventions dites « réglementées ».

(4) Bénéfice de l'usage d'un véhicule de fonction.

Les variations de rémunération d'une année sur l'autre sont fonction du pourcentage d'atteinte des objectifs société de l'année considérée, la part variable de la rémunération du Président Directeur Général étant calculée avec ce pourcentage.

Il est précisé que les objectifs société incluent notamment des objectifs opérationnels liés aux phases de développement de certains produits de la Société ainsi que des objectifs liés à la situation financière et en particulier au niveau de trésorerie de la Société.

15.2.1.2.3 Option de souscription ou d'achat d'actions et bons de souscription de parts de créateur d'entreprise attribuées par la Société ou par toute société du Groupe

Néant.

15.2.1.2.4 Options de souscription ou d'achat d'actions et bons de souscription de parts de créateur d'entreprise exercés durant les exercices clos le 31 décembre 2016 et le 31 décembre 2017

Néant.

15.2.1.2.5 Actions attribuées gratuitement au Président Directeur Général

Le tableau ci-après présente la synthèse des actions attribuées gratuitement par le Conseil d'administration durant l'exercice 2017 au Président Directeur Général.

Mandataire social	N° et date du plan	Nombre d'actions attribuées durant l'exercice	Valorisation des actions selon la méthode retenue pour les comptes consolidés (coût total de l'attribution)	Date d'acquisition	Date de disponibilité	Conditions de performance
Michele Garufi Président Directeur Général	Plan n°12 du 6 février 2017	20 000	174 000 €	6 février 2019	6 février 2019 pour 90% des actions et à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10% restants	Attribution subordonnée à une condition de présence au 6 février 2019 et à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2017, que les objectifs Société 2017[1], ont été atteints pour au moins 70%, ce qui a été le cas.
Total		**20 000**				

(1) Les objectifs société 2017, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité. Ces objectifs société incluent notamment des objectifs opérationnels liés aux phases de développement de certains produits de la Société ainsi que des objectifs liés à la situation financière et en particulier au niveau de trésorerie de la Société.

15.2.1.2.6 Actions attribuées gratuitement au Président Directeur Général devenues disponibles

Le tableau ci-après présente la synthèse des actions gratuites attribuées au Président Directeur Général, qui sont devenues disponibles au cours de l'année 2017.

Actions gratuites devenues disponibles pour chaque mandataire social	N° et date du plan	Nombre d'actions devenues disponibles durant l'exercice	Conditions de performance
Michele Garufi Président Directeur Général	Plan n°7 du 19 février 2013	20 000[1]	(2)
Total	-	20 000[1]	-

(1) Chiffre tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

(2) Ces actions étaient soumises à une période d'acquisition de 4 ans (qui a pris fin le 19 février 2017, date à laquelle ces actions ont été livrées à Michele Garufi) et leur acquisition était subordonnée à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté, fin 2014, que les objectifs Société tant pour 2013 que pour 2014 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité. Il est précisé que 90% de ces actions sont devenues cessibles le 19 février 2017 et que 10% de ces actions devront être conservées par Michele Garufi jusqu'à la cessation de ses fonctions de Président Directeur Général.

15.2.1.2.7 Historique des attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions, bons de souscription de parts de créateur d'entreprise, bons de souscription d'action et d'actions gratuites au Président Directeur Général

	Plan n°1	Plan n°2
Date d'assemblée	17 juin 2009	22 octobre 2014
Date du Conseil d'administration	22 mars 2012	30 janvier 2015
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	11 000[1]	40 000[1]
Détail des actions par mandataire social		
Michele Garufi	11 000[1]	40 000[1]
Point de départ d'exercice des options	(2)	(3)
Date d'expiration	21 mars 2018	29 janvier 2021
Prix d'exercice par option (euros)	2,25[4]	1,87[4]
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	(5)	(5)
Nombre d'actions souscrites	-	-
Nombre cumulé d'options de souscription d'actions annulées ou caduques	Néant	Néant
Options de souscription d'actions restantes en fin d'exercice	55 000	200 000

(1) Ce chiffre tient compte du regroupement d'actions par 5 intervenu le 3 décembre 2015.

(2) L'exercice de ces options de souscription d'actions était subordonné à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté que les objectifs Société tant pour 2012 que pour 2013 ont été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Dès lors, ces options sont exerçables depuis le 23 mars 2016.

(3) L'exercice de ces options de souscription d'actions était subordonné à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté que les objectifs Société pour 2015 ont été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Dès lors, ces options seront exerçables à compter du 30 janvier 2019.

(4) Il s'agit du prix de souscription par option, étant rappelé que 5 options seront nécessaires pour souscrire une action nouvelle suite au regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

(5) 10% des actions obtenues par exercice des options de souscription d'actions attribuées à Michele Garufi, devront être conservées au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions de Président Directeur Général de la Société.

15.2.1.2.8 Historique des attributions gratuites d'actions au Président Directeur Général

Le tableau ci-après présente l'historique des attributions gratuites d'actions au Président Directeur Général de la Société.

	Plan n°7	Plan n°8	Plan n°9	Plan n°10	Plan n°11	Plan n°12
Date d'assemblée	27 juillet 2012	27 juillet 2012	22 octobre 2014	13 octobre 2015	13 octobre 2015	13 octobre 2015
Date du Conseil d'administration	19 février 2013	6 mars 2014	30 janvier 2015	13 octobre 2015	21 septembre 2016	6 février 2017
Nombre total d'actions gratuites attribuées	20 000[1]	14 000[1]	20 000[1]	100 000[1]	60 000	20 000
Détail des actions par mandataire social						
Michele Garufi	20 000[1]	14 000[1]	20 000[1]	100 000[1]	60 000	20 000

	Plan n°7	Plan n°8	Plan n°9	Plan n°10	Plan n°11	Plan n°12
Date d'acquisition définitive des actions gratuites	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
Date de disponibilité	19 février 2017 pour 90% des actions et à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10% restants	6 mars 2018 pour 90% des actions et à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10% restants	30 janvier 2019 pour 90% des actions et à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10% restants	13 octobre 2017 pour 90% des actions et à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10% restants	21 septembre 2018 pour 90% des actions et à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10% restant	6 février 2019 pour 90% des actions et à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10% restant
Nombre d'actions gratuites définitivement acquises au 31 décembre 2017 (8)	20 000(1)	14 000(1)	20 000(1)	100 000(1)	60 000	20 000
Nombre cumulé de droits à actions gratuites annulés	0	0	0	0	0	0
Droits à actions gratuites restants en fin d'exercice	0	0	0	0	0	0

(1) Chiffres tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

(2) Ces actions sont soumises à une période d'acquisition de 4 ans (soit jusqu'au 19 février 2017) et leur acquisition était subordonnée à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté, fin 2014, que les objectifs Société tant pour 2013 que pour 2014 ont été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(3) Ces actions sont soumises à une période d'acquisition de 4 ans (soit jusqu'au 6 mars 2018) et leur acquisition était subordonnée à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté, fin 2015, que les objectifs Société tant pour 2014 que pour 2015 ont été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(4) Ces actions sont soumises à une période d'acquisition de 4 ans (soit jusqu'au 30 janvier 2019) et leur acquisition était subordonnée à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté, fin 2015, que les objectifs Société pour 2015 ont été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(5) Ces actions sont soumises à une période d'acquisition de 2 ans (soit jusqu'au 13 octobre 2017) et leur acquisition était subordonnée à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté la réalisation au 30 juin 2016 de certains objectifs stratégiques, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(6) Ces actions sont soumises à une période d'acquisition de 2 ans (soit jusqu'au 21 septembre 2018) et leur acquisition était subordonnée à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté que les objectifs Société pour 2016 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(7) Ces actions sont soumises à une période d'acquisition de 2 ans (soit jusqu'au 6 février 2019) et leur acquisition était subordonnée à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté que les objectifs Société pour 2017 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(8) Sans préjudice d'une condition de présence à la date de disponibilité.

15.2.1.2.9 Contrats de travail, indemnités de retraite et indemnités en cas de cessation des fonctions

Le tableau ci-après présente la synthèse des éventuels contrats, régime de retraite supplémentaire, indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonctions, et indemnités relatives à une clause de non concurrence du Président Directeur Général au titre des exercices clos le 31 décembre 2016 et le 31 décembre 2017.

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** Date de début du mandat : 16 mai 2017 Date de fin du mandat : Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020		X		X	X (cf. 15.1)			X

15.2.2 Rémunération des mandataires sociaux non dirigeants au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2017

Les tableaux figurant ci-après intègrent les rémunérations et les avantages de toute nature dus et/ou versés aux mandataires sociaux non dirigeants au titre des exercices clos le 31 décembre 2017 et le 31 décembre 2016 par (i) la Société, (ii) les sociétés contrôlées, au sens de l'article L. 233-16 du Code de commerce, par la société dans laquelle le mandat est exercé, (iii) les sociétés contrôlées, au sens de l'article L. 233-16 du Code de commerce, par la ou les société(s) qui contrôle(nt) la société dans laquelle le mandat est exercé et (iv) la ou les société(s) qui contrôle(nt) au sens du même article, la société dans laquelle le mandat est exercé. La Société appartenant à un Groupe à la date du Document de Référence, l'information porte sur les sommes versées par toutes les sociétés de la chaîne de contrôle, que ces rémunérations soient ou non en lien avec le mandat exercé dans la Société.

15.2.2.1 Jetons de présence et autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants

Le tableau ci-après présente les jetons de présence et autres rémunérations versés aux mandataires sociaux non dirigeants au cours des exercices clos le 31 décembre 2016 et le 31 décembre 2017 (le Président Directeur Général, seul mandataire social dirigeant, ne perçoit pas de jetons de présence).

Mandataires sociaux non dirigeants	Montants versés au titre de l'exercice 2016	Montants versés au titre de l'exercice 2017
Jean-François Labbé		
Jetons de présence	€50 000	€50 000
Autres rémunérations	-	-
Birgit Stattin Norinder		
Jetons de présence	€50 000	€50 000
Autres rémunérations	-	-
Adrienne Graves		
Jetons de présence	€50 000	€50 000
Autres rémunérations	-	-
Luzi Von Bidder		
Jetons de présence	€50 000	€50 000
Autres rémunérations	-	-
Les Kaplan		
Jetons de présence	€50 000	€50 000

Mandataires sociaux non dirigeants	Montants versés au titre de l'exercice 2016	Montants versés au titre de l'exercice 2017
Autres rémunérations	-	-
Lauren Silvernail		
Jetons de présence	-	€30 000
Autres rémunérations	-	-
TOTAL	**€ 250 000**	**€ 280 000**

Le Groupe rembourse aux administrateurs leurs frais de déplacement relatifs aux réunions du Conseil d'administration, soit un montant global d'environ € 101 000 en 2017.

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 Document de Référence.

Par ailleurs, au sein du Groupe Nicox (dont l'organigramme figure à la section 7.1), seuls les mandataires sociaux de Nicox Research Institute Srl reçoivent une rémunération au titre de leur mandat social. Les rémunérations versées au titre 2017 se sont élevées à :

- Elizabeth Robinson : € 16 666,66
- Ennio Ongini : € 63 333,33
- Michele Garufi : Membre non rémunéré

15.2.2.2 Historique des attributions de bons de souscription d'action à chaque mandataire social non dirigeant

Les tableaux ci-après présentent l'historique des attributions de bons de souscription d'action à chaque mandataire social non dirigeant.

	Plan n°4	Plan n°5	Plan n°6	Plan n°7
Date d'assemblée	Juillet 2012	Octobre 2014	Juin 2015	Mai 2017
Date du Conseil d'administration	13 septembre 2012	30 octobre 2014	13 octobre 2015	8 juin 2017
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	20 000[(1)]	28 000[(1)]	40 000[(1)]	144 000
Détail des actions par mandataire social				
Bengt Samuelsson	4 000[(1)]	-	-	
Jörgen Buus Lassen	4 000[(1)]	-	-	
Vaughn Kailian	4 000[(1)]	-	-	
Birgit Stattin Norinder	4 000[(1)]	8 000[(1)]	8 000[(1)]	24 000
Jean-François Labbé	4 000[(1)]	8 000[(1)]	8 000[(1)]	24 000
Adrienne Graves		4 000[(1)]	8 000[(1)]	24 000
Luzi Von Bidder		4 000[(1)]	8 000[(1)]	24 000
Les Kaplan		4 000[(1)]	8 000[(1)]	24 000
Lauren Silvernail	-	-	-	24 000
Point de départ d'exercice des bons	(2)	(3)	(4)	(5)
Date d'expiration	12 septembre 2017	29 octobre 2019	12 octobre 2020	7 juin 2022
Prix de souscription d'une action sur exercice d'un bon (€)	2,66[(1)]	2,19[(1)]	1,73[(1)]	11,8841
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	(2)	(3)	(4)	(5)
Nombre d'actions souscrites au 31 décembre 2017	-	-	-	-

	Plan n°4	Plan n°5	Plan n°6	Plan n°7
Nombre cumulé de bons de souscription d'actions annulées ou caduques	100 000[1]	-	-	-
Bons de souscription d'actions restants en fin d'exercice	-	140 000	200 000	144 000

(1) Les chiffres correspondant à un nombre d'actions tiennent compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015. Le nombre de bons de souscription d'action correspond au nombre de droits attribués par le Conseil d'administration, de sorte que 5 bons de souscription d'actions seront requis pour souscrire une action nouvelle.

(2) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2013, que les objectifs société 2012 et 2013 aient été atteints pour au moins 70%, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(3) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté que les objectifs société pour 2014 aient été atteints pour au moins 70%, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(4) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation, à fin juin 2016, de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(5) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

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.

15.3 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 2017 attribué aux membres du comité de direction (5 personnes dont 1 administrateur, étant précisé que le comité de direction se compose depuis janvier 2018 de 6 personnes suite au recrutement de Tomas Navratil en qualité de Head of development, s'est élevé à € 4 125 000 sur l'exercice 2017, incluant la valorisation d'actions gratuites, d'options de souscription d'actions et de bons de souscription d'actions pour un montant de € 2 263 000.

Au 31 décembre 2017, les 5 membres du Comité de Direction en fonction détenaient 297 100 options de souscription d'actions permettant de souscrire globalement 59 420 actions (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015).

Au 31 décembre 2017, les 5 membres du Comité de Direction en fonction détenaient un total de 456 000 droits à actions gratuites donnant droit à 204 800 actions (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015).

S'agissant des actions gratuites attribuées avant le 13 octobre 2015, le Conseil a fixé deux catégories de bénéficiaires en fonction de leur pays de résidence afin de tenir compte de différences de régime fiscal et social. Ainsi, pour certaines attributions, la période d'acquisition est fixée à deux ans suivie d'une période de conservation de deux ans (ou trois ans et deux ans, respectivement, s'agissant des attributions effectuées en vertu de l'autorisation votée par l'Assemblée générale extraordinaire des 27 juillet 2012 et 22 octobre 2014), alors que pour d'autres, la période d'acquisition est fixée à quatre ans, mais n'est suivie d'aucune période de conservation.

Postérieurement au 13 octobre 2015, le Conseil d'administration a attribué à certains bénéficiaires membres du Comité de direction des actions gratuites soumises à une période d'acquisition de deux ans et immédiatement cessibles à l'issue de cette période d'acquisition, sous réserve de l'atteinte des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration.

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.

15.4 Opérations sur titres effectuées par les dirigeants de la Société

15.4.1 Opérations sur titres effectuées par le Président Directeur Général

Le 6 février 2017, le Conseil d'administration a attribué gratuitement à Michele Garufi, Président Directeur Général, 20 000 actions. L'acquisition définitive de ces actions était subordonnée à ce que le conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2017, la réalisation de conditions de performance.

En date du 15 décembre 2017, le conseil d'administration a constaté la satisfaction desdites conditions de performance.

Ces actions restent soumises à une période d'acquisition de deux ans, soit jusqu'au 6 février 2019 ainsi qu'à une condition de présence à cette date, date à laquelle elles deviendront cessibles immédiatement pour 90 % d'entre elles et à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10 % restants.

15.4.2 Opérations sur titres effectuées par les administrateurs

Le 8 juin 2017, le Conseil d'administration a attribué gratuitement à chacun des six administrateurs de la Société, 24 000 bons de souscription d'actions donnant droit, sur exercice, à 24 000 actions par administrateur, soit un total de 144 000 actions moyennant la libération d'un prix de souscription de 11,8841 euros par action (voir la section 15.1.8.1 « Bons de souscriptions d'actions » du Document de Référence).

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

Le montant des cotisations de retraite versées pour Michele Garufi dans l'exercice est de € 53 000.

16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

16.1 Rapport du Conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise

Nicox S.A.
Société anonyme au capital de 29 555 226 euros
Siège social : Drakkar D - 2405 Route des Dolines
06560 - VALBONNE Sophia-Antipolis
R.C.S. GRASSE 403 942 642

RAPPORT
DU CONSEIL D'ADMINISTRATION SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

Ce rapport a été établi par le Président du Conseil d'administration et approuvé par le Conseil d'administration le 16 mars 2018 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 2017 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 pour les valeurs moyennes et petites » MiddleNext (ci-après le « Code »), disponible sur le site Internet www.middlenext.com.

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 S.A. est confiée à un Conseil d'administration qui comprend actuellement 7 membres dont 6 ont été considérés indépendants par référence aux critères figurant dans le Code de gouvernance d'entreprise MiddleNext. Les administrateurs considérés comme indépendants sont Birgit Stattin Norinder, Adrienne Graves, Lauren Silvernail, Jean-François Labbé, Luzi von Bidder et Les Kaplan. L'administrateur considéré non indépendant est Michele Garufi, Président Directeur Général.

Au cours de l'année 2017, un nouvel administrateur a été nommé par l'Assemblée générale ordinaire du 16 mai 2017, Madame Lauren Silvernail.

Les administrateurs font partie de comités de travail, comme suit :
Comité d'audit : Jean-François Labbé (Président), Luzi von Bidder, Lauren Silvernail
Comité des rémunérations : Birgit Stattin Norinder (Président), Jean-François Labbé, Adrienne Graves
Comité de gouvernance d'entreprise : Adrienne Graves (Président), Birgit Stattin Norinder, Les Kaplan

La Société s'attache à respecter le principe de représentation équilibrée des hommes et des femmes prévu par L. 225-37 du Code de commerce. Le Conseil d'administration compte actuellement trois femmes, ce qui représente plus de 40 % de ses effectifs.

Un tableau récapitulant l'ensemble des mandats et fonctions en cours exercés dans toute société par chacun des administrateurs en fonction au cours de l'année 2017 ainsi que tout autres mandats échus exercés au cours des cinq dernières années figure à la section 14.1 du Document de Référence.

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 2020. Michele Garufi, né en 1954 à Milan, Italie, a été diplômé avec mention en chimie pharmaceutique de l'Université de Milan en 1977. Il a également obtenu un diplôme de pharmacien en 1989. Michele Garufi a une grande expérience de la gestion de partenariats, d'accords de licences et du marketing international de l'industrie pharmaceutique européenne. Avant 1996, il était Vice-Président de la Division Internationale et Directeur des Activités Licences du Groupe Recordati 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). Michele Garufi est actuellement membre du Conseil d'administration de Novaera Srl, une société italienne privée de recherche dans le domaine dermatologique, de LaMed, une société privée italienne fournissant des services à l'industrie pharmaceutique et d'EagleEye Bioseciences GmbH, une start-up suisse privée axée sur nouveaux projets dans le domaine des maladies rares. Il a été membre des Conseils d'administration de Novuspharma SpA, Novexel SA, Lica SA, Scharper SpA, Delife Srl, Relivia Srl, et VISUfarma.M. Garufi est âgé de 64 ans. Dans sa jeunesse, Mr Garufi a été membre de l'équipe nationale italienne de natation. Il.peut être contacté à l'adresse suivante : Drakkar D, 2405 route des Dolines 06560 Valbonne Sophia Antipolis. Il détient 333 051 actions.

Madame Birgit Stattin Norinder est administrateur de Nicox S.A. depuis 2011. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020. Madame Stattin Norinder a été Président-directeur général et Président du conseil de Prolifix Ltd de 1998 à 2002. Auparavant, elle a occupé plusieurs fonctions managériales, de recherche et développement chez Pfizer Inc., Pharmacia & Upjohn, Glaxo Group Research Ltd, Astra Research Centre AB et Parke-Davis AB. Elle est actuellement membre des conseils d'administration d'Addlife AB, Hansa Medical AB et Jettesta AB. Mme Stattin Norinder est diplômée en pharmacie de l'Université Uppsala. Madame Stattin Norinder est âgée de 69 ans. Elle peut être contactée à l'adresse suivante : Karlavägen 68, 114 59 Stockholm, Suède. Elle ne détient aucune action Nicox.

Jean-François Labbé est administrateur de Nicox depuis juin 2010 et Président du Comité d'audit depuis juillet 2013 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 2019. La candidature de Monsieur Labbé a été proposée par la Banque Publique d'Investissement (ex Fonds Stratégique d'Investissement). Monsieur Labbé est le fondateur et a été le Président directeur général de SpePharm Holding BV. Avant de fonder SpePharm, Jean-François Labbé a été Président directeur général d'OTL Pharma de 2001 à 2004 et Chief Operating Officer de Prostrakan UK de 2004 à 2005. M. Labbé a débuté sa carrière chez Hoechst-Roussel, où il a occupé différents postes de direction en Europe, aux Etats Unis et en Afrique du Sud, et dont il a été membre du comité exécutif jusqu'à sa fusion avec Aventis. M. Labbé a obtenu un MBA de l'Ecole des Hautes Etudes Commerciales (HEC), Paris. Monsieur Labbé est âgé de 68 ans. Il peut être contacté au 27 allée des Bocages - 78110 Le Vésinet. Il ne détient aucune action Nicox.

Madame Adrienne Graves a été cooptée administrateur de Nicox en août 2014. 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 2020. Elle est un leader international de l'ophtalmologie dans l'industrie pharmaceutique. Elle a occupé le poste de Président directeur général de Santen Inc., la filiale américaine de Santen Pharmaceuticals Co. Ltd de 1995 à

2010. Auparavant, le Dr Graves a occupé diverses fonctions dont celle de Directeur international Ophtalmologie chez Alcon Laboratories Inc. Le Dr Graves est membre des conseils d'administration d'Akorn Inc., Aerpio Pharmaceuticals, Inc.,Surface Pharmaceuticals ainsi que membre émérite du conseil d'administration de l'American Academy of Ophthalmology. Le Dr Graves a obtenu une licence en psychologie avec mention de l'Université Brown (Etats-Unis), un doctorat en psychobiologie de l'Université du Michigan (Etats-Unis) complété par un stage postdoctoral en neurosciences visuelles à l'Université de Paris. Elle est âgée de 64 ans. Mme Graves peut être contactée au 999 Green Street, ≠1205, San Francisco CA 94133, Etats Unis. Elle ne détient aucune action Nicox.

Luzi A. Von Bidder a été coopté administrateur de Nicox en août 2014. 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 2020. Il était président d'Acino Holding AG jusqu'en 2013. Auparavant, M. von Bidder a occupé la fonction de Président directeur général de Novartis Ophthalmics AG. Il a également été membre du comité exécutif de Novartis Pharma et a occupé différents postes chez Ciba-Geigy. M. von Bidder est actuellement membre du Conseil d'administration de Ferring Pharmaceuticals, Ixodes AG, Oculocare, Orasis, Solvias AG dont il est Président du conseil et d'EyeSense GmbH dont il est également Président du conseil. M. von Bidder est titulaire d'une licence en sciences économiques de l'université HSG (St. Gallen, Suisse).Il est âgé de 64 ans. Il peut être contacté 10 Geissacher, 8126 Zumikon, Suisse. Il détient 10 000 actions Nicox.

Les Kaplan est administrateur de Nicox depuis octobre 2014. 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 2017. Il a été Directeur général d'Aciex Therapeutics, Inc., une société pharmaceutique de développement en ophtalmologie, acquise par Nicox en octobre 2014. Le Dr. Kaplan a débuté sa carrière chez Allergan, Inc. où il a occupé les fonctions de Président de la recherche et développement et conduit les approbations de plus de 20 produits pharmaceutiques majeurs. Avant de rejoindre Allergan, le Dr. Kaplan a occupé des postes dans le domaine de la recherche chez Upjohn Company et à l'Université de Californie (Los Angeles, Etats-Unis) et a enseigné la chimie à l'Université Temple (Philadelphie, Etats-Unis) et à l'Université de Californie (Etats-Unis). Il a été précédemment membre du conseil d'administration d'Allergan. Le Dr. Kaplan est diplômé en chimie de l'Université de l'Illinois (Etats-Unis) et est titulaire d'un doctorat en chimie organique de l'Université de Californie (Los Angeles, Etats-Unis). Il est âgé de 69 ans. Il peut être contacté au 1710 Anglers Dr, Steamboat Springs, CO81487, Etats Unis. Il détient 69 131 actions Nicox.

Lauren Silvernail a été nommé administrateur de Nicox en mai 2017. 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 2020. Madame Silvernail est actuellement VP Finance et Administratif et Directeur du *Business Development* de Revance Therapeutics, Inc. Avant de rejoindre Revance Therapeutics, Inc., Madame Silvernail était VP Finance et Administratif et Vice-présidente du *Corporate Development* d'ISTA Pharmaceuticals, Inc., où elle a été un élément clé dans la croissance et dans les plans de financement de la société, assurant plus de 275 millions de dollars de financement jusqu'à la cession d'ISTA à Bausch + Lomb pour une transaction en numéraire de 500 millions de dollars. Auparavant, Madame Silvernail a occupé différents postes opérationnels et de développement d'entreprise et, en dernier lieu, la fonction de Vice-présidente du Business Development, chez Allergan où elle a mené et finalisé des opérations d'acquisition, de concession de licence et de co-promotion. Auparavant dans sa carrière, elle a été associé gérant d'un fond de capital-risque pour start-up et a dirigé une start-up en tant que Président Directeur Général. Plus tôt dans sa carrière, Madame Silvernail a occupé des fonctions marketing chez Varian et Bio-Rad Laboratories. Elle a obtenu un M.B.A. à l'Université de Californie, Los Angeles et une licence en biophysique à l'Université de Californie à Berkeley. Elle est agée de 59 ans. Elle peut être contactée au 10 Hertford, CA 92657 Newport Coast, Etats-Unis. Elle ne détient aucune action de Nicox.

Absence de condamnation pénale

A la connaissance de la Société, aucun mandataire social en fonction au cours de l'année 2017 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 2017 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.

Il est précisé que les administrateurs ont déclaré ne pas avoir été condamnés pour fraude ou sanctionnés par une autorité professionnelle depuis le 1er janvier 2012 ; ne pas être empêchés par quelque décision que ce soit d'exercer un mandat d'administrateur ou de participer à la direction d'une société cotée et ne pas avoir été mandataire social d'une société mise en faillite depuis le 1er janvier 2012.

Indépendance des administrateurs

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

Le règlement intérieur du Conseil d'administration, mis à jour en 2016, prévoit que le Conseil doit compter, autant que possible deux 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 Conseil.

Le Conseil, qui se réfère au Code MiddleNext, a décidé que les critères d'évaluation de l'indépendance des membres du Conseil d'administration seraient ceux figurant dans ledit Code MiddleNext mis à jour en septembre 2016, à savoir :

- ne pas avoir été, au cours des cinq dernières années et ne pas être salarié ni mandataire social dirigeant de la société ou d'une société de son groupe ;
- ne pas avoir été, au cours des deux dernières années, et ne pas être en relations d'affaires significative avec la société ou son groupe (client, fournisseur, concurrent, prestataire, créancier, banquier, etc) ;
- ne pas être actionnaire de référence de la société ou détenir un pourcentage de droit de vote significatif ;
- ne pas avoir de relation de proximité ou de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence ;
- ne pas avoir été, au cours des six dernières années, commissaire aux comptes de l'entreprise.

CONFORMITE DE CHAQUE ADMINISTRATEUR AUX CRITERES D'INDEPENDANCE DU CODE MIDDLENEXT[1]		
Administrateur	**Conforme**	**Non conforme**
Michele Garufi		X
Jean-François Labbé [2]	X	
Birgit Stattin Norinder	X	
Adrienne Graves	X	
Luzi Von Bidder	X	
Les Kaplan	X	
Lauren Silvernail	X	

(1) Lors de sa délibération du 15 décembre 2017, le Conseil a estimé que le seul administrateur non indépendant en application des critères d'indépendance du Code MiddleNext actualisé est Michele Garufi en sa qualité de Président Directeur Général.

(2) Il est précisé que la candidature de Monsieur Labbé avait été proposée par la Banque Publique d'Investissement (ex. Fonds Stratégique d'Investissement).

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 et une déclaration quant à l'existence d'éventuels conflits d'intérêt.

Aux termes de déclarations recueillies fin 2017, six administrateurs, à savoir Mesdames Birgit Stattin Norinder, Adrienne Graves et Lauren Silvernail ; Jean-François Labbé, Luzi Von Bidder et Les Kaplan ont déclaré qu'ils n'étaient liés, directement ou indirectement, à aucune des sociétés du Groupe, ni à leurs administrateurs ou Directeurs Généraux.

Un seul administrateur a déclaré qu'il était lié comme suit à une société du Groupe, à leurs administrateurs ou Directeurs Généraux : Michele Garufi en qualité de mandataire social de
Nicox S.A., Nicox Research Institute Srl, Nicox Science Ireland et Nicox Ophthalmics, Inc.

Aux termes du Règlement intérieur du Conseil d'administration, l'administrateur confronté à une situation de conflit d'intérêt doit en informer le Conseil, doit s'abstenir de voter ou de participer aux délibérations et, le cas échéant, démissionner, étant précisé qu'une absence d'information équivaut à la reconnaissance qu'aucun conflit d'intérêt n'existe.

Censeurs

L'Assemblée générale ordinaire peut également nommer une ou plusieurs personnes avec le titre de censeur pour une durée de 4 ans. Les Censeurs assistent aux séances du Conseil d'administration mais ne disposent pas du droit de vote sur les décisions soumises au Conseil. Les censeurs sont convoqués aux séances du Conseil dans les mêmes conditions que les administrateurs et bénéficient des mêmes droits d'information.

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

Administrateurs élus par les salariés

Le Conseil d'administration ne compte pas d'administrateurs représentant les salariés, étant précisé que le seuil de détention d'au moins 3% du capital social prévu par l'article L. 225-23 du Code de commerce pour la nomination obligatoire d'administrateurs représentant les salariés n'est pas atteint au 31 décembre 2017.

Contrats de service

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

I.2. Fonctionnement du Conseil d'administration

Règlement intérieur du Conseil d'administration

Le fonctionnement du Conseil d'administration de la Société et de ses comités de travail est régi par un règlement intérieur qui a été mis à jour en 2016, notamment pour tenir compte des recommandations du code MiddleNext mis à jour en septembre 2016.

Ce règlement intérieur comporte des dispositions notamment sur :

- les attributions du Conseil d'administration. Le règlement intérieur prévoit que le Conseil d'administration détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre. Sous réserve des pouvoirs expressément attribués aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent.

Le Conseil statue notamment sur le budget, le business plan et généralement sur toute opération majeure. En cas de divergeance entre une décision du Conseil et une préconisation manifeste du code MiddleNext, le Conseil veillera à justifier sa décision (« *comply or explain* »).

- 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 compter, autant que possible au moins deux administrateurs indépendants. L'indépendance des administrateurs doit être réévaluée annuellement par le Conseil d'administration sur la base des critères figurant dans le code MiddleNext actualisé en septembre 2016.

- 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 règlementation 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. 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. Il prévoit également que les administrateurs doivent recevoir, préalablement à la tenue des réunions, tous les documents et informations nécessaires à l'accomplissement de leur mission. Ces documents et informations leur seront adressés par mel, dans la mesure du possible environ une semaine avant la réunion.

- 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, VP Finance) ; d'examiner l'augmentation annuelle de la masse salariale ; d'examiner les projets d'attributions d'actions gratuites et d'options de souscription d'actions, les critères d'attribution et les modalités applicables à ces attributions ; de collecter les informations relatives aux rémunérations et avantages versés aux mandataires de la Société et des sociétés qu'elle contrôle.

- la composition du Comité des rémunérations. Le Comité des rémunérations compte de trois à cinq membres. Il se compose, si possible pour moitié, d'administrateurs considérés indépendants. Le Président Directeur Général n'est en principe pas membre du Comité des rémunérations. Le Comité des rémunérations se réunit chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins une fois par an. Le Comité des rémunérations peut demander au Président de lui communiquer tout document ou lui permettre d'entendre toute personne.

- les attributions du Comité de gouvernance d'entreprise. Le Comité de gouvernance d'entreprise a pour mission de proposer des critères permettant d'éveluer l'indépendance des membres du Conseil, d'évaluer l'efficacité, la pertinence et la mise en œuvre des procédures de gouvernement d'entreprise et de formuler des recommandations pour leur amélioration, soumettre des propositions sur la composition et les attributions des comités, examiner les candidatures aux postes d'administrateur et de management stratégique.

- la composition du Comité de gouvernance d'entreprise. Le Comité de gouvernance d'entreprise compte de trois à cinq membres. Il se compose, si possible pour moitié, d'administrateurs considérés indépendants. Le Président Directeur Général n'est en principe pas membre du Comité de gouvernance d'entreprise mais il est associé aux travaux du Comité concernant la sélection d'administrateurs et de dirigeants mandataires sociaux. Le Comité de gouvernance d'entreprise se réunit chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins une fois par an. Le Comité de gouvernance d'entreprise peut demander au Président de lui communiquer tout document ou lui permettre d'entendre toute personne.

- les principes de répartition des jetons de présence. Le Conseil d'administration peut notamment prendre en considération pour la répartition des jetons de présence l'assiduité des membres aux réunions du Conseil et la participation éventuelle aux travaux des Comités.

- un rappel des obligations de confidentialité ;

- un rappel de l'obligation légale de mise au nominatif des titres détenus par les membres du Conseil d'administration ;

- la procédure de déclaration relative aux opérations effectuées par les administrateurs et leurs proches sur des titres de la Société, laquelle prévoit l'obligation pour les membres du Conseil d'administration et directeurs généraux de déclarer par écrit à l'Autorité des Marchés Financiers, dans les cinq jours de bourse, chacune des opérations réalisées par eux-mêmes et par leurs proches sur les titres de la Société ;

- des recommandations pour prévenir les délits d'initiés.

De plus, le Conseil d'administration a adopté, à l'intention de ses salariés et de ses mandataires sociaux, des recommandations relatives à la prévention des délits d'initiés dans la Société. Ces recommandations comportent une liste de précautions à prendre pour préserver la confidentialité des informations sensibles ; une obligation générale d'abstention en cas de détention d'une information privilégiée et l'obligation spécifique de s'abstenir d'effectuer toute opération sur les instruments financiers de Nicox (ou sur les instruments financiers liés à ces derniers) pendant les trente jours calendaires avant et un jour après la publication des résultats annuels et semestriels et quinze jours calendaires avant et un jour après la publication de l'information financière trimestrielle.

Réunions du Conseil d'administration

Au cours de l'année 2017, le Conseil d'administration de la Société s'est réuni dix fois :

Dates des réunions du Conseil d'administration	Nombre d'administrateurs participant	Nombre total d'administrateurs
6 février 2017	6	6
9 mars 2017	6	6
29 mars 2017	6	6
13 avril 2017	4	6
10 mai 2017	6	6
18 mai 2017	2[(1)]	5
8 juin 2017	5	5
10 juillet 2017	5	5
10 août 2017	4	5
14 août 2017	3	5
7 septembre 2017	7	7
3 octobre 2017	7	7
15 décembre 2017	6	6
Pourcentage	**89,33 %**	-

(1) Les mandats d'administrateur de Madame Adrienne Graves et de Luzi Von Bidder ont été renouvelés par l'Assemblée générale ordinaire du 4 septembre 2017. Le Conseil d'administration du 10 juillet 2017 a approuvé et réitéré les délibérations des réunions du Conseil des 10 mai, 18 mai et 8 juin 2017.

Le Conseil d'administration de la Société a, au cours de l'année 2017, notamment délibéré sur les points suivants :

- discussion sur le fonctionnement du Conseil d'administration ;
- budget et objectifs société 2018 ;
- mise à jour des statuts de la Société suite à la livraison d'actions gratuites ;
- attribution gratuite d'actions ;
- attribution de bons de souscription d'actions ;
- suppression de la condition de présence concernant les actions gratuites et options de souscription d'actions attribuées à trois salariés ;
- désignation du Président et du Directeur General ; rémunération du Président Directeur Général ;
- atteinte des objectifs société 2017 ;
- arrêté des comptes sociaux et consolidés ;
- examen des conventions visées à l'article L. 225-38 du Code de commerce ;
- examen des mandats des administrateurs et des Commissaires aux comptes ;
- discussion et décisions sur les activités et la stratégie de la Société ;
- Document de Référence pour 2016, 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 à l'Assemblée générale ordinaire ;
- discussion sur la rémunération du Président Directeur Général ;
- approbation préalable d'une convention avec une partie liée (convention relative aux indemnités dues ou susceptibles d'être dues au Président Directeur Général) ;
- levée de fonds par voie d'augmentation de capital réservée à une catégorie d'investisseurs ;
- états semestriels et information financière semestrielle ;
- programme de rachat d'actions ;
- examen des risques auxquels la Société est soumise ;
- discussion sur le fonctionnement du Conseil d'administration ;
- évaluation annuelle de l'indépendance des administrateurs ; liens des administrateurs entre eux et avec la Société ; conflits d'intérêts potentiels ;
- plan de succession concernant le Directeur Général et les dirigeants clé, plan en cas de d'indisponibilité temporaire du Directeur Général et des dirigeants clé ;
- Conséquences sociales, sociétales et environnementales des activités et de la stratégie de la Société ;
- répartition des jetons de présence.

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 qui comprend actuellement sept membres.

La durée des fonctions des administrateurs a été réduite de six à quatre années par décision de l'Assemblée générale extraordinaire du 27 juillet 2012, étant précisé que les mandats des administrateurs en fonction à la date de cette assemblée se sont poursuivis jusqu'à leur terme initial de six années. Les fonctions des administrateurs

prennent fin à l'issue de la réunion de l'Assemblée générale ordinaire ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé, tenue dans l'année au cours de laquelle expire le mandat.

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

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

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

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

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

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

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

Évaluation 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.

La discussion annuelle concernant le fonctionnement du Conseil d'administration au titre de 2017 a eu lieu en décembre 2017. Cette discussion a notamment porté sur les conditions de préparation des réunions du Conseil d'administration, la fréquence et la durée des séances, la composition du Conseil (diversification des compétences et équilibre des pouvoirs), le recours à une expertise externe pour des questions techniques. Le Conseil a considéré que les conditions de son fonctionnement étaient satisfaisantes.

Nombre d'actions à détenir par les administrateurs

Les statuts ne prévoient aucune obligation de détention d'actions par les administrateurs.

Composition et fonctionnement des comités

Le Conseil d'administration comporte trois Comités dont le fonctionnement est régi par le règlement intérieur du Conseil (voir paragraphe I.2, Règlement intérieur).

Comité d'audit

Le Comité d'audit est composé de trois administrateurs : Jean-François Labbé, Luzi Von Bidder, Madame Lauren Silvernail. Il est présidé par Jean-François Labbé.

Il est précisé que lors de la discussion annuelle du Conseil d'administration qui s'est tenue le 15 décembre 2017, les administrateurs composant le Comité d'audit à cette date ont été considérés indépendants par le Conseil d'administration faisant application des recommandations du code MiddleNext.

Au cours de l'exercice 2017, le Comité d'audit s'est réuni à six reprises. Le taux de présence était de 100% à quatre de ces réunions et de 66% aux deux autres. Les travaux du Comité d'audit ont porté, notamment, sur l'analyse des comptes consolidés et sociaux de l'exercice 2016, y compris l'examen des engagements hors bilan et de la trésorerie ; la charte du Comité d'audit ; le contrôle interne ; le renouvellement du mandat de commissaire aux comptes d'E&Y ; les honoraires des commissaires aux comptes ; la trésorerie et les équivalents de trésorerie ; le placement de la trésorerie ; le budget révisé pour 2017 ; des informations financières trimestrielles ; l'information financière semestrielle et le rapport financier semestriel ; le budget pour 2018.

Comité des rémunérations

Le Comité des rémunérations est composé de trois administrateurs : Madame Birgit Stattin Norinder, Jean-François Labbé, Madame Adrienne Graves. Il est présidé par Madame Birgit Stattin Norinder.

Il est précisé que lors de la discussion annuelle du Conseil d'administration qui s'est tenue le 15 decembre 2017, les administrateurs composant le Comité des rémunérations à cette date ont été considérés indépendants par le Conseil d'administration faisant application des recommandations du code MiddleNext.

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

Au cours de l'exercice 2017, le Comité des rémunérations s'est réuni trois fois. Le taux de présence était de 100 % à ces réunions. Les travaux du Comité des rémunérations ont porté sur les sujets suivants : la rémunération du Président Directeur Général et des membres du Comité de direction ; une revue des rémunérations pratiquées par d'autres émetteurs ; l'attribution d'actions gratuites et de bons de souscription d'actions ; d'éventuelles augmentations des rémunérations des salariés ; l'atteinte des objectifs société pour 2017 ; les rémunérations variables des collaborateurs pour 2017 ; les jetons de présence pour les administrateurs ; d'éventuelles nouvelles embauches.

Comité de gouvernance d'entreprise

Le Comité de gouvernance d'entreprise est composé de trois administrateurs : Madame Adrienne Graves, Madame Birgit Stattin Norinder et Les Kaplan. Il est présidé par Madame Adrienne Graves.

Il est précisé que lors de la discussion annuelle du Conseil d'administration qui s'est tenue le 15 décembre 2017, les administrateurs composant le Comité de gouvernance d'entreprise à cette date ont été considérés indépendants par le Conseil d'administration faisant application des recommandations du code MiddleNext.

Au cours de l'exercice 2017, le Comité de gouvernance d'entreprise s'est réuni une fois. Le taux de présence à cette réunion était de 100%. Les travaux du Comité de gouvernance d'entreprise ont notamment porté sur les risques auxquels la Société est exposée ; le fonctionnement du Conseil ; l'état des liens des membres du Conseil avec la Société, avec les membres de son Conseil d'administration et avec son Directeur Général, l'évaluation annuelle de l'indépendance des administrateurs ; la discussion annuelle sur les conflits d'intérêt ; le plan de succession concernant le Président Directeur Général et les dirigeants clé et le plan en cas d'indisponibilité temporaire du Directeur Général et des dirigeants clé ; les conséquences sociales, sociétales et environementales des activités et de la stratégie de la Société.

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

Les principes et critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature, attribuables au Président Directeur Général à compter du 1er janvier 2018 qui seront, conformément à l'article L. 225-37-2 du Code de commerce, soumis à l'approbation de l'Assemblée générale ordinaire annuelle appelée à approuver les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017, sont décrits à la section 15.1 du Document de Référence.

Les éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature versés ou attribués à Michele Garufi au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2017 qui seront, conformément à l'article L. 225-100 du Code de commerce, soumis à l'approbation de l'Assemblée générale ordinaire annuelle appelée à approuver les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017, sont décrits à la section 15.2.1 du Document de Référence, étant précisé que le versement des éléments de rémunération variables ou exceptionnels est conditionné à l'approbation des actionnaires.

S'agissant des mandataires sociaux non dirigeants de la Société, les rémunérations et les avantages de toute nature dus et/ou versés au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2017 à Birgit Stattin Norinder, Adrienne Graves, Lauren Silvernail Jean-François Labbé, Luzi Von Bidder et Les Kaplan sont décrits à la section 15.2.2 du Document de Référence.

La Société se réfère au code MiddleNext pour l'élaboration du rapport prévu à l'article L. 225-37-4 du Code de commerce. Le Conseil d'administration a pris connaissance des éléments présentés dans la rubrique « Points de vigilance » du code MiddleNext. S'agissant de recommandations contenues dans le code MiddleNext, la Société les applique à l'exception de celle mentionnée dans le tableau ci-après :

Recommandations du Code Middlenext	Explications sur leur non application
(Recommandation 1) Les administrateurs doivent assister aux réunions de l'Assemblée générale des actionnaires.	Les assemblées générales de la Société ont réuni la présence physique de cinq actionnaires le 16 mai 2017, trois actionnaires le 30 mai 2017 et trois actionnaires le 4 septembre 2017.

I.4. Gouvernement d'entreprise et déclaration de conformité au code Middlenext

La Société a désigné le code Middlenext comme code de référence auquel elle entend se référer. Le tableau ci- après dresse un bilan des recommandations Middlenext[106] auxquelles la Société doit se conformer en raison de la cotation de ses actions aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext Paris.

Recommandations du Code Middlenext	Conforme	Envisage de s'y conformer	Considère non approprié
R1 : Déontologie des membres du conseil	X		
R2 : Conflits d'intérêts	X		
R3 : Composition du conseil – Présence de membres indépendants au sein du conseil	X		
R4 : Information des membres du conseil	X		
R5 : Organisation des réunions du conseil et des comités	X		
R6 : Mise en place de comités	X		
R7 : Mise en place d'un règlement intérieur du conseil	X		
R8 : Choix de chaque administrateur	X		
R9 : Durée des mandats des membres du conseil	X		
R10 : Rémunération de l'administrateur	X		
R11 : Mise en place d'une évaluation des travaux du conseil	X		
R12 : Relations avec les « actionnaires »			X (1)
R13 : Définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux	X		
R14 : Préparation de la succession des « dirigeants »	X		
R15 : Cumul contrat de travail et mandat social	X		
R16 : Indemnités de départ	X		
R17 : Régimes de retraite supplémentaires	X		
R18 : Stock-options et attribution gratuite d'actions	X		
R19 : Revue des points de vigilance	X		

Les administrateurs ne participent pas aux assemblées générales compte tenu du faible nombre d'actionnaires présents aux assemblées générales (cinq à l'assemblée du 16 mai 2017, et trois aux assemblées des 30 mai et 4 septembre).

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. 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. La situation décrite dans ce rapport est arrêtée au 31 décembre 2017.

II.1. Objectifs du Groupe en matière de Contrôle Interne :

Le Groupe inscrit dans la durée la démarche de structuration du dispositif de son Contrôle Interne.

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

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

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

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

En ce qui concerne les travaux de son Comité d'audit, le Groupe s'appuie sur le rapport du groupe de travail de l'AMF sur le Comité d'audit (recommandation AMF du 22 juillet 2010).

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 VP Finance 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.

Le Comité de Direction

En dehors du Conseil d'administration et de ses différents comités, le Contrôle Interne repose également sur un comité opérationnel : le Comité de direction

Le Comité de direction, animé par le Président Directeur Général est actuellement composé de six membres. Le Comité de direction fait le point sur la marche du Groupe, veille, dans tous les aspects de la gestion, au respect du plan de marche et des objectifs assignés par le Conseil d'administration et débat de toutes les questions d'organisation et de stratégie opérationnelle portées à l'ordre du jour par ses membres.
En outre, il est chargé de définir, d'impulser et de surveiller le dispositif de Contrôle Interne le mieux adapté à la situation et à l'activité du Groupe. Dans ce cadre, il se tient régulièrement informé de ses dysfonctionnements, de ses insuffisances et de ses difficultés d'application. Le Comité de direction veille à l'engagement des actions correctives nécessaires.

Les Comités consultatifs

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

L'Assurance Qualité et la Direction financière

Enfin, les autres acteurs du Contrôle Interne, sont l'Assurance Qualité et la Direction financière :

L'Assurance Qualité (AQ)

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

- Conception, élaboration et gestion d'un système de management de la qualité, matérialisé par des manuels, procédures et instructions. L'AQ assure aussi la diffusion des procédures et garantit l'homogénéité des formats et supports utilisés.
- Réalisation d'audits qualité, visant à évaluer de façon indépendante
  - Le respect des procédures et processus en interne dans un but d'amélioration continue du fonctionnement ;
  - La capabilité des fournisseurs et prestataires de service, dans un but de garantie de la conformité aux exigences applicables.

La Direction financière

Le VP Finance (avec le support de l'AQ pour la partie documentaire) est en charge de la maintenance du dispositif de Contrôle Interne qui repose sur :

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

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

- Résumer les objectifs de la procédure,
- Indiquer sa date de mise en application.

Une réponse de chaque destinataire est demandée afin d'assurer un suivi (confirmation de lecture).
Chaque nouvel employé reçoit de l'Assurance Qualité un e-mail informatif lui indiquant où il peut accéder aux procédures de son département.

Par ailleurs, certaines procédures font l'objet de formations en interne afin d'en expliquer le contenu et les responsabilités.

II.4. La gestion des risques

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

Le Document de Référence

Nicox prépare chaque année un Document de Référence qui inclut un chapitre sur les facteurs de risques pouvant avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière, ses résultats. Ce document traite notamment des facteurs de risques tant opérationnels que financiers, environnementaux, commerciaux et technologiques.

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

Évaluation de la gestion des risques

Au cours de l'année 2017 il n'a pas été procédé à une revue formalisée de la gestion des risques.

La revue des procédures de Contrôle Interne par les Commissaires aux Comptes

Les Commissaires aux Comptes procèdent chaque année 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 2017, les travaux des Commissaires aux Comptes ont consisté en des entretiens individuels avec des cadres de la Société et des tests de cheminement portant sur les processus de fonctionnement de certaines opérations de la Société.

II.5. Les activités de contrôle

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

II.5.1.1. Pilotage et organisation comptable et financière

Les acteurs

Toutes les comptabilités des sociétés du Groupe sont tenues sous la direction du VP Finance. Les comptabilités de Nicox S.A., Nicox Research Institute SRL, sont tenues en interne. Les comptabilités des filiales Nicox Ophtalmics Inc., Nicox Science Ireland limited, ont été confiées à un prestataire externe tout comme la consolidation des résultats financiers du Groupe.
Dans le cadre de leurs travaux pour le compte de la Société mère et de la publication de ses comptes consolidés, les commissaires aux comptes ont conduit un audit des sociétés entrant dans le périmètre de consolidation de Nicox S.A. et considérées, au 31 décembre 2017, comme des entités significatives aux regards des seuils fixés par eux.

Par ailleurs au 31 décembre 2017, la gestion de la paie est sous-traitée.

Les systèmes prévisionnels

Le « Business Plan » : Il s'agit d'un modèle économique prévisionnel établi pour l'ensemble des activités du Groupe à l'horizon des cinq années suivantes (ou dix si nécessaire). Ce document est élaboré et actualisé régulièrement sur la base des décisions stratégiques du Groupe en tenant compte des différents objectifs à atteindre pour chaque développement opérationnel, et également eu égard à l'évolution des marchés pharmaceutiques, de la réglementation et de l'environnement concurrentiel. A chaque réactualisation, le « Business Plan » est présenté au 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 VP Finance et le Contrôleur de Gestion. 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 mensuel.

Le « revised Budget » : processus de révision budgétaire réalisé à mi-année. Il conduit à une actualisation des hypothèses budgétaires pour le semestre suivant par comparaison entre les éléments réalisés depuis le début de l'année, et la prévision budgétaire initiale. Le «*revised Budget* est présenté au Comité d'audit et au Conseil d'administration.

Le « Business Plan », le Budget annuel et le « revised Budget » comprennent un ensemble de documents et états financiers destinés aux directions opérationnelles, au Comité de direction, au Comité d'audit et au Conseil d'administration du Groupe. Ces documents et états financiers sont partagés par un groupe défini et limité d'utilisateurs, ils sont à usage strictement interne, et ne sont en aucun cas ni sous aucune forme communiqués au public.

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

Le système de « reporting interne» consolidé

Le système de « reporting interne » est fondé sur la collecte et la compilation des comptabilités analytiques locales et des données budget/« *Revised Budget* » de toutes les entités du Groupe. Ces données sont restituées sous forme de rapports détaillés et de tableaux consolidés qui traduisent les écarts entre les éléments réalisés et les données prévisionnelles. Les retraitements de consolidation sont comptabilisés à la fin de chaque semestre.

Sur la base de ces informations, la Direction financière établit chaque mois, dans le cadre d'une procédure d'arrêté comptable, un reporting opérationnel mensuel. Il se compose de différents états financiers analytiques, pour le mois de référence et cumulé depuis le début de l'exercice ainsi qu'une analyse des écarts les plus significatifs par rapport aux *Budget* et *Budget révisé* hors retraitements de consolidation.

Le reporting opérationnel est mis à disposition des directions opérationnelles. Il est présenté tous les trimestres au comité d'audit.

A ces éléments de reporting opérationnel mensuel, s'ajoute un reporting consolidé semestriel et annuel incluant notamment les retraitements de consolidation ainsi qu'un tableau de rapprochement avec le reporting opérationnel. Ce reporting est présenté et commenté au comité d'audit, puis au Conseil d'administration.

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

Ces éléments de reporting et revues analytiques sont à usage strictement interne et accessible à un groupe défini et limité d'utilisateurs. Ils ne sont en aucun cas et sous aucune forme communiqués au public.

Les comptes sociaux et consolidés

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

Les 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 le mois précédent chaque clôture chaque 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 semestrielle au 30 juin et 31 décembre de chaque année (date de clôture annuelle légale). Ils font l'objet d'un audit par les Commissaires aux Comptes au 31 décembre et d'une revue limitée au 30 juin. Les Commissaires aux Comptes procèdent à une revue des procédures de Contrôle Interne au cours du dernier trimestre de chaque année.

Les comptes sociaux de chaque société du Groupe sont préparés uniquement au 31 décembre de chaque année. Chaque filiale prépare ses propres comptes sociaux (sauf cas particulier comme indiqué ci-dessus dans le paragraphe *les acteurs*) selon les normes comptables locales en vigueur. Pour les besoins de la consolidation, les données sont retraitées selon les normes comptables du Groupe (IFRS depuis le 1er janvier 2005).

II.5.1.2. Mise à jour des procédures standards relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Une procédure a été mises à jour en 2017.

- « Procure to Pay » qui inclut la procédure des achats précédemment référencée « Management of Procurement Process ». La procédure « Procure to pay » inclut désormais la création des fournisseurs et l'enregistrement et le paiement des factures.

Cette procédure a été diffusée et est d'application obligatoire à compter de Septembre 2017.

II.5.3. Les systèmes d'information

Au cours de l'année 2017, le reporting, le Business Plan et l'élaboration budgétaire ont été réalisés sous Excel.

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 2017.

Périmètre comptable et financier

Le Groupe n'a pas réalisé en 2017 de mise à jour de l'auto-évaluation, notamment :

- du Guide d'Application comptable et financier
- des principes généraux du Contrôle Interne périmètre comptable et financier
- des questionnaires relatifs au Contrôle Interne comptable et financier et à l'analyse et à la maîtrise des risques.

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 au Comité d'audit et constituent un élément majeur de pilotage de la maîtrise des risques.

Ces derniers sont constitués des éléments suivants :

- Les 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),
- L'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.

II.6.3. Travaux menés en 2017 en matière de Contrôle Interne et de gestion du Système Qualité

En 2017, le Groupe a mis à jour certaines procédures comme indiqué ci-dessus.

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

Le Groupe Qualité a été consolidé au sein de l'entité fonctionnelle Qualité – Affaires Réglementaires – Vigilance (QRV). L'activité Qualité recouvre l'ensemble des opérations du groupe (recherche et développement, fabrication, et surveillance des médicaments, dispositifs médicaux)
Au 31 décembre 2017, les ressources internes du groupe qualité sont de 1 ETP (employé Nicox S.A).

La simplification et l'harmonisation des documents qualité se poursuit avec pour objectif le déploiement de processus Qualité identiques sur l'ensemble des sites et filiales (Nicox S.A, Nicox Institute S.r.l, Nicox Ophthalmic Inc.)

II.6.3.3. Les travaux réalisés dans le domaine informatique

Les travaux réalisés dans le domaine informatique en 2017 se sont limités à des travaux de maintenance et de rationalisation de l'infrastructure. Compte tenu de sa taille le Groupe privilégie la sous-traitance de ses services informatiques avec un objectif de continuité du service.

II.6.4. Axes d'amélioration en matière de Contrôle Interne

II.6.4.1. Actualisation du projet Cadre de référence AMF

Suite à la cession de son activité commerciale européenne en Août 2016, et concomitamment à l'objectif de recentrage sur son activité de recherche et développement, le Groupe a initié au quatrième trimestre 2016 un travail de renforcement de son dispositif de contrôle interne. Ce travail s'est poursuivi en 2017 avec la diffusion des procédures citées au **II.5.1.2.** et devrait se conclure en 2018 par la révision complète des procédures portant sur les domaines suivants :

- Trésorerie
- Elaboration de l'information financière et rédaction d'un manuel comptable

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

Il n'y a pas eu d'amélioration apportée dans ce domaine en 2017.

II.6.4.3. Architecture réseaux et sécurité informatique

En 2018, Le Groupe prévoit de poursuivre l'adaptation et la rationalisation de l'infrastructure informatique du groupe Nicox en remplaçant des équipements obsolètes pour assurer la disponibilité, l'intégrité et la confidentialité de l'infrastructure informatique de Nicox ; en externalisant autant que possible les activités informatiques afin de garantir la continuité de service dans le contexte d'une petite structure et en éduquant les utilisateurs finaux des systèmes informatiques afin de les aider à devenir plus autonomes avec les procédures IT et des documents qualité.

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

Des prestataires de service (logistique, distributions, développement non clinique, développement pharmaceutique, développement clinique, fabrication de substances actives et de produits finis, conditionnement secondaire) ont été audités, soit à des fins de qualification soit à des fins de surveillance.
Au total huit Audits Externes ont été réalisés en 2017 concernant des activités sous-traitées en 2017 par les filiales du Groupe.

III. LIMITATION DES POUVOIRS DU PRESIDENT DIRECTEUR GENERAL

Directeur Général

L'Assemblée générale ordinaire du 16 mai 2017 a renouvelé le mandat d'administrateur de Michele Garufi pour une durée de quatre années expirant à l'issue de l'Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020.

Le Conseil d'administration de la Société, lors de sa délibération du 18 mai 2017 dont les résolutions ont été réitérées par décision du 10 juillet 2017, 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 18 mai 2017, 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 quatre années prenant fin à l'issue de l'Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020, soit pour la durée de son mandat d'administrateur tel que renouvelé par l'Assemblée générale ordinaire du 16 mai 2017.

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. »

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 l'accord suivant pourrait se trouver affecté 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.

VI. INFORMATION REQUISES PAR L'ARTICLE L.225-3765 DU CODE DE COMMERCE

Les éléments visés à l'article L. 225-37-5 du Code de commerce susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique d'achat ou d'échange figurent dans le Document de Référence de la Société à la section 21.1.6.

Fait le 16 mars 2018
Le Conseil d'administration

17. SALARIES

17.1 Rapport social

En 2017, la Direction de Nicox a poursuivi l'orientation stratégique de son activité de Recherche et Développement.

Le Groupe Nicox est constitué de Nicox S.A. et de ses filiales ci-dessous.

Au 31 décembre 2017 le groupe Nicox est donc constitué de :

- Nicox S.A., le siège du Groupe, basé à Sophia-Antipolis en France.
- Nicox Srl, le centre de recherche basé à Bresso en Italie.
- Nicox Ophthalmics Inc basé à Fort Worth aux USA.
- Nicox Science Ireland basé à Dublin en Irlande.

17.1.1 Effectifs du Groupe Nicox

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

Départements	Décembre 2017	Décembre 2016	Décembre 2015	Décembre 2014	Décembre 2013
Recherche et développement	16	18	24	19	13
Marketing / Commercial	0	0	88	87	70
Autres	12	15	22	21	18
Total	**28**	**33**	**134**	**127**	**101**

Au 31 décembre 2017, le Groupe emploie 28 collaborateurs ; 26 collaborateurs sont en contrat à durée indéterminée et 2 collaborateurs sont en contrat à durée déterminée. Le Groupe n'emploie pas d'intérimaires.

3 collaborateurs sont à temps partiel.

- 17 personnes sont salariées de Nicox S.A. (dont 1 à temps partiel).
- 9 personnes sont salariées en Italie (dont 2 à temps partiel) pour le centre de recherche
- Enfin 2 collaborateurs sont employés par Nicox Ophthalmics Inc aux USA.

Au 16 mars 2018 l'effectif du Groupe sera de 30 collaborateurs.
Durant l'année 2017 et au niveau du Groupe Nicox, 6 collaborateurs ont été licenciés et 2 collaborateurs ont été embauchés (1 en CDI et 1 en CDD).

Au 31 décembre 2017, 68% des collaborateurs sont des femmes (64 % en 2016), 32 % sont des hommes (36 % en 2016).

La moyenne d'âge est de 48 ans au 31 décembre 2017 (41 ans au 31 décembre 2016).

Enfin, l'âge minimum est de 27 ans et l'âge maximum de 71 ans au 31 décembre 2017.

17.1.2 Organisation du temps de travail

Pour Nicox S.A. :

En début d'année 2015 la Direction des Ressources Humaines (DRH) et les partenaires sociaux de Nicox S.A. ont mis en place 2 accords pour améliorer l'organisation du temps de travail :

- 1 accord relatif à la durée et à l'organisation du temps de travail. Il a fait l'objet d'une validation du LEEM.
- 1 accord relatif au travail depuis son domicile ou télétravail.

Ces 2 accords négociés et signés concomitamment ont pour finalité d'apporter plus de souplesse et de flexibilité dans l'organisation du temps de travail mais aussi de développer l'autonomie des collaborateurs.

En 2016, le temps de travail est suivi grâce aux outils informatiques proposés par le fournisseur paie (système de gestion des absences) et grâce à un tableau de suivi d'heures pour les collaborateurs soumis à l'horaire collectif. Les heures supplémentaires sont soit payées, soit récupérées.

Pour les autres entités du groupe :

Nicox suit les règles locales de gestion du temps de travail. Elles sont différentes selon les pays.

Des règlementations internes (« Employee handbook ») sont rédigées et mises en place quand cela est exigé, notamment aux USA.

Pour l'Italie :

Le système automatisé de gestion des congés et absences mis en place en 2015 en collaboration avec notre fournisseur paie s'est avéré efficace et a permis une réduction du travail administratif engendré par un suivi manuel. Ce système a été reconduit en 2016 et 2017.

A partir du système les collaborateurs ont accès et peuvent télécharger des documents personnels tels que les bulletins de paie et la déclaration annuelle (Certificazione Unica).
Dans de le courant de l'année 2015 un document interne (« Employee handbook ») a été rédigé et mis à la disposition des collaborateurs pour rappeler les différentes règles en matière de gestion du temps de travail, des congés payés etc.

En plus les collaborateurs peuvent se référer à la Convention Collective National du secteur Chimique.

Pour le groupe

Dans l'année 2017 a été mise en place une nouvelle procédure de ressources humaines.
L'objectif de cette procédure est de décrire chaque étape du processus général des ressources humaines:

- Le processus d'embauche,
- Le processus de paie,
- Le processus pour les employés licenciés,
- Le processus des absences,
- Le processus de frais de voyage,
- Le processus d'évaluation annuelle des employés.

17.1.3 Absentéisme

L'absentéisme est suivi régulièrement pour Nicox S.A. grâce aux outils informatiques proposés par le prestataire RH/Paie.

De manière générale, pour l'ensemble du Groupe Nicox, le suivi de l'absentéisme ne permet pas de constater et d'identifier de potentiels dysfonctionnements (désengagement, burn-out etc...) au niveau des équipes. Cet indicateur n'est pas pertinent de ce point de vue.

17.1.4 Nicox S.A. en 2017

	janvier	février	mars	avril	mai	juin	juil	août	sept	oct	nov	déc	Total
Absences	32	56	39	61	50	26	68	111	42	35	57	77	654
Nombre de jours ouvrés théorique	23	21	23	19	21	21	20	22	21	22	22	20	254
Taux absentéisme	12,4	20,4	10,1	19,3	19,9	7,1	20,4	30,7	12,1	10	15,8	23,4	16,7

L'absentéisme pour l'année 2017 s'est abaissé à 1,4 % pour Nicox S.A. Ce taux est en légère baisse par rapport à 2016 (3,45 %).

Le taux d'absentéisme correspond au nombre total de jours d'absence rémunérés (maladie, maternité ou accident du travail) divisé par le nombre de jours ouvrés théoriques dans l'année.

Le nombre de jours ouvrés théorique est calculé de la façon suivante : Nombre de salariés inscrits (et non ETP) dans le mois * nb de jours ouvrés du mois X (nombre de jours ouvrés – week-ends – jours fériés du mois).

Les jours d'absences se décomposent de la manière suivante :

	2017 - NICOX S.A		
	Feminin	Masculin	Total
ABS NON AUTORISEE	0	0	
ENFANT MALADE 1/2J	0	0	
EVENEMENT FAMILIAL	1	3	
MALADIE	16	0	
MI-TPS THERAPEUTIQUE	0	0]	
Total			

	2016 - NICOX S.A		
	Feminin	Masculin	Total
ABS ENFANT MALADE		1,00	
EVENEMENT FAMILIAL	1,00		
GROSSESSE PATHOL	10,00		
MALADIE	79,00	57,00	
MATERNITE C.G.ADOPT	78,00		
Total			

En 2017, l'absence pour cause de maladie représente 6 % du total alors qu'en 2016 elle représentait 26% . Le nombre de jours d'absence total est en baisse en 2017 par rapport à 2016.

17.1.5 Pour les autres filiales du Groupe en 2017

En Italie, pour Nicox Research Institute, l'absentéisme est suivi régulièrement grâce aux outils informatiques du prestataire RH/Paie.

Les jours d'absences se décomposent de la manière suivante :

	2017 - NICOX Research Institute		
	Feminin	Masculin	Total
ABS ENFANT MALADE	0	0	
EVENEMENT FAMILIAL	0	0	
GROSSESSE PATHOL	0	0	
MALADIE	6,25	26	
MATERNITE CG ADOPT	0	0	
Total			

	2016 - NICOX Research Institute		
	Féminin	Masculin	Total
ABS ENFANT MALADE	0,5	0	
EVENEMENT FAMILIAL			
GROSSESSE PATHOL			
MALADIE	10	0	
MATERNITE CG ADOPT			
Total			

L'absentéisme pour l'année 2017 est en hausse par rapport à 2016 de manière significative avec 32,25 jours en 2016 contre 10,5 jours en 2016.

Pour Nicox Ophthalmics Inc, le nombre de jours total d'absence est 27 en 2017.

17.1.6 Rémunérations

Pour attirer et conserver ses talents Nicox a mis en place une politique de rémunération ambitieuse et globale prenant en compte la performance individuelle du collaborateur et collective de l'entreprise.

La performance individuelle du collaborateur est revue chaque année au moment des entretiens annuels. Selon le niveau d'atteinte des objectifs individuels le salaire de base du collaborateur est revu (ou pas). Le % global d'augmentation au mérite des rémunérations est revu et décidé chaque année en fonction de la situation de l'entreprise. La politique de rémunération est basée sur le mérite uniquement, l'entreprise ne distribue pas d'augmentation générale.

En 2017, il a été décidé d'augmenter les salaires sur une moyenne globale de 5%. Cette augmentation fait suite à une année dans augmentation en 2016.

De plus, les collaborateurs bénéficient également du programme de bonus de l'entreprise. Tous les collaborateurs peuvent percevoir un bonus, quel que soit son niveau dans l'entreprise. Le montant du bonus distribué aux collaborateurs est fonction de l'atteinte des objectifs de l'entreprise et des objectifs du collaborateur.

Enfin l'entreprise a mis en place un programme de rémunération à long terme pour associer les collaborateurs au capital de l'entreprise et renforcer la loyauté/fidélité à long terme. Chaque année Nicox attribue des actions gratuites et/ou des stock-options à chaque collaborateur selon des plans approuvés par le Conseil d'administration.

Toutes les informations concernant les rémunérations et l'attribution des actions gratuites et des options sont disponibles dans les documents des comptes consolidés.

17.1.7 Relations Sociales

Ce chapitre sur les relations sociales ne concerne que la France, les autres filiales étant dépourvues de partenaires sociaux à ce jour.

Depuis les élections de Délégués du Personnel qui ont été organisées le 11 mai 2015 (2ème tour), des réunions ont été organisées tous les mois, conformément au calendrier défini avec les Délégués du Personnel.

17.1.8 Conditions de travail, de sécurité et hygiène

L'activité de Nicox étant avant tout tertiaire, il n'y a pas de risque particulier à signaler pour les activités de bureau.

Aucun accident de travail n'a été constaté sur Nicox S.A. en 2017.

Aucun accident de travail n'a été constaté en 2017 au sein des filiales du Groupe.

17.1.9 Formation des collaborateurs

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

De manière générale, Nicox est sensible au développement de ses collaborateurs en facilitant l'accès à la formation tout au long de l'année. Nous prenons le soin de rencontrer chaque collaborateur afin de bien comprendre son besoin et lui proposer la formation la mieux adaptée.

A l'échelle du Groupe Nicox (pas seulement la France) grâce à notre système global automatisé de gestion de la performance (entretien annuel), chaque collaborateur a l'opportunité de discuter de ses besoins de formation et de développement avec son manager, en relation avec ses objectifs et ceux de l'entreprise, car nous estimons que le développement du professionnalisme et de l'autonomie des collaborateurs est clé pour leur succès à leur poste de travail et par conséquent pour le succès de l'entreprise.

Le plan de formation 2017 a été construit et organisé autour des domaines suivants :

- Formation Métier
- Formation Langue
- Formation Management
- Formation Développement Personnel
- Formation « Autres »

En 2017, pour Nicox S.A. 3 collaborateurs ont suivi 4 stages, représentant 44 heures de formation pour Nicox S.A.. 100 % des stages organisés en 2017 sont des formations « métiers ».

Pour le centre de recherche en Italie, 115 heures de formation ont été suivies en 2017. Il s'agissait principalement de formations métiers pour 7 collaborateurs et 12 stages.

Les salariés US n'ont pas bénéficié de formation en 2017.

17.1.10 Emploi et insertion des travailleurs handicapés

En 2017, Nicox S.A. a employé un travailleur handicapé. Nicox n'a pas d'obligation de cotiser à l'Agefiph car l'effectif est inférieur à 20 personnes.

Nicox S.A. favorise l'emploi des travailleurs handicapés en faisant également appel à un CAT (Centre d'Aide par le Travail) pour le ménage des locaux.

17.1.11 Œuvres sociales

Bien que le Comité d'Entreprise ait été supprimé la direction a alloué un budget pour les œuvres sociales en 2017 dans le cadre de la réglementation URSSAF. La gestion de ce budget est réalisée par les Délégués du Personnel conjointement avec la direction.

17.1.12 Sous-traitance de certaines activités Ressources Humaines

Les principales activités RH sont centralisées en Italie pour l'ensemble des filiales du Groupe.

Des partenariats avec différents prestataires RH ont été mis en place pour permettre un développement durable des différentes activités RH de Nicox.

Pour répondre aux problématiques locales des différentes entités du Groupe (France, Italie et Etats-Unis) notamment en droit du travail, de paie et d'administration du personnel la responsable RH fait appel à des partenaires locaux ayant la compétence et l'expertise recherchées.

La responsable RH utilise ponctuellement les services de sociétés spécialisées en rémunération pour l'aider à définir la politique de rémunération et avantages sociaux du Groupe.

17.1.13 Participation des salariés au capital social

Au cours de l'année 2017, 107 400 actions gratuites ont été attribuées aux collaborateurs du Groupe (sociétés Nicox S.A., Nicox Research et Nicox Ophthalmics) lors de 6 réunions de Conseil d'administration. Il n'y a pas eu d'attribution d'options de souscription d'actions.

17.1.14 Discrimination et diversité

Aujourd'hui compte tenu de la taille de l'entreprisé et de la proximité des équipes, la société ne rencontre pas de problème de discrimination et de diversité, ni à l'embauche, ni dans la gestion des équipes au quotidien.

Cependant, afin de prévenir toute forme de discrimination, la responsable RH indique clairement dans les Règlements Intérieurs (handbook) mis en place dans les pays où Nicox a des salariés que la lutte contre les discriminations et la diversité sont des points importants de sa gestion des Ressources Humaines.

La mise en place de ces règlements intérieurs permet à l'entreprise de rappeler à ses collaborateurs l'importance du respect des principes fondamentaux et d'engager des sanctions si nécessaire.

17.1.15 Emission de gaz à effet de serre

Aujourd'hui l'entreprise n'a pas mis en place de charte environnementale mais s'engage au quotidien à travers diverses initiatives à lutter contre l'émission de gaz à effet de serre, comme par exemple :

- La mise en place du co-voiturage pour les déplacements professionnels (déplacements Sophia – Bresso)
- Le télétravail. Un accord a été signé avec les partenaires sociaux le 15 décembre 2014
- Un guide d'éco-conduite attaché à la « Car Policy »
- La limitation de la cylindrée des voitures de fonction

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

17.2.1 Participations

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

Nom du Mandataire social	Nombre d'actions détenues au 28 février 2018
Michele Garufi	331 051
Madame Birgit Stattin Norinder	-
Madame Adrienne Graves	-
Jean-François Labbé	-
Les Kaplan	82 034
Luzi Von Bidder	10 000
TOTAL	423 085

Au 28 février 2018, les organes d'administration et de direction générale de la Société détenaient, à la connaissance de la Société 423 085 (actions, soit 1,43 % du capital et des droits de vote sur la base du nombre d'actions existantes au 28 février 2018, date de la plus récente déclaration des droits de vote (article 223-16 du Règlement général de l'AMF).

17.2.2 Options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers y compris également les autres instruments financiers donnant accès au capital (BSA, stock-options, BSPCE ...)

Le tableau ci-après présente la synthèse des instruments financiers donnant accès au capital (options de souscription d'actions et actions gratuites) attribués, souscrits et reçus en 2017 par les 10 premiers salariés non mandataires sociaux :

	Actions Gratuites				Options de souscriptions d'actions		
Plan	06/02/2017	07/09/2017					
Nombre d'instruments financiers attribués en 2017 aux dix salariés non mandataires sociaux de la Société et de toute société du Groupe, en cours de validité à la date du Document de Référence	52 000	4 800			0	0	0
Nombre total d'actions pouvant être obtenues en vertu de ces instruments financiers attribués en 2017	52 000	4 800			0	0	0
Prix de souscription (s'agissant des options de souscription des actions)	0	0					
Plan	19/02/2013	06/03/2014	22/05/2014	13/10/2015			
Nombre d'instruments financiers exercés ou reçus au cours de l'exercice 2017	207 000	125 170	2 320	1 450 000	0	0	0
Nombre d'instruments financiers exercés ou reçus au cours de l'exercice 2017 (après stock split)	41 400	25 034	464	290 000	0	0	0

17.2.3 Bons de souscription d'actions

Bons de souscriptions d'actions

Il existe 484 000 bons de souscription d'actions (« BSA ») en circulation émis en vertu de trois autorisations permettant de souscrire au total 212 000 actions compte tenu du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015 (dont il faut tenir compte pour les BSA attribués en 2014 et 2015), représentant environ 1,64 % du capital de Nicox S.A. sur la base du nombre d'actions existantes au 28 février 2018, 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.

Le tableau ci-dessous présente les BSA en circulation au 31 décembre 2017 :

	Plan n°5	**Plan n°6**	**Plan n°7**
Date d'assemblée	Octobre 2014	Juin 2015	Mai 2017
Date du Conseil d'administration	30 octobre 2014	13 octobre 2015	8 juin 2017
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	28 000[1]	40 000[1]	144 000
Détail des actions par mandataire social			
Bengt Samuelsson	-	-	
Jörgen Buus Lassen	-	-	
Vaughn Kailian	-	-	
Birgit Stattin Norinder	8 000[1]	8 000[1]	24 000
Jean-François Labbé	8 000[1]	8 000[1]	24 000
Adrienne Graves	4 000[1]	8 000[1]	24 000
Luzi Von Bidder	4 000[1]	8 000[1]	24 000
Les Kaplan	4 000[1]	8 000[1]	24 000
Lauren Silvernail	-	-	24 000
Point de départ d'exercice des bons	(2)	(3)	(4)
Date d'expiration	29 octobre 2019	12 octobre 2020	7 juin 2022
Prix de souscription d'une action sur exercice d'un bon (€)	2,19[1]	1,73[1]	11,8841
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	(2)	(3)	(4)
Nombre d'actions souscrites au 31 décembre 2017	-	-	-
Nombre cumulé de bons de souscription d'actions annulées ou caduques	-	-	-
Bons de souscription d'actions restants en fin d'exercice	140 000[1]	200 000[1]	144 000

(1) S'agissant des BSA attribués en 2014 et 2015, les chiffres correspondant à un nombre d'actions tiennent compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015. Le nombre de bons de souscription d'action correspond au nombre de droits attribués par le Conseil d'administration, de sorte que, pour ces BSA attribués en 2014 et 2015, 5 bons de souscription d'actions seront requis pour souscrire une action nouvelle.

(2) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté que les objectifs société pour 2014 aient été atteints pour au moins 70%, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(3) L'exercice des bons ait subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation, à fin juin 2016, de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(4) L'exercice des bons ait subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

Au cours de l'exercice 2017, aucun bon de souscription d'action n'a été exercé.

17.2.4 Options de souscription d'actions

Le nombre d'actions susceptibles d'être émises au titre des options de souscription d'action en circulation au 31 décembre 2017 est 191 140 compte tenu du regroupement par 5 des actions intervenues le 3 décembre 2015.

Au cours de l'exercice 2017, il n'a pas été attribué d'options de souscription d'actions.

Par ailleurs, 12 500 options donnant droit à 2 500 actions (compte tenu du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015) ont été annulées suite au départ de salariés ou ont expiré depuis le 1er janvier 2017.

La Société n'a émis aucune option d'achat d'action. Sauf décision dérogatoire du Conseil d'administration, les options ne pourront être exercées qu'à la condition que le Bénéficiaire ait la qualité de salarié ou de mandataire social d'une société du groupe à la date à laquelle il exerce ses options.

Le tableau suivant présente une synthèse des options de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2017.

Options en circulation au 31 décembre 2017

Options en circulation au 31 décembre 2017

Date du Conseil d'Administration	Options attribuées	Nombre d'actions tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015	Point de départ de l'exercice des options	Date d'expiration	Prix de souscription par option en euros	Prix de souscription par option en euros tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015	Nombre d'options annulées ou expirées	Nombre d'options annulées ou expirées tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015	Options en circulation	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options(1) en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 17 juin 2009 :											
22 03 2012	360 600	72 120	22 03 2015	22 03 2018	2,25	11,25	227 600	47 480	133 000	133 000	26 600
02/04/2012	**100 000**	**20 000**	**02/04/2015**	**02/04/2018**	**2,91**	**14,55**	**100 000**	**20 000**			
Sous total	**460 600**	**92 120**					**327 600**	**67 480**	**133 000**	**133 000**	**26 600**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 27 juillet 2012 :											
13/09/2012	**104 720**	**20 944**	**13/09/2016**	**13/09/2018**	**2,62**	**13,1**	**104 720**	**20 384**			
24 10 2012	60 000	12 000	24 10 2016	24 10 2018	2,52	12,6	60 000	12 000			
19/12/2012	**35 000**	**7 000**	**19/12/2016**	**19/12/2018**	**2,31**	**11,55**	-	**0**	**35 000**	**35 000**	**7 000**
19 02 2013	148 200	29 640	20 02 2017	20 02 2019	3,36	16,8	100 600	18 720	47 600	47 600	9 520
09/04/2013	**30 000**	**6 000**	**09/04/2017**	**09/04/2019**	**3,01**	**15,05**	**30 000**	**6 000**			
20 08 2013	110 200	22 040	20 08 2017	20 08 2019	2,48	12,4	75 000	15 000	35 200	35 200	7 040
11/11/2013	**235 600**	**47 120**	**11/11/2017**	**11/11/2019**	**2,56**	**12,8**	**183 200**	**36 640**	**52 400**	**52 400**	**10 480**
06 03 2014	440 917	88 183	06 03 2018	06 03 2020	2,6	13	153 517	30 703	287 400	287 400	57 480
22/05/2014	**132 104**	**26 421**	**22/05/2018**	**22/05/2020**	**2,35**	**11,75**	**9 004**	**1 801**	**123 100**	**123 100**	**24 620**
30 07 2014	54 003	10 801	30 07 2018	30 07 2020	2,15	10,75	12 003	2 401	42 000	42 000	8 400
Sous total	**1 350 744**	**270 149**					**728 044**	**143 649**	**622 700**	**622 700**	**124 540**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 octobre 2014 :											
30 01 2015	200 000	40 000	30 01 2019	30 01 2021	1,87	9,35			200 000	200 000	40 000
Sous total	**200 000**	**40 000**							**200 000**	**200 000**	**40 000**
Total	**2 011 344**						**1 055 644**	**211 129**	**955 700**	**955 700**	**191 140**

(1) Regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015

Les options de souscription attribuées en 2010, 2011, 2012, 2013, 2014 et 2015 sont soumises à des conditions de performance :

- L'exercice des options de souscription d'actions attribuées en 2010 était subordonnée à ce que les objectifs société, tant pour 2010 que pour 2011 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

- L'exercice des options de souscription d'actions attribuées en 2011 était subordonnée à ce que les objectifs société, tant pour 2011 que pour 2012 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

- L'exercice des options de souscription d'actions attribuées en 2012 était subordonnée à ce que les objectifs société, tant pour 2012 que pour 2013 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

- L'exercice des options de souscription d'actions attribuées en 2013 était subordonnée à ce que les objectifs société, tant pour 2013 que pour 2014 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

- L'exercice des options de souscription d'actions attribuées en 2014 était subordonnée à ce que les objectifs société, tant pour 2014 que pour 2015 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

- L'exercice des options de souscription d'actions attribuées en 2015 était subordonnée à ce que les objectifs société pour 2015 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

Il n'y a pas eu d'attribution d'options de souscription d'action au cours des exercices 2016 et 2017.

Pour les informations relatives aux dix salariés non mandataires sociaux principaux attributaires en 2017, le lecteur est invité à se reporter à la section 15.1.9 du Document de Référence.

17.2.5 Actions gratuites

Le tableau suivant présente une synthèse des actions gratuites en circulation au 31 décembre 2017 :

Actions gratuites en circulation au 31/12/2017

Actions gratuites en circulation en 31 décembre 2017

Date du Conseil d'Administration	Catégorie	Actions attribuées	Date d'acquisition des actions	Nombre d'actions annulées ou expirées	Actions acquises	Total à émettre	Total à émettre en tenant compte du regroupement d'action intervenu le 3 décembre 2015 (2)
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 27 juillet 2012 :							
13 09 2012	A	212 180	13 09 2015	105 480	106 700		
13/09/2012	**B**	**245 970**	**13/09/2016**	**38 300**	**207 670**		
19 02 2013	A	207 500	19 02 2016	60 800	146 700		
19/02/2013	**B**	**212 400**	**19/02/2017**	**5 400**	**207 000**		
06 03 2014	A	201 690	06 03 2017	76 520	125 170		
06/03/2014	**B**	**302 720**	**06/03/2018**	**56 780**	**0**	**245 940**	**49 188**
22 05 2014	A	2 320	22 05 2017		2 320		
22/05/2014	**B**	**38 520**	**22/05/2018**	**3 600**	**0**	**34 920**	**6 984**
30 07 2014	B	21 600	30 07 2018	4 800	0	16 800	3 360
Sous-total		**1 444 900**		**351 680**	**795 560**	**297 660**	**59 532**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 octobre 2014 :							
30 01 2015	A	285 502	30 01 2019	52 002		233 500	46 700
30/01/2015	**B**	**626 504**	**30/01/2019**	**168 504**		**458 000**	**91 600**
08 05 2015	B	5 000	08 05 2019			5 000	1 000
Sous-total		**917 006**		**220 506**		**696 500**	**139 300**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 13 octobre 2015 :							
13 10 2015	C	1 486 000	13 10 2017	36 000	1 450 000		
14/04/2016	**C**	**35 000**	**14/04/2018**	**8 700**		**26 300**	**26 300**
21 09 2016	C	125 850	21 09 2018	2 400		123 450	123 450
06/12/2016	**C**	**3 600**	**06/12/2018**			**3 600**	**3 600**
06 02 2017	C	102 600	06 02 2019	4 000		98 600	98 600
Sous-total		**1 753 050**		**51 100**	**1 450 000**	**251 950**	**251 950**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 30 mai 2017							
07 09 2017	C	4 800	07 09 2019	0		4 800	4 800
Sous-total		**4 800**				**4 800**	**4 800**
Total		**4 119 756**		**623 286**	**2 245 560**	**1 250 910**	**455 582**

S'agissant des attributions antérieures au mois d'octobre 2015, le Conseil d'administration avait distingué deux catégories de bénéficiaires en fonction de leur pays de résidence afin de tenir compte de différences de régime fiscal et social. Les actions désignées sous la catégorie « A » sont soumises à une période d'acquisition fixée à trois ans, suivie d'une période de conservation de deux ans. Les actions désignées sous la catégorie « B » sont soumises à une période d'acquisition fixée à quatre ans, sans période de conservation. En octobre 2015, le Conseil d'administration a décidé de ne plus faire de distinction entre les bénéficiaires. Les actions désignées sous la catégorie « C » sont soumises à une période d'acquisition de deux ans, sans période de conservation.

(1) Regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

Les actions gratuites attribuées sont soumises à des conditions de performance :

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2012 était subordonnée à ce que les objectifs société, tant pour 2012 que pour 2013 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

- L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2013 était subordonnée à ce que les objectifs société, tant pour 2013 que pour 2014 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

- L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2014 était subordonnée à ce que les objectifs société, tant pour 2014 que pour 2015 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

- L'acquisition des actions gratuites attribuées entre janvier et septembre 2015 était subordonnée à ce que les objectifs société pour 2015 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

- L'acquisition des actions gratuites attribuées entre octobre et décembre 2015 est subordonnée à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté la réalisation, au 30 juin 2016, de certains objectifs stratégiques. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

- L'acquisition des actions gratuites attribuées en avril, septembre et décembre 2016 est subordonnée, pour les attributions allouées aux bénéficiaires atteignant une ancienneté de 10 ou de 20 ans, à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté la réalisation de certains objectifs stratégiques et, pour les autres bénéficiaires, l'atteinte, à hauteur de 70% au moins, des objectifs société 2016 pour les attributions d'avril et septembre 2016 et 2017 s'agissant des attributions de décembre 2016. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

- L'acquisition des actions gratuites attribuées en février et septembre 2017 était subordonnée à ce que les objectifs société pour 2017 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

Il est précisé que, s'agissant des attributions antérieures au mois d'octobre 2015, le Conseil avait distingué deux catégories de bénéficiaires en fonction de leur pays de résidence afin de tenir compte de différences de régime fiscal et social. Au 31 décembre 2017, pour 760 660 droits donnant accès à 152 132 actions (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015), la période d'acquisition est fixée à quatre ans, sans période de conservation et pour 233 500 droits donnant accès à 46 700 actions (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015), la période d'acquisition est fixée à trois ans, suivie d'une période de conservation de deux ans.

Le 15 janvier 2018, il a été procédé à l'attribution de 139 200 droits donnant accès à 139 200 actions gratuites soumises à une période d'acquisition de deux ans sans période de conservation, L'acquisition des actions gratuites attribuées entre janvier 2018 est subordonnée à ce que les objectifs société pour 2018 soient réalisés à hauteur de 70% au moins, faute de quoi la moitié des droits seront caducs.

Lors de l'attribution d'actions gratuites au Président Directeur Général il a été attribué au cours du même exercice, des actions gratuites à l'ensemble des salariés du groupe conformément aux dispositions des articles L. 225-186-1 et L. 225-197-6 du Code de commerce.

Pour les informations relatives aux dix salariés non mandataires sociaux principaux attributaires en 2017, le lecteur est invité à se reporter à la section 15.1.9 du Document de Référence.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en février 2017 était subordonnée à ce que les objectifs société pour 2017 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Les objectifs société, qui sont liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

Actions gratuites attribuées 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, durant l'exercice, aux dix salariés de la Société et de ses filiales, ayant reçu le plus grand nombre d'actions gratuites (information globale)	272 000*	Assemblée générale du 13 octobre 2015
Actions gratuites de la Société définitivement acquises, durant l'exercice, par les neuf salariés de la Société et de ses filiales, dont le nombre est le plus élevé (information globale)	186 400**	Assemblée générale du 27 juillet 2012

*Donnant accès à 54 400 actions compte tenu du regroupement par cinq des actions intervenu le 03 décembre 2015.
**Donnant accès à 37 280 actions compte tenu du regroupement par cinq des actions intervenu le 03 décembre 2015.

Le 15 janvier 2018, il a été attribué 139.200 actions gratuites aux salariés du Groupe et à Michele Garufi. Cette attribution est subordonnée à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2018, que les objectifs société pour 2018 ont été atteints pour au moins 70%, faute de quoi la moitié des droits seront caducs. Ces actions sont soumises à une période d'acquisition de deux ans, mais aucune période de conservation n'est applicable. Les objectifs société 2018, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

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. ACTIONNARIAT DE LA SOCIÉTÉ

18.1 Répartition du capital et des droits de vote

Sur la base des déclarations de seuils, notamment statutaires et légaux, reçus par la Société, et sur une base non diluée, son actionnariat est le suivant :

Actionnaires	Au 31 décembre 2017			Au 31 décembre 2016			Au 31 décembre 2015		
	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
Banque Publique d'Investissement (ex Fond Stratégique d'Investissement)	453 134	1,54%	1,54%	790 514	3.16	3.16	790 514	3.46	3.46
New Enterprises Associates	-	-	-	141 187	0.57	0.57	283 094	1.24	1.24
HBM	1 713 313	5,82%	5,82%						
Michele Garufi (PDG de Nicox S.A.)	333 051	0,79%	0,79%	213 051	0.85	0.85	181 051	0.79	0.79
Elizabeth Robinson (Président de Nicox Srl)	74 060	0,25%	0,25%	74 060	0.30	0.30	74 060	00.32	0.32
Auto-détenues	-	-	-	60 987	0.24	0.24	50 903	0.22	0.22
Public	26 985 780	91,60%	91,60%	23 724 744	94.88	94.88	21 490 047	93.97	93.97
Total	**29 459 338**	**100**	**100**	**25 004 543**	**100**	**100**	**22 869 669**	**100**	**100**

La société HBM Healthcare Investments (Cayman) Ltd, est entrée au capital de Nicox à l'occasion du placement privé réalisé par la Société en août 2016. La société HBM Healthcare Investments (Cayman) Ltd, société immatriculée aux îles Cayman dont le siège social est Governers Square, Suite #4-212-2, 23 Limie Tree Bay Avenue, West Bay, Grand Cayman, Iles Caïmans, est une filiale de la société la société HBM Healthcare Investments Ltd, société cotée à la bourse suisse (SIX Swiss Exchange) sous le code ISIN CH0012627250 et le mnémonique HBMN). Lors de cette opération, une quinzaine d'autres investisseurs sont également entrés au capital de la Société et sont comptabilisés dans la ligne «.Public » du tableau ci-dessus.

Aucun autre actionnaires n'a déclaré détenir plus de 2 % du capital ou des droits de vote. A la connaissance de la Société, il n'existe pas de pacte d'actionnaires ou d'action de concert. Il est précisé que la Société, compte tenu de la structure actuelle de son actionnariat, ne prend pas de mesure spécifique pour éviter qu'un contrôle de son capital soit exercé de manière abusive.

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 Document de Référence.

A la date de dépôt du Document de Référence, la Société ne détient plus d'actions propres, son programme de rachat d'actions ayant été interrompu. Par ailleurs, l'exercice intégral de l'ensemble des instruments donnant accès au capital attribués et en circulation ainsi que l'acquisition définitive de l'ensemble des actions gratuites

permettrait l'émission de 1 258 722 actions nouvelles, générant une dilution égale à 4,27 % sur la base du capital existant à ce jour et 4,10 % sur la base du capital pleinement dilué.

Le lecteur est également invité à se reporter à la synthèse des instruments dilutifs figurant à la section 21.1.5 « Synthèse des instruments dilutifs » du Document de Référence.

18.2 Déclarations de franchissement de seuils statutaires et/ou légaux au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2017

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2017, la Société a reçu les déclarations de franchissement de seuil suivantes :

- le 11 avril 2017, la société HBM Healthcare Investments (Cayman) Ltd107 a déclaré avoir franchi en hausse, le 6 avril 2017, les seuils de 5 % du capital et des droits de vote de la Société et détenir ainsi 1 262 652 actions de la Société représentant autant de droits de vote, soit 5,04 % du capital et des droits de vote de la Société.
- le 15 juin 2017, la société HBM Healthcare Investments (Cayman) Ltd[55] a déclaré, à titre de régularisation, avoir franchi en baisse, le 8 juin 2017, les seuils de 5 % du capital et des droits de vote de la Société et détenir ainsi 1 260 000 actions de la Société représentant autant de droits de vote, soit 4,91 % du capital et des droits de vote de la Société.
- le 18 août 2017, la société HBM Healthcare Investments (Cayman) Ltd[55] a déclaré avoir franchi en hausse, le 15 août 2017, les seuils de 5 % du capital et des droits de vote de la Société et détenir 1 560 000 actions de la Société représentant autant de droits de vote, soit 5,35 % du capital et des droits de vote de la Société.

18.3 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.

18.4 Contrôle de la Société

Aucune personne physique ou morale ne détient, conjointement ou séparément, directement ou indirectement, le contrôle de la Société.

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

Les opérations avec des apparentés sont présentés à la note 27 des comptes consolidés figurant à la section 20.3 du Document de Référence.

Le rapport spécial des Commissaires aux comptes sur les conventions et engagements règlementés relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2017 est reproduit ci-après :

Nicox
Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017

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

Nicox
Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017

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

A l'Assemblée Générale de la société Nicox,

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

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

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

Conventions et engagements soumis à l'approbation de l'assemblée générale

En application de l'article L. 225-40 du Code de commerce, nous avons été avisés de la convention ou de l'engagement suivant conclu au cours de l'exercice écoulé qui a fait l'objet de l'autorisation préalable de votre conseil d'administration.

Avec M. Michele Garufi, président-directeur général de votre société

Nature et objet

Votre conseil d'administration lors de sa séance du 8 juin 2017 a décidé qu'en cas de révocation de ses fonctions de président-directeur général, sauf en cas de révocation pour faute grave, M. Michele Garufi pourrait recevoir une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le conseil d'administration de la réalisation, au moment de sa révocation, du critère de performance suivant : qu'au moins un produit approuvé génère, directement ou indirectement, des revenus pour une entité de votre groupe.

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 2017.

Motifs justifiant de l'intérêt de l'engagement pour la société

Les motifs exposés justifiant de l'intérêt de cette convention pour la société sont : cet engagement est dans l'intérêt de la société dans la mesure où il permet d'assurer la rétention d'un dirigeant clé.

Conventions et engagements déjà approuvés par l'assemblée générale

En application de l'article R. 225-30 du Code de commerce, nous avons été informés que l'exécution de la convention ou de l'engagement suivant, déjà approuvé par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

Avec M. Michele Garufi

Nature, objet et modalités

Votre conseil d'administration lors de sa séance du 15 juin 2011 a décidé (renouvelant un précédent engagement selon les mêmes termes du 3 avril 2008) qu'en cas de révocation de ses fonctions de président-directeur général, sauf en cas de révocation pour faute grave, M. Michele Garufi pourrait recevoir une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le conseil d'administration de la réalisation, au moment de sa révocation, d'au moins un des critères de performance suivants :

un accord de collaboration ou de licence en cours ;

un composé en phase active de développement clinique par votre 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.

Cet engagement a été remplacé par l'engagement du 8 juin 2017 présenté ci-dessus.

Nice et Paris-La Défense, le 16 mars 2018

NOVANCES DAVID ET ASSOCIES — ERNST & YOUNG Audit

Jean-Pierre Giraud — Nicolas Pfeuty

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

20.1 Informations financières historiques

Les comptes consolidés 2016 et 2017 sont inclus par référence dans le Document de Référence comme indiqué en page 2 du Document de Référence.

20.2 Informations financières pro-forma

Sans objet.

20.3 Etats financiers consolidés au 31 décembre 2017 et Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

SOMMAIRE DES COMPTES CONSOLIDES

Comptes consolidés des exercices clos les 31 décembre 2017 et 31 décembre 2016
Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés
Etat consolidé du résultat net
Etat consolidé des autres éléments du résultat global
Etat consolidé de la situation financière
Etat consolidé des flux de trésorerie
Etat consolidé de variation des capitaux propres
Notes aux états financiers consolidés

NICOX SA
ÉTAT CONSOLIDE DU RESULTAT NET
AU 31 DÉCEMBRE
EN MILLIERS D'EUROS

	Notes	2017	2016
Chiffre d'affaires des collaborations	**6.2**	**15 080**	**16**
Paiement de redevances à Pfizer	6.3	(12 775)	-
Chiffre d'affaires net		**2 305**	**16**
Frais de recherche et développement	**6.4**	**(9 750)**	**(12 168)**
Frais administratifs	**6.5**	(9 869)	(8 617)
Autres produits	**6.6**	**987**	**770**
Autres charges	6.7	(1 207)	(525)
Résultat opérationnel avant variation de la juste valeur des contreparties éventuelles		**(17 534)**	**(20 525)**
Variation de la juste valeur des contreparties éventuelles	**4.1.**	**(984)**	**12 741**
Résultat opérationnel		**(18 518)**	**(7 784)**
Produits financiers	**6.8.2**	**1 314**	**1 202**
Charges financières	**6.8.2**	(1 908)	(107)
Résultat financier net	**6.8.2**	**(594)**	**1 094**
Résultat avant impôt des activités poursuivies		**(19 112)**	**(6 690)**
(Charge) et produit d'impôt sur le résultat	**7**	10 815	(52)
Résultat après impôt des activités poursuivies		**(8 296)**	**(6 742)**
Résultat des activités abandonnées, net d'impôt	**5**	4 678	(12 293)
Perte nette de la période		**(3 618)**	**(19 035)**
Attribuables aux propriétaires de la Société		(3 618)	(19 035)
Résultat par action	**8.1**	(0,13)	(0,80)
Résultat de base par action des activités poursuivies (en euros)	**8.2**	(0,31)	(0,28)
Résultat de base par action des activités abandonnées (en euros)		0,17	(0,51)

NICOX SA
ÉTAT CONSOLIDE DES AUTRES ELEMENTS DU RESULTAT GLOBAL
AU 31 DÉCEMBRE
EN MILLIERS D'EUROS

	Notes	2017	2016
Résultat net		**(3 618)**	**(19 035)**
Activité à l'étranger - écart de conversion		(7 895)	1 819
Eléments susceptibles d'être reclassés ultérieurement en résultat		**(7 895)**	**1 819**
Gains et pertes actuariels		102	55
Eléments qui ne seront pas reclassés ultérieurement en résultat		**102**	**55**
Autres éléments du résultat global, nets d'impôts, attribuables aux propriétaires de la Société		**(7 792)**	**1 874**
Résultat global, attribuable aux propriétaires de la Société		**(11 411)**	**(17 162)**

NICOX SA
ÉTAT CONSOLIDE DE LA SITUATION FINANCIERE
AU 31 DÉCEMBRE
EN MILLIERS D'EUROS

ACTIFS	Notes	2017	2016
Actifs non courants			
Goodwill	11	24 211	27 546
Immobilisations incorporelles	10	68 155	77 654
Immobilisations corporelles	9	158	204
Autres actifs financiers non courants	14	15 437	12 652
Total actifs non courants		**107 961**	**118 056**
Actifs courants			
Clients		44	104
Subventions publiques à recevoir	12	948	396
Autres actifs courants	13	523	1 164
Charges constatées d'avance		1 381	168
Trésorerie et équivalents de trésorerie	15	41 394	28 859
Total des actifs courants		**44 290**	**30 692**
TOTAL DES ACTIFS		**152 252**	**148 748**
PASSIFS ET CAPITAUX PROPRES			
Capitaux propres			
Capital social	16	29 459	25 005
Prime d'émission		510 942	483 745
Réserve de conversion		3 973	11 868
Actions propres		-	(478)
Déficit cumulé		(416 159)	(415 591)
Total des capitaux propres		**128 215**	**104 549**
Passifs non courants			
Passifs financiers non courants	19	26	30
Passifs financiers non courants liées aux regroupements d'entreprises	4.1	-	923
Impôts différés	21	15 631	29 409
Provisions	18	401	456
Total passifs non courants		**16 059**	**30 819**
Passifs courants			
Passifs financiers courants		24	32
Passifs financiers courants liés aux regroupements d'entreprises	4.1	-	5 234
Dettes fournisseurs		1 929	1 338
Produits différés	20	4 184	4 275
Provisions	18	40	40
Autres passifs courants	22	1 801	2 462
Total passifs courants		**7 978**	**13 380**
TOTAL DES PASSIFS ET CAPITAUX PROPRES		**152 252**	**148 748**

NICOX SA
ETAT CONSOLIDE DES FLUX DE TRESORERIE
AU 31 DÉCEMBRE
EN MILLIERS D'EUROS

	Notes	2017	2 016
FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES OPERATIONNELLES			
Résultat net		**(3 618)**	**(19 035)**
Résultat net des activités abandonnées	*5*	*4 678*	*(12 293)*
Résultat net des activités poursuivies		(8 296)	(6 742)
Rapprochement de la perte nette et de la trésorerie utilisée pour les activités opérationnelles			
Amortissement et dépréciation		171	220
Résultat net de cession			
Charges liées aux paiements en actions	6.8.1	2 791	2 183
Provisions		47	161
Impôts différés	7	(10 850)	
Variation de la juste valeur des contreparties éventuelles		984	(12 741)
Intérêts capitalisés	14	(1 282)	(468)
Différences de change sans effet sur la trésorerie		1 870	(595)
Flux de trésorerie opérationnels avant variation du besoin en fonds de roulement		**(14 565)**	**(17 982)**
(Augmentation) / diminution des créances clients et autres actifs courants		(515)	106
(Augmentation) / Diminution des subventions publiques à recevoir		(552)	331
Augmentation / (Diminution) des dettes fournisseurs et autres passifs courants		3 701	6 510
Variation du besoin en fonds de roulement		**2 634**	**6 947**
Flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles des activités poursuivies		**(11 931)**	**(11 035)**
Flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles des activités abandonnées		(479)	(14 679)
Flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles		**(12 410)**	**(25 714)**
FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES D'INVESTISSEMENT			
Acquisition d'une filiale, nette de trésorerie			
Cession d'une filiale, nette de trésorerie	5.1		8 413
Acquisition d'immobilisations incorporelles		(9)	(116)
Acquisition d'immobilisations corporelles		(77)	(8)
(Acquisition) / Cession d'actifs financiers		146	532
Flux de trésorerie nets liés aux activités d'investissement des activités poursuivies		**60**	**8 821**
Flux de trésorerie nets liés aux activités d'investissement des activités abandonnées			
Flux de trésorerie nets liés aux activités d'investissement		**60**	**8 821**
FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES DE FINANCEMENT			
Levée de fonds	16	24 509	16 761
(Achat) / ventes d'actions propres		634	(20)
Flux de trésorerie nets liés aux activités de financement des activités poursuivies		**25 143**	**16 741**
Flux de trésorerie nets liés aux activités de financement des activités abandonnées			(68)
Flux de trésorerie nets liés aux activités de financement		**25 143**	**16 673**
Augmentation / (Diminution) de trésorerie		**12 793**	**(220)**
Trésorerie et équivalents de trésorerie en début d'exercice	15	**28 859**	**29 070**
Impact des variations de taux de change sur la trésorerie		(258)	9
Trésorerie liée aux activités abandonnées		(479)	(14 747)
Trésorerie liée aux activités poursuivies		13 272	14 527
Trésorerie et équivalents de trésorerie en fin d'exercice	15	**41 394**	**28 859**

NICOX SA
ÉTAT CONSOLIDE DE VARIATION DES CAPITAUX PROPRES
AU 31 DECEMBRE
EN MILLIERS D'EUROS, A L'EXCEPTION DES DONNEES PAR ACTION

	Capital social								
	Actions ordinaires	Montant	Prime d'émission	Actions propres	Réserve de conversion	Réserves	Résultat net	Capital attribuable aux propriétaires de la Société	Total des capitaux propres
Au 1er janvier 2016	**22 869 670**	**22 870**	**469 119**	**(458)**	**10 049**	**(372 310)**	**(27 939)**	**101 332**	**101 332**
Résultat net	-	-					(19 035)	(19 035)	(19 035)
Autres éléments du résultat global	-	-			1 818	55		1 873	1 873
Résultat global de la période	**-**	**-**			**1 818**	**55**	**(19 035)**	**(17 162)**	**(17 162)**
Allocation du résultat de la période précédente	-	-				(27 939)	27 939	0	0
Actions propres	-	-		(20)		(97)		(117)	(117)
Émission d'actions ordinaires	2 134 873	2 135	14 626					16 761	16 761
Rémunération en actions	-	-				3 735		3 735	3 735
Au 31 décembre 2016	**25 004 543**	**25 005**	**483 745**	**(478)**	**11 868**	**(396 555)**	**(19 035)**	**104 549**	**104 549**
Au 1er janvier 2017	**25 004 543**	**25 005**	**483 745**	**(478)**	**11 868**	**(396 555)**	**(19 035)**	**104 549**	**104 549**
Résultat net							(3 618)	(3 618)	(3 618)
Autres éléments du résultat global					(7 895)	102		(7 792)	(7 792)
Résultat global de la période	0	0	0	0	(7 895)	102	(3 618)	(11 411)	(11 411)
Allocation du résultat de la période précédente						(19 035)	19 035	0	0
Actions propres				478		156		634	634
Émission d'actions ordinaires	4 454 794	4 455	27 196					31 651	31 651
Rémunération en actions						2 791		2 791	2 791
Au 31 décembre 2017	29 459 337	29 460	510 942	(0)	3 973	(412 540)	(3 618)	128 215	128 215

1 INFORMATIONS GENERALES

Nicox S.A (« la Société ») est domiciliée en France. Le siège social de la Société est situé 2405 route des Dolines, Drakkar 2, Bât D, 06560 Valbonne. La Société est cotée sur Euronext Paris (COX.PA), a un centre de recherche en Italie et un bureau de développement aux États-Unis.

Le Groupe Nicox est une société internationale spécialisée en ophtalmologie utilisant des solutions innovantes visant au maintien de la vision et à l'amélioration de la santé oculaire. La stratégie du Groupe est de maximiser le potentiel de sa technologie et de ses produits au travers de développements internes et de collaborations avec des sociétés pharmaceutiques de premier plan.

Le portefeuille de Nicox comprend deux produits approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) américaine pour leurs commercialisations aux Etats-Unis : VYZULTA™ et ZERVIATE™. VYZULTA™ solution ophtalmique de latanoprostène bunod, 0,024% est indiqué pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Ce produit développé en partenariat exclusif mondial avec Bausch & Lomb, (une filiale du groupe Valeant), a été approuvé par la FDA américaine le 2 novembre 2017 et lancé par Bausch & Lomb en décembre 2017.

ZERVIATE (solution ophtalmique de cétirizine) 0,24% précédemment nommé AC-170, est indiqué pour le traitement du prurit oculaire (démangeaisons) associé aux conjonctivites allergiques. Ce produit a été approuvé par la FDA américaine le 30 mai 2017 et les droits exclusifs aux Etats-Unis de ZERVIATE ont été licenciés à Eyevance Phamaceutical LLC, société américaine le 20 septembre 2017. Le lancement commercial de ZERVIATE est prévu pour la saison 2018 des allergies automnales à l'issue de la finalisation des activités de fabrication destinées à préparer le lancement commercial.

Outre VYZULTA et ZERVIATE, Nicox a deux programmes au stade de développement : NCX 4251, une nouvelle formulation brevetée de propionate de fluticasone pour les épisodes aigus de la blépharite et NCX 470, un nouvel analogue de la prostaglandine bimatoprost donneur d'oxyde nitrique, pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Ces deux programmes sont en cours de préparation pour des études cliniques de phase 2. Le portefeuille de Nicox comprend également des donneurs d'oxyde nitrique purs de nouvelle génération au stade de recherche et d'autres composées donneurs d'oxyde nitrique novateurs à un stade exploratoire ciblant la réduction de la PIO.

Par ailleurs de 2013 à août 2016, le Groupe disposait d'une activité commerciale directe sur les cinq principaux marchés européens et d'un réseau international de distributeurs pour la commercialisation de lubrifiants oculaires et d'autres produits ophtalmologiques. Cette activité a été cédée à VISUfarma le 9 août 2016.

Tous les montants ont été arrondis au milieu le plus proche, sauf indication contraire.

Les entités qui composent le Groupe au 31 décembre 2017 sont présentées à la note 27.

2. Principes Comptables

2.1 Base de présentation et déclaration de conformité

Les comptes consolidés sont établis conformément au référentiel comptable IFRS (International Financial Reporting Standards) de l'IASB (International Accounting Standards Board), et au référentiel IFRS adopté par l'Union Européenne au 31 décembre 2017. Le référentiel IFRS adopté par l'Union Européenne est disponible à l'adresse suivante : http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias/index_fr.htm. Les chiffres comparatifs sont les chiffres au 31 décembre 2016.

Le Conseil d'administration de la Société a arrêté les états financiers consolidés le 16 mars 2018. Ils seront soumis pour approbation à l'Assemblée générale des actionnaires.

Le Groupe a préparé ses états financiers conformément au principe de continuité d'exploitation et dispose d'une trésorerie suffisante à un horizon de douze mois.

2.2 Nouvelles normes, interprétations et amendements.

Les normes, amendements et interprétations suivants adoptés par l'Union européenne, sont d'application obligatoire au 31 décembre 2017 mais n'ont aucun impact sur les états financiers du Groupe :

- Amendements à IAS 7 « Initiative concernant les informations à fournir » ;
- Amendements à IAS 12 "Impôts sur le résultat" : Comptabilisation d'actifs d'impôt différé au titre de pertes latentes.

2.3 Normes amendements et interprétations émis mais non encore en vigueur

2.3.1 Textes IFRS applicables par anticipation

- IFRS 15 « produits des activités ordinaires tirés de contrats conclus avec des clients » ;

La norme IFRS 15 constitue le cadre de référence permettant de déterminer si des revenus sont à comptabiliser, pour quel montant et quand ils doivent l'être. Elle remplace les dispositions existantes sur la comptabilisation du revenu, notamment IAS 18 « Produits des activités ordinaires », IAS 11 « Contrats de construction » et IFRIC 13 « Programmes de fidélisation de la clientèle ». Cette norme homologuée par l'union européenne est d'application obligatoire à partir du 1er Janvier 2018 et pouvait être appliquée par anticipation au 1er janvier 2017. Le Groupe a fait le choix d'adopter cette norme par anticipation en utilisant la méthode rétrospective modifiée, aucun changement significatif par rapport au traitement comptable en conformité avec IAS 18 *« produits des activités ordinaires »* n'a été identifié.

Les normes, amendements et interprétation suivants ont été homologuées par l'Union européenne.

- IFRS 9 « Instruments financiers » ; L'IASB a publié en juillet 2014 la norme IFRS 9, Instruments Financiers. Cette norme remplace, à compter du 1er janvier 2018, les normes actuellement en vigueur en matière de présentation, de reconnaissance et d'évaluation des instruments financiers (IAS 32 et IAS 39). L'application de cette norme pourra avoir un impact dans la façon dont la société apprécie le risque de crédit relatif au prêt GHO et autres créances financières. Cette appréciation au 31 décembre 2017 ne conduit pas le groupe à identifier un écart par rapport au référentiel appliqué. Nicox n'anticipe pas que l'adoption de cette norme ait un impact matériel sur son état du résultat net, sa situation financière ou ses flux de trésorerie

IFRS 16 « Contrats de location » cette norme aligne la comptabilisation des contrats de location simple sur celle des contrats de location financement (par la comptabilisation au bilan d'une dette au titre des loyers futurs et d'un actif au titre du droit d'utilisation). La mise en œuvre de cette norme entrainera mécaniquement un changement de présentation. La norme est applicable pour les exercices ouverts à compter du 1er janvier 2019. La majorité des contrats de location conclus par Nicox sont des contrats de location simple dans lesquels Nicox est preneur. Les actifs loués sont principalement des immeubles de bureau, des véhicules de tourisme et du matériel informatique. L'analyse des impacts est en cours. A l'exception de la norme IFRS 15 et ses Amendements « Clarification », le Groupe n'a pas appliqué par anticipation ces normes, amendements et interprétations au 31 décembre 2017.

2.3.2 Normes et amendements IFRS publiés mais non encore applicables

Les normes, amendements et interprétations suivants ont été publiés par l'IASB mais n'ont pas encore été endossés par l'Union Européenne au 31 décembre 2017. L'impact potentiel de ses normes sur l'état du résultat net, de la situation financière ou des flux de trésorerie du Groupe est en cours d'évaluation.

- « Améliorations annuelles des IFRS Cycle 2014 – 2016 » ;

- Amendements à IFRS 2 « Classification et évaluation des transactions dont le paiement est fondé sur des actions" ;
- IFRS 14 « Comptes de report réglementaires » ;
- IFRIC 22 « Transactions en monnaie étrangère et contrepartie anticipée ».

3. PRINCIPALES POLITIQUES COMPTABLES

Le Groupe a appliqué les politiques comptables suivantes de manière uniforme à toutes les périodes présentées dans les présents états financiers consolidés.

3.1 Principes de consolidation

3.1.1 Filiales

Une filiale est une entité contrôlée par le Groupe. Le Groupe contrôle une filiale lorsqu'il est exposé, ou qu'il a droit, à des rendements variables en raison de son investissement dans l'entité, et qu'il a la capacité d'influencer ces rendements du fait du pouvoir qu'il détient sur cette entité quant à la détermination des politiques financières et opérationnelles. Les états financiers des filiales sont inclus dans les états financiers consolidés à partir de la date à laquelle le contrôle est obtenu, et ce jusqu'à la date à laquelle le contrôle cesse. Le Groupe contrôle toutes les entités légales incluses dans la consolidation.

3.1.2 Perte de contrôle

Quand le Groupe perd le contrôle d'une filiale, il en décomptabilise les actifs et passifs ainsi que tous les intérêts minoritaires et les autres éléments du résultat étendu / pertes comptables susceptibles d'être reclassés dans les résultats. Toute perte ou tout profit encouru lors de la perte de contrôle sera reconnu dans les résultats. Toute participation conservée dans l'ancienne filiale est évaluée à sa juste valeur à la date de la perte de contrôle.

3.1.3Transactions éliminées lors de la consolidation

Les soldes bilanciels et les transactions, les produits et les charges résultant des transactions intragroupe sont éliminés.

3.2 Regroupements d'entreprises

Tout excédent du coût d'une acquisition (contrepartie transférée) sur la quote-part du Groupe dans la juste valeur nette des actifs et passifs identifiables de l'entreprise acquise donne lieu à la comptabilisation d'un *goodwill*.

En conformité avec l'IAS 36 – *Dépréciation d'actifs*, le *goodwill* est évalué au coût, diminué du cumul des pertes de valeur.

Le *goodwill* fait l'objet au moins une fois par an d'un test de dépréciation pour l'Unité Génératrice de Trésorerie (UGT) du Groupe et chaque fois que des événements ou des circonstances indiquent la possibilité d'une perte de valeur. De tels événements et circonstances supposent des changements significatifs susceptibles d'avoir un impact durable sur la substance de l'investissement d'origine.

Le *goodwill* dérivant de l'acquisition d'entités étrangères est évalué dans la devise fonctionnelle de l'entité acquise et converti en euros en utilisant le taux de change en vigueur à la fin de la période considérée.

3.3 Activités destinées à être cédées et activités abandonnées

Une activité abandonnée est une composante dont l'entité s'est séparée ou qui est classée comme détenue en vue de la vente, et qui :

- représente une ligne d'activité ou une zone géographique principale et distincte ;

- fait partie d'un plan unique et coordonné visant à céder une ligne d'activité principale ou une zone géographique principale et distincte, ou
- est une filiale acquise exclusivement à des fins de revente.

Le classement comme activité destinée à être cédée a lieu à la date de cession ou à une date antérieure lorsque l'activité satisfait aux critères pour être classée comme détenue en vue de la vente.

Lorsqu'une activité est classée en activité destinée à être cédée, l'état du résultat net comparatif est retraité comme si l'activité avait satisfait aux critères d'une activité destinée à être cédée à compter de l'ouverture de la période comparative.

3.4 Participations et actifs représentatifs d'un droit de créance

Les actifs financiers disponibles à la vente comprennent les titres de participation et les actifs représentatifs d'un droit de créance dans les sociétés non consolidées.

Lors de la comptabilisation initiale, les actifs financiers disponibles à la vente sont mesurés à leur juste valeur augmentée des coûts de transaction attribuables à leur acquisition. À chaque arrêté, les titres sont évalués à la juste valeur.

Pour les actions non cotées sur un marché actif et dont la juste valeur ne peut être déterminée de manière fiable, ces actions sont enregistrées au coût d'acquisition et font l'objet d'une dépréciation en cas d'indication objective de perte de valeur.

Les plus-values ou moins-values latentes sur ces actifs financiers disponibles à la vente sont constatées en capitaux propres, sauf en cas de perte avérée auquel cas une dépréciation est constatée en résultat financier.

Les intérêts financiers des actifs représentatifs d'un droit de créance calculés selon la méthode du taux effectif d'intérêt sont crédités sur la ligne « produits financiers » de l'état du résultat net.

3.5 Transactions en monnaie étrangère et conversion en euros

Les états financiers consolidés sont présentés en euros.

3.5.1 Transactions en devise étrangère

Les transactions en devises étrangères sont converties dans les devises fonctionnelles respectives des filiales du Groupe selon le taux de change en vigueur à la date desdites transactions.

Les actifs et passifs libellés en devises étrangères sont convertis dans la devise fonctionnelle selon le taux de change en vigueur à la fin de la période comptable jusqu'au règlement. Les écarts de change lors du paiement sont comptabilisés dans l'état consolidé du résultat net.

3.5.2 Conversion en euros

Les écarts de change résultent de la conversion en euros de l'ensemble des actifs et passifs, et compte de résultat des entités consolidées préparées dans une autre devise.. Les écarts de conversion sont comptabilisés dans la réserve de conversion parmi les autres éléments du résultat global.

Lorsqu'une activité à l'étranger est cédée, en totalité ou partiellement, et qu'il y a perte de contrôle, le montant cumulé des écarts de conversion afférents doit être reclassé dans l'état du résultat net en tant que perte ou profit sur cession. Si le Groupe cède une partie de sa participation dans une filiale tout en conservant le contrôle, une part proportionnelle du montant cumulé des écarts de conversion est réattribuée aux participations ne donnant pas le contrôle.

3.6 Immobilisations corporelles

Une immobilisation corporelle est évaluée au coût diminué du cumul des amortissements et du cumul des pertes de valeur. Lorsque des composants significatifs des immobilisations corporelles ont des durées d'utilité différentes, ils sont comptabilisés en tant qu'immobilisations corporelles distinctes (composants majeurs). Le profit ou la perte sur cession d'immobilisations corporelles est comptabilisé(e) en résultat net. Les coûts directement attribuables à l'acquisition sont capitalisés.

Les dépenses ultérieures sont activées uniquement s'il est probable qu'il y aura des avantages économiques associés à cet élément qui iront au Groupe.

L'amortissement est calculé de manière à répartir intégralement le coût de l'immobilisation corporelle, après déduction de sa valeur résiduelle, selon un mode linéaire sur la durée d'utilité estimée, et est généralement comptabilisé en résultat net. Les actifs loués sont amortis sur la plus courte de la durée du contrat de location et de leur durée d'utilité à moins que le Groupe n'ait une certitude raisonnable qu'il deviendra propriétaire à la fin du contrat de location. Les terrains ne sont pas amortis.

Les amortissements sont calculés linéairement sur la base d'une estimation de la durée d'utilité des immobilisations. Les actifs faisant l'objet d'un contrat de location sont amortis sur la durée la plus courte entre la durée du contrat et la durée d'utilité estimée, sauf si le Groupe a l'assurance raisonnable d'en obtenir la propriété à la fin du contrat de location.

Les durées d'utilité estimées des immobilisations corporelles pour la période en cours et la période comparative sont les suivantes :

Équipement de laboratoire	8 ans
Équipement informatique	3-5 ans
Équipement et agencement de bureau	5-10 ans
Mobilier	9-10 ans

Les modes d'amortissement, les durées d'utilité et les valeurs résiduelles sont revus à chaque date de clôture et ajustés si nécessaire. .

3.7 Immobilisations incorporelles

3.7.1 Recherche et développement

3.7.1.1 Activités de recherche et développement générées en interne

Le Groupe ne capitalise pas les frais de développement générés en interne. En raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et de développement, les six critères d'immobilisation (établis par IAS 38 – *Immobilisations incorporelles*) ne sont pas réputés remplis avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments. Par conséquent, ces frais générés en interne avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, principalement les coûts d'études cliniques, sont généralement comptabilisés directement en dépense lorsqu'ils sont encourus, comme *Frais de recherche et développement*.

Le Groupe sous-traite ses activités de recherche et développement à des partenaires externes. Il reconnaît ces dépenses sur la base d'un pourcentage du travail effectivement réalisé.

3.7.1.2Activités de recherche et développement acquises séparément

Les paiements au titre d'activités de recherche et développement acquises séparément sont capitalisés au poste *Activités de recherches acquises séparément* à condition qu'elles correspondent à la définition d'une immobilisation incorporelle. Les activités de recherche et développement acquises séparément par le Groupe

sont payées au travers de compléments de prix conditionnés et à ce titre, ne sont pas capitalisées car elles ne peuvent être évaluées de façon fiable au moment de l'acquisition.

3.7.2 Immobilisations incorporelles acquises dans le cadre d'un regroupement d'entreprises

Les immobilisations incorporelles acquises dans le cadre d'un regroupement d'entreprises se rapportant aux projets de recherche et développement en cours et aux médicaments actuellement commercialisés et pouvant être évalués de manière fiable sont identifiés séparément du goodwill, évalués à la juste valeur et capitalisés en *Immobilisations incorporelles* conformément à la norme IFRS 3 – *Regroupements d'entreprises* et à IAS 38 – *Immobilisations incorporelles*. Un passif d'impôt différé correspondant est également comptabilisé si une différence temporelle déductible ou imposable existe.

Les projets de recherche et développement en cours, acquis dans le cadre d'un regroupement d'entreprises, sont amortis selon un mode linéaire sur la durée d'utilité estimée, à partir de la date d'obtention de l'autorisation de mise sur le marché sous réserve que le développement de l'actif soit complétement achevé. Dans le cas d'activités de développements additionnelles postérieures à l'autorisation de mise sur le marché et nécessaires à l'achèvement de l'actif, la date de début des amortissements correspond à la date d'achèvement de cet actif.

Les droits des médicaments commercialisés par le Groupe sont amortis selon un mode linéaire sur leur durée d'utilité. Ils sont établis sur la base des prévisions de flux futurs de trésorerie en tenant compte, entre autres facteurs, de la période de protection légale des brevets correspondants. Au 31 décembre 2017, aucun actif acquis dans le cadre d'un regroupement d'entreprise n'est amorti car les actifs ne sont pas achevés.

3.7.3 Autres immobilisations incorporelles

Les autres immobilisations incorporelles qui ont été acquises par le Groupe et ayant une durée d'utilité finie, notamment les brevets, sont comptabilisés à leur coût diminué du cumul des amortissements et du cumul des pertes de valeur.

Les immobilisations incorporelles sont amorties selon un mode linéaire sur leur durée d'utilité estimée. Les durées d'utilité estimées pour la période en cours et la période comparative sont les suivantes :

Logiciels informatiques	3-5 ans
Brevets	Jusqu'à expiration du brevet

Les méthodes d'amortissement et les durées d'utilité sont révisées à chaque date de clôture et ajustées si nécessaire.

3.8 Tests de dépréciation

Des tests de dépréciation sont menés sur les immobilisations incorporelles dès lors que des indices de perte de valeur sont identifiés. Les immobilisations incorporelles en cours, les immobilisations incorporelles non amortissables et le goodwill sont testés au minimum une fois par année, lors du dernier trimestre.

Pour les tests de dépréciation du goodwill, le Groupe a défini une seule UGT relative à ses activités de recherche et de développement pharmaceutique. En effet, à la suite de la réorganisation du Groupe consécutive à la cession de l'activité commerciale européenne, le Groupe s'est recentré sur son activité de recherche et développement de produits internationaux. En conséquence, le Groupe n'a plus qu'un seul segment opérationnel, et qu'une seule UGT compte tenu du caractère global des projets de R&D développés.

La méthodologie retenue consiste principalement à comparer la valeur recouvrable de l'UGT du Groupe aux actifs non courants correspondants (y compris le goodwill).

Le montant recouvrable correspond à la plus élevée des valeurs entre la juste valeur diminuée des coûts de cession et la valeur d'utilité. La valeur d'utilité est déterminée à partir des flux futurs de trésorerie d'exploitation actualisés nécessitant l'utilisation d'hypothèses, d'estimations ou d'appréciations. Les estimations des flux futurs de trésorerie d'exploitation se basent sur un plan stratégique à moyen terme, une extrapolation des flux de trésorerie au-delà du plan stratégique à moyen terme et une valeur terminale.

Des tests de dépréciation complémentaires sont effectués si des circonstances ou événements particuliers indiquent une perte de valeur potentielle. Une analyse de sensibilité des tests de dépréciation figure en note 10.

Les dépréciations relatives au goodwill sont irréversibles.

La valeur des actifs non courants est examinée à chaque date de clôture afin de déterminer s'il existe des indices de perte de 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.

3.9 Actifs financiers

Les actifs financiers correspondent au 31 décembre 2017 (i) aux actions et obligations portant intérêt, reçues en rémunération d'une partie des actifs cédés le 9 août 2016 à VISUfarma augmentée d'un complément de prix versé le 7 septembre 2017, le tout pour la somme de € 15 400 000 intérêts inclus, (ii) à des dépôts et cautionnements versés dans le cadre de l'exécution de contrats de location pour € 37 000. La politique comptable du Groupe en matière de valorisation des actifs financiers relatifs à VISUfarma est décrite à la note 25.5

3.10 Trésorerie et équivalents de trésorerie

Les dépôts liquides et à court terme figurants dans l'état de la situation financière regroupent les disponibilités en banque et en caisse, ainsi que les dépôts à court terme assortis d'une échéance inférieure à trois mois, qui sont soumis à un risque de changement de valeur insignifiant.

3.11 Subventions publiques à recevoir

Le *Crédit d'Impôt Recherche* (CIR) est accordé aux entreprises par les autorités fiscales françaises dans le but de les encourager à mener des recherches techniques et scientifiques. Les entreprises qui sont en mesure de démontrer qu'elles encourent des dépenses de recherche répondant aux critères du CIR bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de leur impôt sur le revenu de l'exercice au cours duquel les dépenses ont été engagées, et pendant les trois exercices suivants. Si les impôts dus ne suffisent pas à couvrir le montant total du crédit d'impôt à la fin de la période de trois ans, la différence est remboursée au Groupe en liquidités par les autorités fiscales françaises. Le Groupe répond également à certains critères qui le font entrer dans la catégorie des petites et moyennes entreprises, ce qui lui permet de demander un paiement immédiat du CIR. Les dépenses prises en compte dans le calcul du CIR ne comprennent que les dépenses consacrées à la recherche.

Le Groupe a conclu que le CIR répondait à la définition d'une subvention publique selon la définition visée par IAS 20 – *Comptabilisation des subventions publiques et informations à fournir sur l'aide publique*, et le comptabilise en tant qu'autre produit au sein du résultat opérationnel de l'état du résultat net.

3.12 Créances clients

Les créances clients sont reconnues initialement à leur juste valeur, sur la base de la méthode du taux d'intérêt effectif. 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 l'échéance de paiement est inférieure à 1 an.

3.13 Rémunération en actions

Le Groupe octroie à ses salariés, y compris ses dirigeants, une rémunération qui est fondée sur des actions (options sur actions et actions gratuites). Certains non-salariés (membres du Conseil d'administration) qui entrent dans la définition donnée par la norme IFRS 2 – *Paiement fondé sur des actions* de la catégorie « employés et assimilés » reçoivent également une rémunération réglée en instruments de capitaux propres (bons de souscription d'actions) en contrepartie des services qu'ils rendent au Groupe.

L'ensemble des attributions actives à ce jour ont été soumises à des conditions de performance rendant l'attribution définitive incertaine tant que les critères de performance ne sont pas remplis. De ce fait, l'évaluation à la juste valeur des services reçus est révisée à chaque clôture jusqu'à l'attribution définitive des paiements en actions. Pour les options de souscription d'actions, les résultats des évaluations sont calculés avec la formule de Black et Scholes. La volatilité à long terme attendue a été déterminée sur la base de la moyenne des historiques de volatilité de la Société. Du fait des anticipations du Groupe, aucun versement de dividende n'est prévu pour les prochaines années. Les bons de souscription d'actions attribués aux membres du Conseil d'administration font l'objet d'une évaluation à la juste valeur à la date d'attribution selon la formule de Black et Scholes.

Le coût des transactions réglées en instruments de capitaux propres est comptabilisé en charge en contrepartie d'une augmentation des capitaux propres, sur la période d'acquisition des droits. 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 seront finalement acquises. L'estimation de la charge est révisée 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 quitte le Groupe en l'absence de décision contraire adoptée par le Conseil d'administration, il n'acquiert pas les droits lui permettant de disposer des instruments de capitaux propres qui lui ont été octroyés et, en conséquence, aucune charge n'est constatée. 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.

3.14 Rachat et remise en circulation d'actions ordinaires (actions propres)

Si le Groupe rachète ses propres instruments de capitaux propres, le montant de la contrepartie payée y compris les coûts directement attribuables est comptabilisé en diminution des capitaux propres. Les actions rachetées sont classées en tant qu'actions propres dans la réserve pour actions propres. Lorsque les actions propres sont vendues ou remises en circulation, le montant reçu est comptabilisé en augmentation des capitaux propres, et le solde positif ou négatif de la transaction est présenté en réserves.

3.15 Provisions et contrepartie conditionnelle dans le cadre d'un regroupement d'entreprises

Une provision est comptabilisée quand le Groupe a une obligation juridique ou implicite à l'égard d'un tiers résultant d'un événement passé, quand il est probable que le règlement de cette obligation nécessite une sortie de ressources financières sans contrepartie à recevoir au moins équivalente et qu'une estimation fiable du montant des coûts découlant de l'obligation peut être effectuée. Le montant de la provision est la meilleure estimation de la dépense nécessaire à l'extinction de l'obligation à la date de clôture. Afin de déterminer le montant actualisé de l'obligation, le taux d'actualisation est un taux avant impôt en vigueur sur le marché qui reflète la valeur temps de l'argent ainsi que les risques inhérents à l'obligation. L'augmentation de la provision due à l'écoulement du temps est enregistrée en charges d'intérêts.

A l'exception des passifs potentiels liés aux regroupements d'entreprises ainsi qu'aux acquisitions d'actifs, les passifs potentiels ne sont pas comptabilisés mais sont présentés dans les notes des états financiers, sauf si la probabilité d'une sortie de ressources est très faible.

Une contrepartie éventuelle est enregistrée dans les capitaux propres si le paiement de la contrepartie est réglé par un nombre fixe d'instruments de capitaux propres; dans les autres cas, elle est inscrite en passifs financiers liés à un regroupement d'entreprises. Une contrepartie éventuelle liée à un regroupement d'entreprises est comptabilisée à sa juste valeur à la date d'acquisition indépendamment de la probabilité de paiement. Si la contrepartie éventuelle est initialement comptabilisée comme passif financier, les ajustements postérieurs de passifs sont enregistrés dans l'état consolidé du résultat net sur la ligne « Variation de la juste valeur des contreparties éventuelles ».

3.16 Engagements 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 concerné. Les engagements du Groupe sont inscrits au passif du bilan. Les éventuels écarts actuariels sont comptabilisés en autres éléments du résultat global au cours de l'exercice.

3.17 Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires du Groupe provient de concessions de licences correspondant à des candidats médicaments ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché.
Les redevances reçues en rémunération de ventes sur des produits licenciée à des partenaires sont comptabilisées en Chiffre d'affaires dès lors que les ventes sont réalisées. Le groupe reconnait le chiffre d'affaire issu de ces licences de propriété intellectuelle en conformité d'IFRS 15 notamment les paragraphes B52 et suivants.
Pour ce faire, le groupe identifie si la licence concédée correspond à un droit d'accès ou à un droit d'usage, ce qui permet de déterminer la méthode de reconnaissance des différents paiements d'étapes prévus au contrat.
Le chiffre d'affaires issu de paiements d'étape basés sur des objectifs de niveaux de ventes d'un produit ou sur des royalties basées sur les ventes est reconnu lorsque les objectifs de niveaux de ventes ou les ventes sur lesquelles portent les royalties sont réalisés dans le cadre de licence et ce en application du paragraphe B63.
Le chiffre d'affaires issu de contrepartie variable n'est comptabilisé que dans la seule mesure où il est hautement probable que la levée ultérieure de l'incertitude relative à la contrepartie variable ne donnera pas lieu à un ajustement à la baisse important du montant cumulatif du chiffre d'affaires comptabilisé.

3.18 Contrats de location

Les contrats de location qui transfèrent au Groupe la quasi-totalité des risques et des avantages inhérents à la propriété de l'actif loué sont classés comme des contrats de location-financement. À ce titre, ils sont comptabilisés comme tels à l'actif du bilan dès la date de prise d'effet du contrat ; une dette financière est comptabilisée en contrepartie. 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 la dette 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 charge financière.

Les contrats de location qui ne transfèrent pas la quasi-totalité des risques et des avantages inhérents à la propriété de l'actif loué au Groupe sont classés comme des contrats de location simple. Les sommes versées au titre des loyers sont enregistrées dans l'état du résultat net sur une base linéaire jusqu'à échéance du contrat de location.

3.19 Impôt sur le résultat

L'impôt sur le résultat comprend l'impôt exigible et les impôts différés. Il est comptabilisé en résultat net sauf s'il se rattache à un regroupement d'entreprises ou à des éléments qui sont comptabilisés directement en capitaux propres ou en autres éléments du résultat global.

L'impôt exigible inclut le montant estimé de l'impôt dû (ou à recevoir) au titre du résultat imposable d'un exercice ou tout ajustement du montant de l'impôt exigible au titre des exercices précédents. Il est calculé sur la base des taux d'impôts adoptés ou en passe de l'être à la date de clôture.

Les actifs et passifs d'impôts exigibles sont compensés si certains critères sont satisfaits.

Les impôts différés sont calculés sur la base des différences temporelles qui existent entre la valeur comptable et la valeur fiscale des actifs et passifs. Les éléments suivants ne donnent pas lieu à la constatation d'impôt différé :

- Différences temporelles liées à la comptabilisation initiale d'un actif ou d'un passif dans une transaction qui n'est pas un regroupement d'entreprises et qui n'affecte ni le résultat comptable ni le résultat fiscal ;

- Différences temporelles liées à des participations dans des filiales, entreprises associées et partenariats dans la mesure où le Groupe est capable de contrôler la date du reversement des différences temporelles et qu'il est probable que ces différences ne s'inverseront pas dans un avenir prévisible.

Les passifs d'impôt différé sont comptabilisés sur toutes les différences temporelles entre la valeur comptable et la valeur fiscale des actifs et passifs acquis lors d'un regroupement d'entreprises.

Des actifs d'impôt différé sont comptabilisés au titre des pertes fiscales, les déficits fiscaux non utilisés, les crédits d'impôt non utilisés et les différences temporelles déductibles dans la mesure où il est probable que de futurs produits imposables contre lesquels ces actifs pourront être utilisés soient disponibles pour le Groupe. Les actifs d'impôt différé sont révisés à chaque date de clôture et sont annulés dans la mesure où il devient improbable qu'un bénéfice imposable suffisant sera disponible.

Les actifs d'impôt différé non comptabilisés sont réévalués à chaque date de clôture et sont comptabilisés s'il s'avère probable que le Groupe disposera de bénéfices imposables futurs suffisants contre lesquels ils pourront être utilisés.

L'impôt différé est évalué aux taux d'imposition dont l'application est attendue sur les différences temporelles lorsqu'elles sont reprises, sur la base des taux d'impôt qui ont été adoptés ou quasi adoptés à la date de clôture.

L'évaluation des impôts différés doit refléter les conséquences fiscales qui résulteraient de la façon dont le Groupe s'attend, à la date de clôture, à recouvrer ou à régler la valeur comptable de ses actifs et passifs.

Les actifs et passifs d'impôt différés sont compensés sous réserve de satisfaire certains critères.

Les impacts directs et indirects de la réforme fiscale aux Etats-Unis, seront affinés et confirmés sur la base des clarifications et instructions complémentaires du législateur américain, cf note 21.

3.20 Événements postérieurs à la clôture

Les états financiers consolidés sont ajustés pour refléter des événements ultérieurs altérant les montants relatifs aux situations existantes à la date de clôture. Les ajustements ont lieu jusqu'à la date d'arrêté des comptes par le Conseil d'administration. Les autres événements postérieurs à la date de clôture ne donnant pas lieu à des ajustements sont présentés dans la note 28.

4. ESTIMATIONS ET JUGEMENTS COMPTABLES DETERMINANTS

La préparation des états financiers consolidés nécessite, de la part de la direction du Groupe, d'exercer son jugement, d'effectuer des estimations et de faire des hypothèses qui ont un impact sur l'application des méthodes comptables et sur les montants comptabilisés dans les états financiers.

Les estimations et les hypothèses sous-jacentes sont réexaminées de manière continue. Les révisions de ces estimations sont comptabilisées de façon prospective. Les informations sur l'utilisation des estimations, des hypothèses et des jugements dans le cadre de l'application des politiques comptables qui ont l'impact le plus significatif sur les montants reconnus dans les états financiers consolidés sont indiquées ci-dessous.

4.1 Dettes financières relatives aux regroupements d'entreprises

Dans le cadre de l'acquisition de la société Nicox Ophthalmics Inc (précédemment Aciex Therapeutics Inc.), le Groupe était engagé à payer des compléments de prix potentiels payables en actions Nicox selon les termes suivants (les montants étant présentés en valeur nominale) :

- Approbation par la FDA (Food and Drug Administration américaine) de la demande d'homologation pour le produit ZERVIATE™ après le 1er décembre 2016 et au plus tard avant le 1er décembre 2017 pour un montant maximum de 10 millions de dollars (Bons de catégorie A). Conformément au contrat, la société avait le droit de déduire jusqu'à 3.2 millions de dollars sur la base des couts encourus pour la finalisation des études cliniques.
  Cet engagement a été payé en date du 8 juin 2017, la condition ayant été remplie le 30 mai 2017, date à laquelle le produit a été approuvé par la FDA.

  Au titre de ce paiement, le Groupe a émis en Juin 2017, 597 897 actions valorisées à une juste valeur de 7 142 000. Au 31 décembre 2016, le Groupe avait enregistré dans les états financiers consolidés, sur la ligne *passifs financiers courants liés aux regroupements* une dette financière de € 5 234 000.
  Une charge complémentaire de € 1 908 000 a donc été comptabilisée en *variation de la juste valeur des contreparties éventuelles* dans les états financiers consolidés au 31 décembre 2017.
  Cet impact s'explique par la variation du cours de l'action du Groupe, la variation du cours de change euro-dollars depuis le 31 décembre 2016, l'effet temps, et le pourcentage de succès d'enregistrement du produit qui avait été estimé par le Groupe aux fins de la valorisation de la provision au 31 décembre 2016.

- Approbation par la FDA de tout autre produit issu de la technologie développée par Nicox Ophthalmics Inc., autre que le produit ZERVIATE™, au plus tard le 1er juillet 2021 : montant maximum de 10 millions de dollars (Bons de catégorie B).
  Cette condition est associée au produit NCX 4251 en cours de développement. Au 31 décembre 2016, le Groupe avait évalué le montant de la provision au titre de cet engagement à un montant de € 923 000. Au 31 décembre 2017, la provision a été annulée concomitamment à la révision du plan de développement de ce produit, le Groupe considérant désormais la probabilité d'atteindre la condition avant le 30 juin 2021 comme nul. La reprise de provision a généré en 2017 un produit de € 923 000 enregistré en *variation de la juste valeur des contreparties éventuelles* dans les états financiers consolidés au 31 décembre 2017.

- Approbation par la FDA de tout autre produit issu de la technologie développée par Nicox Ophthalmics Inc., autre que le produit ZERVIATE™, et tout autre produit ayant déjà donné lieu au versement d'un complément de prix de 10 millions de dollars comme décrit ci-dessus : le montant maximum relatif à cette condition s'élève à 10 millions de dollars et la date d'approbation est fixée au plus tard au 1er juillet 2021(Bons de catégorie C).
  Cette condition est rattachée au produit NCX 4280, licencié à la société américaine ORA Inc. Elle n'a fait l'objet d'aucune valorisation dans les comptes, le Groupe jugeant improbable la réalisation de la condition avant la date butoir du 1er juillet 2021.

Au 31 décembre 2017, les engagements hors bilan au titre des compléments de prix payables en actions aux anciens actionnaires de Aciex (désormais Nicox Ophtalmics Inc.) se présentent comme suit[1] :

	Total des engagements		Provision reconnue au bilan	Engagement hors bilan à moins d'un an	Engagement hors bilan de un à cinq ans**
	En K USD	En K EUR	En K EUR	En K EUR	En K EUR
Bons catégorie B*	10 000	8 338	-	-	8 338
Bons catégorie C*	10 000	8 338	-	-	8 338
Total	**20 000**	**16 676**	**-**	**-**	**16 676**

** Le Groupe considère comme improbable la réalisation de la condition pour le paiement de cette tranche.*
*** Montant nominal à payer en actions*

4.2 Juste valeur des instruments financiers

Au 31 décembre 2017, les instruments financiers détenus par le Groupe incluent :

- La participation minoritaire de 15.07% du Groupe dans la société Iris TopCo. Cette participation a été classée comme « Actif financier disponible à la vente » et comptabilisée dans l'état consolidé de la situation financière au poste d'*Actifs financiers non courants.* (voir note 14). Cette participation est la résultante du transfert des opérations commerciales de Nicox en 2016. Initialement de 13.5% valorisée à € 60 000, celle-ci a été augmenté de 1.57%, conformément à l'exécution en septembre 2017 de l'amendement des dispositions de l'accord relatif au transfert des opérations commerciales européennes et internationales de Nicox à VISUfarma B.V. Selon les termes de l'accord amendé, VISUfarma B.V. et Nicox sont convenus de modifier les conditions relatives au paiement d'étape potentiel de 5 millions d'euros sous forme d'actions et d'obligations portant intérêt. Désormais, Nicox pourrait recevoir un paiement d'étape pouvant atteindre 3.35 millions d'euros sous forme d'action et d'obligations portant intérêt si certains objectifs commerciaux sont atteints par VISUfarma B.V.. En vertu de cet amendement, Nicox a reçu un montant additionnel de 8 250 actions valorisées à € 1 chacune. Le produit complémentaire a été comptabilisé en *Résultat net des activités abandonnées* dans l'état consolidé du résultat net au 31 décembre 2017. A cette date, les titres détenus sur la société Iris TopCo s'élèvent à 68 250 €.

- Le prêt sous forme d'obligations d'une valeur nominale initiale de € 11 940 000 portant intérêt de 10% augmenté d'un paiement additionnel de même nature de € 1 641 750 versé en septembre 2017 comme décrit ci-dessus. Ce prêt a été classé dans la catégorie des actifs financiers dans la catégorie des « Titres et prêts » et comptabilisé dans l'état consolidé de la situation financière au poste d'Autres actifs financiers non courants. (voir note 14). Au 31 décembre 2017 le prêt intérêt inclus s'élève à € 15 331 000. les intérêts attachés à ces obligations seront payés par émission d'obligations supplémentaires. Ce prêt fait l'objet de diligences afin d'en évaluer périodiquement les risques de non recouvrement (cf note 25.5).

- Les comptes à terme d'un montant de € 15 006 000 ont été classés comme « Placements détenus jusqu'à l'échéance » et comptabilisés dans l'état consolidé de la situation financière au poste de *Trésorerie et équivalents de trésorerie* (voir note 15).

En application d'IFRS 13 et IFRS 7, les évaluations à la juste valeur de ces instruments financiers doivent être classées selon une hiérarchie fondée sur les données utilisées pour évaluer la juste valeur de l'instrument qui comporte les niveaux suivants :

- niveau 1 : utilisation de cours de marchés actifs pour le même instrument (sans modification ni reconditionnement) ;

[1] Montants en euros basés sur le cours de change Euro/Dollars au 31 décembre 2017

- niveau 2 : utilisation de cours de marchés actifs pour des actifs ou passifs semblables ou de technique de valorisation dont toutes les données importantes sont fondées sur des informations de marché observables ;
- niveau 3 : utilisation de techniques de valorisation dont les données importantes ne sont pas toutes fondées sur des informations de marché observables.

Nature de l'instrument financier	Principe de valorisation	Niveau de la juste valeur
Actif financier disponible à la vente (titres de participation)	Juste valeur	3
Prêt et créance (obligations)	Coût amorti	n/a
Comptes à terme à taux et capitaux garantis	Coût amorti	n/a
Passif lié à des regroupements d'entreprises (compléments de prix)	Juste valeur	3

4.3 Engagements divers dans le cadre de l'accord avec VISUfarma B.V.

Dans le contexte de « la cession des activités commerciales », le Groupe avait contractualisé un certain nombre d'engagements, notamment de dépenses futures, de frais à reverser ou de produits à recevoir en fonction de la survenance d'événements futurs. Les 6 septembre et 31 octobre 2017 respectivement, Nicox et VISUfarma B.V. sont convenus que Nicox ne serait plus responsable de la réalisation, du développement et de l'approbation réglementaire de NCX4240 et AZASITE en Europe. Aucun paiement n'est dû et ne sera dû dans le futur au bénéfice d'aucune des parties en ce qui concerne les produits NCX4240 et AZSITE à l'exception d'un passif éventuel dont Nicox reste redevable envers VISUfarma B.V. au titre de NCX4240 d'un montant maximum de € 2 650 000. Cette somme sera déduite de toute plus-value résultant de la cession ou de la cotation de la société IrisTopco Le Groupe n'est pas en mesure d'estimer la probabilité de sortie de ressource de cet engagement et à ce titre ne l'a pas valorisé au 31 décembre 2017. En conséquence des décisions et accords ci-dessus décrits, le Groupe a enregistré un produit de € 3 507 000 surla ligne « *Résultat net des activités abandonnées* » de l'état consolidé du résultat net au 31 décembre 2017. Par ailleurs, dans le cadre de l'accord signé le 6 septembre, Nicox a versé à VISUfarma B.V. une somme en numéraire de € 479 000. Cette somme a été enregistrée sur la ligne « *Résultat net des activités abandonnées* » de l'état consolidé du résultat net.

4.4 Engagements dans le cadre de l'accord avec Eyevance phamaceutical LLC

Le 20 septembre 2017, le Groupe a signé un accord de licence avec Eyevance pour la commercialisation de ZERVIATE™ aux Etats-Unis.

Conformément aux termes de l'accord, Eyevance a effectué un paiement initial de 6 millions de dollars à Nicox qui pourrait recevoir jusqu'à 42,5 millions de dollars additionnels sous condition de l'atteinte de futures étapes, dont 5 millions sous forme de paiements d'étapes liés à des objectifs de court terme relatifs à la fabrication du produit ZERVIATE™ gérée par Nicox.

Le paiement par Eyevance des 37,5 millions de dollars restants est lié à la réalisation d'objectifs de vente prédéfinis, dont 30 millions de dollars subordonnés à des ventes annuelles de 100 millions de dollars et au-delà. Nicox recevra également des redevances de 8 à 15%, fonction des futures ventes nettes de ZERVIATE™.

Nicox apporte un soutien à Eyevance dans les activités de fabrication liées à la préparation du lancement et est également responsable, à ses frais, de la finalisation des activités d'augmentation d'échelle requises pour la fabrication des unités commerciales et des unités échantillon nécessaires au lancement. Les 6 millions de dollars payés par Eyevance ont été intégralement reconnus en produits constatés d'avance au moment du paiement et sont reversés sur la ligne *frais de recherche et développement* de l'état consolidé du résultat net au fur et à mesure de la réalisation des coûts supportés par Nicox pour finaliser les activités décrites ci-dessus.

Au 31 décembre 2017, le solde en produits constatés d'avance relatif à ce contrat s'élève à € 4 184 000.

Le Groupe a considéré n'avoir qu'une seule obligation de performance au titre de la licence accordée et des activités de fabrication restant à réaliser. De plus, Eyevance pharmaceutical LLC ne pouvant se prévaloir de l'usage et du bénéfice de la licence accordée avant la finalisation des activités de fabrication, le Groupe a conclu

que le paiement reçu devait être différé et reconnu à mesure que les coûts relatifs aux activités de fabrication seront engagés.

Le Groupe n'a reconnu à la juste valeur aucun paiement d'étape futur à recevoir au titre de ce contrat dans ces comptes au 31 décembre 2017 conformément à IFRS 15, compte tenu des incertitudes inhérentes à l'atteinte des objectifs.

5. PRINCIPAUX ELEMENTS RELATIFS AUX ACTIVITES ABANDONNEES

Le Groupe a vendu l'intégralité de son secteur opérationnel « Activités commerciales » à une société crée par le fond d'investissements privé GHO Capital. Cette décision fait suite à une réorientation stratégique du Groupe consistant à recentrer ses activités sur ses domaines de compétences clés, à savoir les activités de recherche et développement. Le Groupe se consacre désormais au développement de produits ophtalmiques à destination du marché américain. La réalisation de la vente a eu lieu le 9 août 2016, date à laquelle le Groupe a cédé le contrôle sur les actifs concernés. Dans ce contexte, le Groupe a appliqué IFRS 5 au 31 décembre 2016 et a exercé son jugement en ce qui concerne les points ci-dessous, en fonction des informations dont il disposait au 31 décembre 2016.

5.1 Résultat des activités abandonnées en 2016

	Pour la période du 1er janvier au 09 aout 2016
Produits	10 856
Charges	(16 959)
Résultat des activités opérationnelles avant impôt	**(6 103)**
Charge d'impôt sur le résultat	(85)
Résultat des activités opérationnelles après impôt	**(6 188)**
Résultat global de cession des activités destinées à être cédées *(1)*	(6 105)
Résultat des activités destinées à être cédées, net d'impôt	**(12 293)**

(1) La perte liée à la cession des activités destinées à être cédées est calculé comme suit :

	En milliers d'euros
Contrepartie reçue en numéraire	9 417
Juste valeur des actions reçues	60
Obligations reçues	11 940
Autres frais payés par le vendeur	129
Prix de vente total	**21 546**
Valeur comptable nette des actifs cédés	(16 122)
Abandon de créance intragroupe	(6 298)
Revenu différé*	(5 231)
Résultat global de cession des activités destinées à être cédées	**(6 105)**

* contrepartie en numéraire reçue pour le développement futur et les coûts administratifs à fournir par Nicox au nom de VISUfarma B.V. (voir note 4.3)

5.2 Résultat des activités abandonnées en 2017

	Exercice 2017
Produit exceptionnel résultant de modification de conditions de paiement d'étape*	1 650
Produit exceptionnel résultant d'autres dispositions amendées**	3 507
Charges exceptionnelles résultant d'autres dispositions amendées**	(479)
Résultat des activités opérationnelles avant impôt	**4 678**

*voir note 4.2
**voir note 4.3

Le Groupe a considéré que les éléments présentés ci-avant constituent conformément à IFRS 5 des ajustements réalisés au cours de l'exercice 2017 de montants présentés précédemment en activités abandonnées, et qui sont directement liés à la sortie d'une activité abandonnée au cours de l'exercice précédent, devant donc être classés séparément en activités abandonnées.

Notes annexes au compte de résultat

6. PRODUITS ET CHARGES

6.1 Information sectorielle

Suite à la cession des activités commerciales, et conformément à la définition des secteurs établie selon les principes comptables de la norme IFRS 8 – *Secteurs opérationnels*, le découpage sectoriel ne comprend plus qu'un seul secteur depuis 2016, qui reflète la structure opérationnelle et managériale du Groupe désormais focalisée sur une activité de recherche et développement pharmaceutique. En 2017 et 2016, tous les actifs incorporels et goodwill sont logés aux Etats-Unis et les actifs financiers non courants sont logés en Europe.

6.2 Chiffre d'affaires des collaborations

	Au 31 décembre	
	2017	2016
	En milliers d'euros	
Paiement d'étape et redevance de concession de licence	15 080	16
Total du chiffre d'affaires des collaborations	**15 080**	**16**

Le chiffre d'affaires reconnu au cours de l'exercice provient exclusivement de l'accord de licence conclu avec le partenaire Baush & Lomb pour le produit VYZULTA™. Celui-ci est constitué d'un paiement d'étape conditionné à l'approbation de VYZULTA™ reconnu conformément à IFRS 15, et des premières redevances sur vente suite au lancement commercial du produit aux Etats-Unis à la fin de l'année 2017.

Comme indiqué en note 2.3.1, l'adoption par anticipation d'IFR15 n'a pas eu d'impact sur la reconnaissance du chiffre d'affaires 2017 tel qu'il aurait dû être traité si la norme ISA18 avait continué à être appliquée. En effet, le Groupe a considéré que le paiement d'étape relatif à l'approbation du candidat médicament ne devait pas être comptabilisé au 1er janvier 2017 dans la mesure où, à cette date, il n'était pas hautement probable que la levée ultérieure de l'incertitude relative à la contrepartie variable ne donnerait pas lieu à un ajustement à la baisse important du chiffre d'affaires comptabilisé. L'incertitude résidant dans l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché du candidat médicament.

6.3 Paiements de redevances à PFIZER

Le paiement de redevances à PFIZER est dépendant du chiffre d'affaires reconnu avec Bausch & Lomb en 2017. Ces versements rémunèrent le rachat des droits du latanoprostene bunod auprès de Pfizer en 2009 sous forme d'un pourcentage des redevances sur ventes versées par Bausch & Lomb et d'une partie du paiement d'étape reçu au moment de l'approbation du produit par la FDA.

6.4 Frais de recherche et développement

Au 31 décembre 2017 et 2016, les coûts de recherche et de développement s'élèvent respectivement à € 9 750 000 et € 12 168 000 € et sont décomposés par nature et par projets dans le tableau ci-dessous :

Le tableau ci-dessous détaille les coûts de recherche et développement par nature et par produits :

	Au 31 décembre	
	2017	2016
	En milliers d'euros	
Dépenses internes	2 795	2 093
Dépenses externes	6 804	9 893
*ZERVIATE (AC170) **	*292*	*6 860*
NCX4251	*1 823*	*348*
NCX470	*3 155*	*1 561*
Autres frais non alloués par projets	*1 534*	*1 124*
Autres dépenses	151	182
Total des frais de R&D	9 750	12 168

** Inclus la reprise du produit constaté d'avance d'EYEVANCE Pharmaceuticals LLC cf note 20*

6.5 Frais administratifs

Les frais généraux et administratifs en 2017 et 2016 s'élèvent respectivement à € 9 869 000 et € 8 617 000. Les frais généraux et administratifs incluent notamment les dépenses de personnel administratif et financier, les rétributions des mandataires sociaux, les dépenses de communication et de développement d'affaires. Les frais généraux et administratifs incluent également en 2017 et 2016 respectivement € 2 205 000et € 1 714 000 de valorisation de stock-options, actions gratuites et bon de souscription d'actions attribués à des salariés et des administrateurs du Groupe.

6.6 Autres produits

Les autres produits en 2017 et 2016 s'élèvent respectivement à € 987 000 et € 770 000 et se décomposent comme suit :

	Au 31 décembre	
	2017	2016
	En milliers d'euros	
Crédit d'impôt Recherche	556	383
Gains latents sur actifs et passifs en devise	295	66
Divers	136	321
Total	**987**	**770**

6.7 Autres charges

	Au 31 décembre	
	2017	2016
	En milliers d'euros	
Rappel contribution URSSAF 2013 à 2015		(130)
Accord transactionnel		(200)
Perte de change latente	(746)	(91)
Reprise provision pour avoir à recevoir	(163)	
Reprise produits à recevoir devenus sans objet	(129)	
Autres	(169)	(104)
Total	**(1 207)**	**(525)**

6.8 Charges par nature

Les *charges par nature* suivantes sont réparties dans les rubriques appropriées de l'état du résultat net par destination :

6.8.1 Frais de personnel

	Au 31 décembre	
	2017	2016
	En milliers d'euros	
Charges salariales	(3 121)	(4 349)
Charges sociales	(946)	(1 762)
Retraites	(41)	(55)
Charges liées aux paiements en actions	(2 791)	(2 183)
Cotisations versées au titre de la prévoyance retraite	(163)	(202)
Total des frais de personnel	**(7 062)**	**(8 551)**

6.8.2 Résultat financier

	Au 31 décembre	
	2017	2016
	En milliers d'euros	
Gain de change	-	675
Autres produits (1)	1 314	527
Total des produits financiers	**1 314**	**1 202**
Intérêts financiers versés au titre des contrats de location-financement	(3)	-
Perte de change	(1 891)	-
Autres charges	(15)	(107)
Total des charges financières	**(1 908)**	**(107)**
Résultat financier	**(594)**	**1 095**

(1) Principalement composés des intérêts capitalisés sur les obligations émises par VISUfarma B.V. (cf note 4.2)

7. IMPOT SUR LE RESULTAT

	Au 31 décembre	
	2017	2016
	En milliers d'euros	
(Charge) produit d'impôt exigible	(35)	(56)
(Charge) produit d'impôts différés *	10 850	-
Autres	-	4
Total (charge) produit d'impôt	**10 815**	**(52)**

** cf note 21*

La charge d'impôt de l'exercice 2016 relative aux activités poursuivies exclut la charge d'impôt relative aux activités abandonnées d'un montant de € 85 000 et la charge d'impôt relative au résultat de cession des activités abandonnées qui est nulle. Ces deux éléments sont inclus dans le poste « résultat des activités abandonnées, net d'impôt » (voir note 5).

7.1 Rapprochement entre le taux d'impôt effectif et le taux d'impôt applicable

	Au 31 décembre	
	2017	2016
	En milliers d'euros	
Résultat avant impôt des activités poursuivies	**(19 112)**	**(6 690)**
Taux d'impôt applicable à la Société	34,43%	34,43%
Impôt (déficit reportable) théorique applicable	**6 580**	**2 303**
Impact fiscal :		
Des différences permanentes	496	6 809
Des paiements en action	**(961)**	**(1 286)**
Des déficits fiscaux pour lesquels aucun impôt différé n'a été comptabilisé	(6 181)	(7 874)
Des changements de taux sur les bases d'impôts différés	**10 850**	-
Des autres différences	31	(4)
(Charge) / produit d'impôt effectif	**10 815**	**(52)**
Taux d'impôt effectif	-56,59%	0,78%

8. RESULTAT PAR ACTION

8.1 Résultat de base par action

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat net de la période attribuable aux porteurs d'actions ordinaires par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de l'exercice.

	Au 31 décembre	
	2017	**2016**
	En milliers d'euros (à l'exception des données par action)	
Perte de l'exercice attribuable aux porteurs d'actions ordinaires	(3 618)	(19 035)
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation	26 954 493	23 937 520
Résultat de base par action	**(0,13)**	**(0,80)**

8.2 Résultat de base par action des activités poursuivies

	Au 31 décembre	
	2017	2016
	en milliers d'euros (à l'exception des données par action)	
Perte pour l'exercice attribuable aux actionnaires de la Société dérivant des activités poursuivies	(8 296)	(6 742)
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation	26 954 493	23 937 520
Résultat de base par action	**(0,31)**	**(0,28)**

Le résultat dilué par action est calculé en divisant le résultat net de la période attribuable aux porteurs d'actions ordinaires par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation ajusté des effets de toutes les actions ordinaires potentielles dilutives. Au 31 décembre 2017 et 2016, les actions ordinaires potentielles dérivant de l'exercice des bons de souscription d'actions, des options et des actions gratuites n'ont pas d'effet dilutif. Par conséquent, aucun résultat dilué par action n'est calculé.

Notes annexes à l'état de la situation financière

9. IMMOBILISATIONS CORPORELLES

9.1 Décomposition par nature

	Au 31 décembre	
	2017	2016
	En milliers d'euros	
Équipement de laboratoire	1 200	1 228
Équipement informatique	470	454
Matériel de transport	208	183
Mobilier	242	241
Agencement et installations	234	217
Valeur brute	**2 353**	**2 323**
Équipement de laboratoire	(1 184)	(1 218)
Équipement informatique	(437)	(409)
Matériel de transport	(158)	(121)
Mobilier	(232)	(229)
Agencement et installations	(184)	(142)
Amortissement cumulé	**(2 195)**	**(2 119)**
Valeur nette des immobilisations corporelles	**158**	**204**

9.2 Variation de l'exercice

	Valeur brute	Amortissements et dépréciations	Valeur nette
		En milliers d'euros	
Valeur au 31 décembre 2015	**3 346**	**(2 480)**	**866**
Acquisitions	8	(137)	(129)
Cessions ou mises au rebut	-	-	-
Effet de la variation des taux de change	-	-	-
Reprises	-	-	-
Cessions résultant des activités abandonnées	(1 031)	498	(533)
Valeur au 31 décembre 2016	**2 323**	**(2 119)**	**204**
Acquisitions	77	(122)	(44)
Cessions ou mises au rebut	**(45)**	45	**(0)**
Effet de la variation des taux de change	(2)	1	(1)
Reprises	-	-	-
Valeur au 31 décembre 2017	**2 353**	**(2 195)**	**158**

La valeur brute des immobilisations corporelles détenues en vertu de contrats retraités en location-financement au 31 décembre 2017 est de € 208 000 (€ 183 000 en 2016) pour une valeur nette de € 50 000 (€ 62 000 en 2016).

Les dotations aux amortissements des immobilisations corporelles sont ventilées dans l'état du résultat net de la façon suivante :

	Au 31 décembre	
	2017	2016
	En milliers d'euros	
Frais de recherche et développement	(12)	(13)
Frais administratifs et commerciaux	(110)	(124)
Total des dotations aux amortissements	**(122)**	**(137)**

10. IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

10.1 Décomposition par nature

	Au 31 décembre	
	2017	2016
	En milliers d'euros	
Brevets, droits, licences	70 124	79 608
Logiciels	354	419
Activités de recherche et développement acquises séparément	50	50
Valeur brute	**70 528**	**80 077**
Brevets, droits, licences	(2 000)	(2 088)
Logiciels	(338)	(310)
Activités de recherche et développement acquises séparément	(35)	(25)
Amortissement cumulé	**(2 373)**	**(2 423)**
Valeur nette des immobilisations incorporelles	**68 155**	**77 654**

Au 31 décembre 2017, la valeur brute des immobilisations incorporelles relatives à de la propriété intellectuelle (R&D) s'élève à 70.1 m€ et se décompose de la façon suivante (i) ZERVIATE pour 40,6 m€ équivalents à 48.7 m$; (ii) et à NCX4251 pour 27,5 m€ équivalents à 33 m$. Le solde de 2.0 m€ concerne Nitromed dont la valeur est intégralement dépréciée. La propriété intellectuelle associée à ZERVIATE et NXC4251 est considérée comme étant en cours de R&D et n'est donc pas amortie. Lorsque les activités de développements de ces deux produits seront achevées, elle sera amortie sur la valeur d'utilité estimée que sera déterminée en premier lieu sur la base de la durée de vie du brevet.
La valeur brute des immobilisations incorporelles à durée de vie indéfinie est nulle (2016: € 0).

10.2 Variation de l'exercice

	Valeur brute	Amortissements et dépréciations	Valeur nette
		En milliers d'euros	
Valeur au 31 décembre 2015	**98 371**	**(6 230)**	**92 141**
Acquisitions	116	(83)	33
Cessions ou mises au rebut	-	-	-
Effet de la variation des taux de change	2 467	-	2 467
Reprises	3	358	361
Cessions résultant des activités abandonnées	(20 880)	3 532	(17 348)
Valeur au 31 décembre 2016	**80 077**	**(2 423)**	**77 654**
Acquisitions	9	(49)	(40)
Cessions ou mises au rebut	(170)	100	(70)
Effet de la variation des taux de change	(9 389)	-	(9 389)
Reprises	-	-	-
Valeur au 31 décembre 2017	**70 528**	**(2 373)**	**68 155**

Les dotations aux amortissements des immobilisations incorporelles sont ventilées dans l'état du résultat net de la façon suivante :

	Au 31 décembre	
	2017	2016
	En milliers d'euros	
Frais de recherche et développement	(10)	(10)
Frais administratifs et commerciaux	(29)	(73)
Autres charges	(11)	-
Total dotations aux amortissements	**(49)**	**(83)**

11. GOODWILL

Le *goodwill* au 31 décembre 2017 correspond désormais exclusivement au *goodwill* du Groupe (les UGT des anciennes filiales italiennes et françaises ayant été décomptabilisées lors la cession des activités commerciales européennes à VISUfarma B.V. le 9 août 2016, voir notes 3.2.1 et 5).

	Valeur brute	Amortissements et dépréciations	Valeur nette
		En milliers d'euros	
Valeur au 31 décembre 2015	**32 245**		**32 245**
Effet de la variation des taux de change	875		875
Cession résultant des activités abandonnées	(5 574)		(5 574)
Valeur au 31 décembre 2016	**27 546**	**-**	**27 546**
Effet de la variation des taux de change	(3 335)	-	(3 335)
Valeur au 31 décembre 2017	**24 211**	**-**	**24 211**

11.1 Test de dépréciation des goodwill

La valeur nette comptable du goodwill et des immobilisations incorporelles se présente comme suit :

	Au 31 décembre 2017		
	Base pour dépréciation	Dépréciations	Valeur nette
		En milliers d'euros	
Goodwill	24 211	-	24 211
Immobilisations incorporelles	68 155	-	68 155
Total	**92 366**	**-**	**92 366**

Une comparaison entre la valeur d'utilité et la valeur nette au bilan est effectuée et fait l'objet d'analyses de sensibilité en fonction des principaux paramètres incluant :

- l'évolution du taux d'actualisation ;
- l'évolution du pourcentage de succès des projets en cours de développement ;
- l'évolution du chiffre d'affaires attendu sur les différents projets du groupe.

Aucune dépréciation de l'écart d'acquisition testé ne serait à constater en cas d'évolution raisonnablement possible des hypothèses utilisées en 2017.

A ce titre, les dégradations suivantes ne conduiraient pas le groupe à reconnaitre de dépréciation de l'écart d'acquisition constaté au bilan :

- une augmentation du taux d'actualisation de + 10 points au-delà du taux de base utilisé ;
- une détérioration des pourcentages de succès des projets en cours de développement de – 20 points en deçà des taux de base utilisés, ou ;
- une détérioration du chiffre d'affaires attendu sur les différents projets du groupe de – 20 points en deçà des taux de base utilisés.

Aucune dépréciation n'a été constatée sur l'écart d'acquisition au titre des exercices 2017 et 2016.

12.SUBVENTIONS PUBLIQUES À RECEVOIR

	Au 1 er Janvier 2016	Reconnues sur la période	Remboursées sur la période	Au 31 décembre 2016
Crédit d'Impôt Recherche	727	383	727	383
Autres subventions publiques	13	13	13	13
Total	**741**	**396**	**740**	**396**

	Au 1 er Janvier 2017	Reconnues sur la période	Remboursées sur la période	Au 31 décembre 2017
Crédit d'Impôt Recherche	383	556	0	939
Autres subventions publiques	13	9	13	9
Total	**396**	**565**	**13**	**948**

Les subventions publiques accordées au Groupe relatives aux frais de recherche et développement encourus dans le cadre des programmes de recherche sont comptabilisées dans les *Subventions publiques à recevoir* pour la période à laquelle les dépenses relatives à la subvention ont été encourues, sous réserve d'une certitude raisonnable que le Groupe remplisse les conditions liées à la subvention et que cette dernière sera reçue.

13. AUTRES ACTIFS COURANTS

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

	Au 31 décembre	
	2017	**2016**
	En milliers d'euros	
Créances fiscales	444	456
Autres créances	78	708
Total	**523**	**1 164**

14. AUTRES ACTIFS FINANCIERS NON COURANTS

	Au 31 décembre	
	2017	**2016**
	En milliers d'euros	
Dépôts et garanties	38	184
Titres et prêts *	15 399	12 468
Total des actifs financiers non courants	**15 437**	**12 652**

*Cf note 4.2

15. TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE

	Au 31 décembre	
	2017	2016
	En milliers d'euros	
Liquidités	26 380	827
Equivalents de trésorerie	15 014	28 032
Total trésorerie et équivalents de trésorerie	**41 394**	**28 859**

16. CAPITAL EMIS ET RESERVES

Au 31 décembre 2017, le capital social du Groupe est composé de 29 459 338 actions ordinaires de valeur nominale de € 1, entièrement libérées.

	Capital	Prime d'émission	Nombre d'actions	Valeur nominale
	En milliers d'euros			
Au 1er janvier 2016	**22 870**	**469 119**	**22 869 670**	**1**
Emission d'actions ordinaires	2 135	14 626	2 134 873	1
Au 31 décembre 2016	**25 005**	**483 745**	**25 004 543**	**1**
Emission d'actions ordinaires	4 455	27 197	4 454 795	1
Au 31 décembre 2017	**29 460**	**510 942**	**29 459 338**	**1**

Les 60 987 actions propres détenues au 31 décembre 2016 ont toutes été cédées au cours du 1er semestre 2017 pour un montant de € 634 000, générant un produit de cession de € 156 000 enregistré dans les capitaux propres.

Options pouvant avoir un effet potentiellement dilutif

16.1 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 17.1).

Au cours de l'exercice, aucune option de souscription d'actions n'a été exercée ; aucune option de souscription d'actions n'a été distribuée et 12 500 options donnant droit à 2 500 actions ont été annulées. Le nombre total des options de souscription d'actions en circulation attribuées par le Conseil d'administration à divers salariés et mandataires sociaux du Groupe s'élève à 955 700 options de souscription d'actions donnant droit de souscrire 191 140 actions.

16.2 Bons de souscription d'actions

Le Conseil d'administration a émis, à plusieurs reprises, au bénéfice de certains administrateurs et consultants, des bons de souscription d'actions autorisés par l'Assemblée générale des actionnaires (voir note 17.2).

Les variations survenues au cours de l'exercice sont décrites comme suit :

Bons de souscription d'actions en circulation au 1er janvier 2017	440 000
Attribués au cours de l'exercice	144 000
Annulées ou devenues caduques pendant l'exercice	100 000
Bons de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2017	484 000

16.3 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 17.3).

Les variations survenues au cours de la période sont décrites comme suit :

	Droits	Nombre d'actions à émettre
Actions gratuites en circulation au 31 décembre 2016	**2 964 400**	**717 480**
Attribuées au cours de la période	107 400	107 400
Annulées au cours de la période *	(36 400)	(12 400)
Livrées au cours de la période	(1 784 490)	(356 898)
Actions gratuites en circulation au 31 décembre 2017	**1 250 910**	**455 582**

* *Dont 30 000 actions gratuites attribuées avant le regroupement d'actions du 3 décembre 2015 entrainant l'annulation de 6 000 actions à émettre, et 6 400 actions gratuites attribuées après le regroupement d'actions entrainant l'annulation de 6 400 actions à émettre.*

17. PAIEMENT EN ACTIONS

Les objectifs du Groupe sont fixés chaque année par le Conseil d'administration. La réalisation de ces objectifs est un des critères à partir desquels est calculée une partie de la rémunération variable de certains salariés. Par ailleurs, les salariés du Groupe et les administrateurs bénéficient d'instruments de rémunération sous la forme de paiements en actions (options de souscription d'actions, actions gratuites et bons de souscription d'actions). L'attribution définitive de ces paiements en actions est soumise à des conditions de performance consistant en l'atteinte, à hauteur d'au moins 70%, des objectifs annuels du Groupe tels que fixés par le Conseil d'administration pour l'année civile concernée. Dans le cas où ces conditions de performance ne seraient pas atteintes, la moitié des droits attribués au titre de 2016 (soit 50 % + 1 option) seront définitivement annulés, l'autre moitié des droits restants en vigueur pour ce qui est des options de souscription d'actions et des actions gratuites. Le 15 décembre 2017, le Conseil d'administration de Nicox a évalué la performance des objectifs du Groupe à 80%.

Le Groupe a procédé à une attribution exceptionnelle de bons de souscriptions d'actions et d'actions gratuites autorisées en Juin 2015 dépendant de certains objectifs stratégiques non divulgués. L'attribution de ces bons de souscriptions d'actions et d'actions gratuites était soumise à des conditions de performance qui ont été évaluées comme intégralement atteintes par le Conseil d'administration de Nicox le 21 septembre 2016.

17.1 Options de souscription ou d'achat d'actions

Le 3 juin 2015, l'Assemblée Générale des actionnaires a approuvé un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du Groupe et a autorisé le Conseil d'administration à octroyer des options donnant droit de souscrire un nombre maximum de 600 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015), existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces options sera soumise, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction ou mandataire social, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des options. Les options attribuées sous cette autorisation doivent 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. En date du 31 décembre 2016, aucune option de souscription d'actions n'a été attribuée en vertu de ce plan.

Le 30 mai 2017, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, 600,000 options de souscription ou d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil

d'administration au moment de l'attribution des droits. Il n'a pas été attribué d'options au cours de l'exercice 2017.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2017, les options en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Options en circulation au 31 décembre 2017

Date du Conseil d'Administration	Options attribuées	Nombre d'actions tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015	Point de départ de l'exercice des options	Date d'expiration	Prix de souscription par option en euros	Prix de souscription par option en euros tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015	Nombre d'options annulées ou expirées	Nombre d'options annulées ou expirées tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015	Options en circulation	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options(1) en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 17 juin 2009 :											
22/03/2012	360 600	72 120	22/03/2015	22/03/2018	2,25	11,25	227 600	47 480	133 000	133 000	26 600
02/04/2012	100 000	20 000	02/04/2015	02/04/2018	2,91	14,55	100 000	20 000			
Sous total	**460 600**	**92 120**					**327 600**	**67 480**	**133 000**	**133 000**	**26 600**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 27 juillet 2012 :											
13/09/2012	104 720	20 944	13/09/2016	13/09/2018	2,62	13,1	104 720	20 384			
24/10/2012	60 000	12 000	24/10/2016	24/10/2018	2,52	12,6	60 000	12 000			
19/12/2012	35 000	7 000	19/12/2016	19/12/2018	2,31	11,55	-	0	35 000	35 000	7 000
19/02/2013	148 200	29 640	20/02/2017	20/02/2019	3,36	16,8	100 600	18 720	47 600	47 600	9 520
09/04/2013	30 000	6 000	09/04/2017	09/04/2019	3,01	15,05	30 000	6 000			
20/08/2013	110 200	22 040	20/08/2017	20/08/2019	2,48	12,4	75 000	15 000	35 200	35 200	7 040
11/11/2013	235 600	47 120	11/11/2017	11/11/2019	2,56	12,8	183 200	36 640	52 400	52 400	10 480
06/03/2014	440 917	88 183	06/03/2018	06/03/2020	2,6	13	153 517	30 703	287 400	287 400	57 480
22/05/2014	132 104	26 421	22/05/2018	22/05/2020	2,35	11,75	9 004	1 801	123 100	123 100	24 620
30/07/2014	54 003	10 801	30/07/2018	30/07/2020	2,15	10,75	12 003	2 401	42 000	42 000	8 400
Sous total	**1 350 744**	**270 149**					**728 044**	**143 649**	**622 700**	**622 700**	**124 540**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 octobre 2014 :											
30/01/2015	200 000	40 000	30/01/2019	30/01/2021	1,87	9,35			200 000	200 000	40 000
Sous total	**200 000**	**40 000**							**200 000**	**200 000**	**40 000**
Total	**2 011 344**						**1 055 644**	**211 129**	**955 700**	**955 700**	**191 140**

(1) Regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015

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

	Au 31 décembre 2017		
	Nombre d'options [1]	Nombre d'actions	Moyenne pondérée des prix d'exercice des actions correspondantes aux options (en euros)
Options en circulation en début de période	968 200	193 640	11,87
Attribuées pendant la période	-		
Annulées	(12 500)	(2 500)	14,77
En circulation à la fin de la période	955 700	191 140	11,83

(1) En tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

La durée de vie contractuelle résiduelle moyenne pondérée pour les options en circulation est de 2 ans et 2 mois au 31 décembre 2017 (2016 : 2 ans et 5 mois).

Conformément à la norme IFRS 2, les options de souscription d'action ont fait l'objet d'une valorisation. L'impact de la valorisation des options de souscription d'actions sur le résultat du Groupe s'élève à € (78 000) au 31 décembre 2017 (2016 : € (424 000)).

17.2 Bons de souscription d'actions

Le 27 juillet 2012, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 20 000 par émission à titre gratuit de 100 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un maximum de 20 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015) au bénéfice de cinq membres du Conseil d'administration. Ces bons devaient être émis dans un délai maximum d'un an à compter de la date de l'assemblée et exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons est soumis à des conditions de performance consistant en la réalisation, à hauteur de 70 % au moins, et sur une période d'au moins deux années civiles, des objectifs annuels de la Société tels que fixés par le Conseil d'administration.

Le 22 octobre 2014, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 28 000 par émission à titre gratuit de 140 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un maximum de 28 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015) au bénéfice de cinq membres du Conseil d'administration. Ces bons doivent être émis dans un délai maximum d'un an à compter de la date de l'assemblée et exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons est soumis à des conditions de performance consistant en la réalisation, à hauteur de 70 % au moins sur une période d'une année civile, des objectifs annuels de la Société tels que fixés par le Conseil d'administration.

Le 3 juin 2015, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 40 000 par émission à titre gratuit de 200 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un maximum de 40 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015) au bénéfice de cinq membres du Conseil d'administration. Ces bons devront être émis dans un délai maximum d'un an à compter de la date de l'assemblée et exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons est soumis à des conditions de performance qui seront fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits.

Le 30 mai 2017, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 144 000 par émission à titre gratuit de 144 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un droit à un maximum de 144 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice de six membres du Conseil d'administration. Ces bons ont été émis par le Conseil d'administration le 8 juin 2017 et

devront exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en décembre 2017.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2017, les bons de souscription d'actions (BSA) en circulation :

	Plan n°4	Plan n°5	Plan n°6	Plan n°7
Date d'assemblée	Juillet 2012	Octobre 2014	Juin 2015	Mai 2017
Date du Conseil d'administration	13 septembre 2012	30 octobre 2014	13 octobre 2015	8 juin 2017
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	20 000[1]	28 000[1]	40 000[1]	144 000
Point de départ d'exercice des bons	(2)	(3)	(4)	(5)
Date d'expiration	12 septembre 2017	29 octobre 2019	12 octobre 2020	7 juin 2022
Prix de souscription d'une action sur exercice d'un bon (€)	2,66[1]	2,19[1]	1,73[1]	11,88
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	(2)	(3)	(4)	(5)
Nombre d'actions souscrites au 31 décembre 2017	-	-	-	-
Nombre cumulé de bons de souscription d'actions annulées ou caduques	100 000	-	-	-
Bons de souscription d'actions restants en fin d'exercice	-	140 000	200 000	144 000

(1) Les chiffres correspondant à un nombre d'actions tiennent compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015. Le nombre de bons de souscription d'action correspond au nombre de droits attribués par le Conseil d'administration, de sorte que 5 bons de souscription d'actions seront requis pour souscrire une action nouvelle.

(2) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2013, que les objectifs société 2012 et 2013 aient été atteints pour au moins 70%, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(3) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté que les objectifs société pour 2014 aient été atteints pour au moins 70%, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(4) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation, à fin juin 2016, de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(5) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

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

Conformément à la norme IFRS 2, les bons de souscription d'actions ont fait l'objet d'une valorisation, les bénéficiaires de ces bons de souscription d'actions entrant dans la catégorie « employés et assimilés » telle que définie par la norme.

L'impact de la valorisation des bons de souscription d'actions sur le résultat du Groupe s'élève à € (618 000) au 31 décembre 2017 (2016 : € (117 000)).

	Au 31 décembre 2017		
	Nombre d'options	Nombre d'actions	Moyenne pondérée des prix d'exercice des actions correspondantes aux options (en euros)
Bons de souscription d'actions en circulation en début de période	440 000	88 000	10,44
Attribuées pendant la période	144 000	144 000	11,88
Annulées ou caduques pendant la période	(100 000)	(20 000)	13,3
En circulation à la fin de la période	484 000	212 000	10,28
Exerçables à la fin de la période	484 000	212 000	10,28

17.3 Actions gratuites

Le 13 octobre 2015, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 600 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015) existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. L'acquisition des actions gratuites attribuées en vertu du plan autorisé le 13 octobre 2015 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation, de certains objectifs stratégiques non divulgués. En septembre 2016, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs stratégiques non divulgués avaient été intégralement remplis.

Le 30 mai 2017, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 600,000 actions ordinaires existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. L'acquisition des actions gratuites attribuées en vertu du plan autorisé le 30 Mai 2017 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Group à hauteur au moins de 70% de réalisation. En Décembre 2017, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient étés remplis à hauteur de 80%.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2017, les actions gratuites en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Actions gratuites en circulation en 31 décembre 2017

Date du Conseil d'Administration	Catégorie	Actions attribuées	Date d'acquisition des actions	Nombre d'actions annulées ou expirées	Actions acquises	Total à émettre	Total à émettre en tenant compte du regroupement d'action intervenu le 3 décembre 2015 (2)
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 27 juillet 2012 :							
18 09 2012	A	212 180	18 09 2015	105 480	106 700		
13/09/2012	**B**	**245 970**	**13/09/2016**	**38 300**	**207 670**		
19 02 2013	A	207 500	19 02 2016	60 800	146 700		
19/02/2013	**B**	**212 400**	**19/02/2017**	**5 400**	**207 000**		
06 03 2014	A	201 690	06 03 2017	76 520	125 170		
06/03/2014	**B**	**302 720**	**06/03/2018**	**56 780**	**0**	**245 940**	**49 188**
22 05 2014	A	2 520	22 05 2017		2 520		
22/05/2014	**B**	**38 520**	**22/05/2018**	**3 600**	**0**	**34 920**	**6 984**
30 07 2014	B	21 600	30 07 2018	4 800	0	16 800	3 360
Sous-total		**1 444 900**		**351 680**	**795 560**	**297 660**	**59 532**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 octobre 2014 :							
30 01 2015	A	285 502	30 01 2019	52 002		233 500	46 700
30/01/2015	**B**	**626 504**	**30/01/2019**	**168 504**		**458 000**	**91 600**
08 05 2015	B	5 000	08 05 2019			5 000	1 000
Sous-total		**917 006**		**220 506**		**696 500**	**139 300**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 13 octobre 2015 :							
15 10 2015	C	1 486 000	15 10 2017	36 000	1 450 000		
14/04/2016	**C**	**35 000**	**14/04/2018**	**8 700**		**26 300**	**26 300**
21 09 2016	C	125 850	21 09 2018	2 400		123 450	123 450
06/12/2016	**C**	**3 600**	**06/12/2018**			**3 600**	**3 600**
06 02 2017	C	102 600	06 02 2019	4 000		98 600	98 600
Sous-total		**1 753 050**		**51 100**	**1 450 000**	**251 950**	**251 950**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 30 mai 2017							
07 09 2017	C	4 800	07 09 2019	0		4 800	4 800
Sous-total		**4 800**				**4 800**	**4 800**
Total		**4 119 756**		**623 286**	**2 245 560**	**1 250 910**	**455 582**

S'agissant des attributions antérieures au mois d'octobre 2015, le Conseil d'administration avait distingué deux catégories de bénéficiaires en fonction de leur pays de résidence afin de tenir compte de différences de régime fiscal et social. Les actions désignées sous la catégorie « A » sont soumises à une période d'acquisition fixée à trois ans, suivie d'une période de conservation de deux ans. Les actions désignées sous la catégorie « B » sont soumises à une période d'acquisition fixée à quatre ans, sans période de conservation. En octobre 2015, le Conseil d'administration a décidé de ne plus faire de distinction entre les bénéficiaires. Les actions désignées sous la catégorie « C » sont soumises à une période d'acquisition de deux ans, sans période de conservation.

(2) Regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

L'impact de la valorisation des actions gratuites sur le résultat du Groupe s'élève à € (2 095 000) au 31 décembre 2017 (2016 : € (3 195 000)).

18. PROVISIONS COURANTES ET NON COURANTES

	Au 1er janvier 2016	Dotation	Profits et pertes actuariels	Montant utilisé au cours de l'exercice	Variation de périmètre	Au 31 décembre 2016
			En milliers d'euros			
Engagements de retraite *	492	90	(55)	-	(70)	456
Autres provisions	125	40	0	(67)	(58)	40
Total des provisions	**617**	**130**	**(55)**	**(67)**	**(128)**	**496**
Provisions non courantes	*617*	*90*	*(55)*	*(67)*	*(128)*	*456*
Provisions courantes	*0*	*40*	*0*	*0*	*0*	*40*

* Voir ci-dessous

	Au 1er janvier 2017	Dotation	Profits et pertes actuariels	Montant utilisé au cours de l'exercice	Variation de périmètre	Au 31 décembre 2017
			En milliers d'euros			
Engagements de retraite *	456	-	(102)	41	-	395
Autres provisions	40	6	-	-	-	46
Total des provisions	**496**	**6**	**(102)**	**41**	**0**	**441**
Provisions non courantes	*456*	*6*	*(102)*	*41*	*0*	*401*
Provisions courantes	*40*	*0*	*0*	*0*	*0*	*40*

* Voir ci-dessous

Engagements de retraite

Le Groupe dispose d'un régime de retraite à prestations définies non financé qui couvre tous les salariés de Nicox SA. Ce régime relève des dispositions de la convention collective en vigueur dans la Société et prévoit que tout salarié disposant d'au moins cinq années d'ancienneté bénéficie, lors de son départ à la retraite, d'une indemnité égale à trois dixièmes de mois par année à compter de la date de son entrée dans la société, à hauteur de neuf mois de salaire au maximum.

L'impact sur le résultat au titre du régime de retraite s'élève à € 61 000 au 31 décembre 2017 (2016 : € (35 000)). La valeur actualisée de l'obligation au 31 décembre 2017 s'élève à € 395 000 (2016 : € 456 000).

Les principales hypothèses actuarielles utilisées aux fins de l'évaluation de l'obligation au titre des prestations définies sont les suivantes :

	Au 31 décembre	
	2017	2016
Taux des cotisations de sécurité sociale	45,20%	46 %
Augmentations de salaires	2,5%	2,5 %
Taux d'actualisation [(1)]	1,5%	1,31 %
Conditions de départ à la retraite	volontaire	volontaire
Âge de la retraite	Cadres : 65 ans Non cadres : 63 ans	Entre 60 et 67 ans

(1) Le taux retenu dans le cadre de cette évaluation correspond au taux IBOXX Corporates AA.

Le tableau ci-dessous présente la réconciliation du solde d'ouverture et du solde de clôture des engagements nets des régimes à prestations définies et ses composants :

	En milliers d'euros
Au 1er janvier 2016	**492**
Coûts des services rendus au cours de la période	80
Frais financiers	9
Gains et pertes actuariels	(55)
Variation de périmètre résultant des activités abandonnées	(70)
Au 31 décembre 2016	**456**
Coûts des services rendus au cours de la période	35
Frais financiers	6
Gains et pertes actuariels	(102)
Au 31 décembre 2017	**394**

* Voir notes 3.16 et 5

19. PASSIFS FINANCIERS NON COURANTS ET COURANTS

Cette rubrique regroupe les contrats de location-financement du groupe dont les montants ne sont pas significatifs au regard du groupe.

20. PRODUITS DIFFERES

Les Produits différés s'élèvent à € 4 184 000 au 31 décembre 2017 (2016 : € 4 275 000) et correspondent exclusivement en 2017 aux produits différés reçus d'EYEVANCE Pharmaceutical LLC (cf note 4.4).

En 2016, les produits différés concernaient exclusivement les produits différés versés par VISUfarma B.V. à Nicox à l'occasion du transfert des activités commerciales européennes. Ces produits étaient destinés à couvrir les charges futures de développement des produits Azasite et NCX4240, développements opérés par le Groupe pour le compte de VISUfarma B.V. Ces produits différés étaient également destinés à couvrir pour partie les coûts relatifs à des prestations de supports administratifs fournies par le Groupe à VISUfarma B.V. Ils ont été intégralement annulés en 2017 sur la ligne « *Résultat net des activités abandonnées* ».

21. PASSIFS D'IMPOTS DIFFERES

Au 31 décembre 2017, les passifs d'impôts différés s'élèvent à € 15 631 000 (2016 : € 29 409 000). Ces derniers correspondent aux impôts différés calculés sur la base des ajustements de valeur réalisés dans le cadre de l'exercice d'allocation du prix d'acquisition Nicox Ophthalmics Inc. La variation observée sur ces passifs d'impôts différés est la résultante de (i) l'écart de conversion pour un montant de € 2 927 000 et de (ii) la réduction du taux d'impôt fédéral américain de 35% à 21% suite à la réforme fiscale américaine adoptée par le sénat le 2 décembre 2017. La réduction du taux fédéral américain a généré un produit d'impôt de $ 12 253 000 équivalent à € 10 850 000 en 2017.
Il n'y a pas d'actifs d'impôts différés reconnus au bilan au 31 décembre 2017 et 2016.

Le Groupe dispose de déficits à hauteur de € 454 423 000 au 31 décembre 2017 (2016 : € 442 860 000 dont € 440 362 000 au titre des déficits fiscaux générés en France et € 14 061 000 au titre des déficits fiscaux de la filiale américaine. Aucun actif d'impôts différés relatif à ces déficits n'a été constaté dans la mesure où le Groupe n'est à ce jour pas assuré de récupérer le crédit d'impôt correspondant à court terme.

22. AUTRES PASSIFS COURANTS

	Au 31 décembre	
	2017	2016
	En milliers d'euros	
TVA à payer	308	446
Provisions relatives aux frais de personnel	1 255	1 747
Autres	238	269
Total autres passifs courants	**1 801**	**2 462**

23. ENGAGEMENTS HORS BILAN

Le Groupe bénéficie d'un certain nombre d'engagements de ses partenaires sur le paiement éventuel de redevances conditionnelles à la réalisation d'événements futurs. Les accords les plus significatifs sont décrits dans les paragraphes ci-dessous :

23.1 Accords de licence

23.1.1 Bausch + Lomb (Valeant)

En mars 2010, le Groupe a signé un accord de licence avec Bausch + Lomb (société du groupe Valeant), leader de la santé oculaire, lui allouant les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation de LATANAPROSTENE BUNOD (solution ophtalmique de latanoprostène bunod à 0,024 %). Selon les termes de l'accord, Bausch + Lomb a versé un paiement initial de licence de $ 10 millions au Groupe à la signature de l'accord, suivi d'un paiement d'étape additionnel de $ 10 millions en avril 2012 suite à la décision de poursuivre le développement de LATANAPROSTENE BUNOD après la finalisation de l'étude de phase 2b achevée fin 2011. Enfin le Groupe a recu en 2017 un paiement d'étape de $17.5 suite à l'enregistrement de VYZULTA par la FDA le 2 novembre 2017.

Le Groupe pourrait également recevoir dans le futur, des paiements potentiels supplémentaires pouvant atteindre un total maximum de $ 145 millions, conditionnés à la réalisation d'étapes réglementaires et commerciales, résultant en des paiements d'étapes nets pour le Groupe pouvant atteindre un total maximum de $ 130 millions après déduction des paiements dus à Pfizer dans le cadre de l'accord conclu en 2009. Le Groupe devrait également recevoir d'éventuelles redevances nettes sur les ventes pouvant aller de 6 à 11 % après déduction des paiements dus à Pfizer.

Cet accord restera en vigueur jusqu'à l'expiration des obligations de paiement de redevances de Bausch + Lomb, à moins d'une résiliation anticipée par le Groupe ou Bausch + Lomb, conformément à la clause de résiliation anticipée prévue au contrat. Le Groupe pourrait résilier cet accord pays par pays si Bausch + Lomb ne met pas en œuvre tous les efforts commerciaux raisonnables pour développer et commercialiser les produits sous licence dans le cadre de cet accord. Il pourrait également mettre fin à la totalité de cet accord si Bausch + Lomb conteste ou incite un tiers à contester la validité ou la propriété de ses brevets sous licence ou encore omet ou se trouve dans l'incapacité de remplir ses obligations de paiement dans le cadre de cet accord. En cas de résiliation, les licences que le Groupe a octroyées à Bausch + Lomb seraient résiliées et toute sous-licence octroyée par Bausch + Lomb serait soit attribuée au Groupe soit résiliée.

23.1.2 Pfizer

En août 2009, le Groupe a conclu un contrat avec Pfizer mettant fin à leurs précédents accords de collaboration d'août 2004 et de mars 2006. Selon les termes de ce contrat, le Groupe a recouvré l'ensemble des droits de développement et de commercialisation du latanoprostène bunod (désormais connu sous le nom de marque VYZULTA) notamment le droit de sous-licencier, ainsi que la totalité des données et des informations de développement. Ce médicament est actuellement licencié à Bausch + Lomb (voir ci-dessus) et commercialisé depuis décembre 2017. Par ailleurs, le Groupe peut également accéder à certaines informations de

développement du Xalatan (latanoprost) appartenant à Pfizer, notamment les dossiers réglementaires du Xalatan. En contrepartie, le Groupe s'est engagé à verser à Pfizer deux paiements d'étape de $15 millions chacun. Le premier paiement, qui était lié à l'approbation de VYZULTA aux États-Unis a été payé en décembre 2017. Le second est lié à la réalisation de niveaux de ventes prédéfinis. Le Groupe est également redevable de redevances sur les ventes futures. Le Groupe a également recouvré les droits d'un certain nombre de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique, au stade de recherche, pour le traitement de la rétinopathie diabétique et du glaucome.

23.1.3 Fera Pharmaceutical

En novembre 2015, le Groupe a signé un contrat de licence exclusif avec Fera Pharmaceuticals, société pharmaceutique spécialisée à capitaux privés, pour le développement et la commercialisation du naproxcinod aux Etats-Unis. L'accord prévoit que Fera se concentrera dans un premier temps sur le traitement des signes et symptômes de l'arthrose, puis consultera la FDA américaine (*Food and Drug Administration*) au sujet des travaux cliniques supplémentaires requis avant de soumettre un dossier de *New Drug Application* (NDA) pour la naproxcinod. Fera Pharmaceuticals prendra en charge l'ensemble des activités et des coûts de développement clinique, de fabrication et de commercialisation.

Selon les termes du contrat, le Groupe pourrait toucher jusqu'à 35 millions de dollars sous formes de paiements liés à des étapes commerciales, plus 7% de redevances sur les futures ventes du naproxcinod aux Etats-Unis.

A noter que Fera Pharmaceuticals pourrait recevoir des redevances d'un montant non divulgué dans le cas où le naproxcinod serait approuvé et commercialisé en utilisant des données générées par Fera Pharmaceuticals, quels que soient l'indication thérapeutique et le territoire (hors Etats-Unis).

23.1.4 Ora

Nicox Ophthlamics Inc. a signé le 29 janvier 2016 un accord de licence avec Ora Inc., leader mondial de la recherche clinique et du développement de produits ophtalmiques. Cet accord donne à Ora l'exclusivité mondiale des droits sur le développement et la commercialisation de l'AC-120 du Groupe, un candidat-médicament innovant contre le gonflement palpébral matinal. Selon les termes du contrat de licence exclusif, Ora prendra en charge toutes les activités de développement et financera ce programme au travers de sa branche d'investissement. Ora entend ainsi poursuivre le développement clinique de l'AC-120 avant d'octroyer une sous-licence de commercialisation à un tiers. En cas d'approbation de l'AC-120 par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine, le Groupe recevrait un paiement d'étape de 10 millions de dollars, et un pourcentage sur l'ensemble des revenus que pourrait percevoir Ora dans le cadre d'un accord de sous-licence.

23.2 Compléments de prix éventuels à recevoir

En novembre 2014, Nicox Inc., la filiale américaine du Groupe spécialisée dans les tests de diagnostic, a été acquise par Valeant Pharmaceuticals International Inc. Selon les termes de cet accord, Valeant a acquis Nicox Inc. pour un montant de 10 millions $ en numéraire, auquel viennent s'ajouter des paiements supplémentaires en numéraire pouvant aller jusqu'à un total de 10 millions $, conditionnés à la réalisation par Valeant d'objectifs de ventes pour les produits concernés par l'acquisition. Comme au 31 décembre 2016 compte tenu des incertitudes à cette date concernant les futurs objectifs de ventes de Valeant, le Groupe a valorisé à zéro les éventuels compléments de prix à recevoir.

L'accord avec VISUfarma B.V. prévoit un complément de prix à recevoir pour un montant maximum de € 5 millions d'euros dont € 1.6 million a été versé sous forme de prêt obligataire en 2017. Le complément de prix restant à verser est indexé sur des objectifs commerciaux cf note 4.2.

Au 31 décembre 2017, le Groupe a valorisé à zéro les éventuels compléments de prix à recevoir.

23.3 Autres engagements à verser

À la connaissance du Groupe, les engagements inclus dans le tableau ci-dessous représentent l'intégralité des engagements hors bilan significatifs du Groupe en complément des engagements déjà décrits dans les notes 4.1 ; 4.3 et 23.1 ci-dessus :

Obligations contractuelles	Total	Paiements dus par période		
		A moins d'un an	De un à cinq ans	A plus de cinq ans
Contrats de location locaux	143	134	9	-
Contrats de location véhicules	50	26	24	-
Engagements dans la Recherche et Developpement	5 016	4 415	600	-
Total	**5 209**	**4 576**	**633**	-

24. OBJECTIFS, POLITIQUES ET PROCEDURES DE GESTION DU CAPITAL

Les besoins de financement du Groupe 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 de nouvelles actions, des revenus issus d'accord de licence avec des partenaires et des remboursements de créances de crédit d'impôt recherche. Depuis 2012, le Groupe avait réorienté ses activités de façon à bâtir une société internationale, spécialisée en ophtalmologie, centrée sur le développement de médicaments à un stade avancé, et sur la commercialisation de dispositifs médicaux, de produits thérapeutiques et diagnostiques. Cette réorientation a pris fin en Août 2016, date à laquelle l'activité commerciale européenne et internationale a été cédée à VISUfarma B.V. filiale de Iris TopCo détenue majoritairement par un fond d'investissements privés GHO Capital. Depuis lors, l'objectif immédiat du Groupe en matière de gestion du capital est de gérer efficacement ses liquidités de façon à assurer le financement de ses activités de recherche et développement.

25. OBJECTIFS ET POLITIQUES DE GESTION DES RISQUES FINANCIERS

Les principaux placements financiers du Groupe sont constitués de dépôts à court terme.

25.1 Risque de change

Le Groupe communique son information financière en euros. La majorité des dépenses encourues par le groupe sont libellées en euros. Certaines dépenses et certains revenus tirés des ententes conclues avec les partenaires pharmaceutiques du Groupe sont cependant libellés en dollars américains. Au cours de l'exercice 2017, environ 51.5 % des dépenses opérationnelles (14 % en 2016) ont été réalisées en dollars américains.

Les fluctuations du cours de l'euro par rapport au dollar américain pourraient potentiellement avoir un impact significatif sur le résultat opérationnel du Groupe notamment au travers du contrat de licence pour les droits mondiaux de VYZULTA concédés par B&L pour lequel le Groupe pourrait recevoir des paiements d'étape d'un montant net des sommes à payer à PFIZER pouvant aller jusqu'à 130 millions de dollars ainsi que des redevances nettes de 6 à 11%.. Le Groupe ne détient pas de créances significatives exposées au risque de change. Le Groupe détient également des comptes bancaires libellés en dollars américains, qui sont convertis en euros dans les comptes consolidés au taux de change en vigueur à la date de clôture. Le montant de trésorerie concernée s'élève à € 18 036 000 au 31 décembre et pourrait être impacté par une variation significativement importante du cours €/$. Ce risque est toutefois pondéré par le fait que cette trésorerie est exclusivement destinée à couvrir les dépenses du Groupe libellées en $ qui résultent de ses activités de recherche et développement réalisées aux Etats-Unis à moyen terme.

Le Groupe n'utilise pas de produits dérivés et n'a pas mis en place de procédures internes spécifiques pour mitiger le risque de change.

Le Groupe ne détient pas d'actifs financiers ni de dette bancaire libellés en devise étrangère.

25.2 Risque de taux d'intérêt

Le Groupe n'est pas exposé aux fluctuations des taux d'intérêts car les équivalents de trésorerie du groupe sont exclusivement composés de comptes à terme à taux fixes.

25.3 Risque de marché

Au 31 décembre 2017, le Groupe ne dispose pas d'instruments financiers et n'est donc pas exposé au risque de marché.

25.4 Risque de liquidité

Le Groupe ne détient pas de prêt auprès d'établissements de crédit qui pourrait se prévaloir d'une clause de remboursement anticipé.

Dans l'ensemble, les activités sont déficitaires et devraient le rester à court terme. Au 31 décembre 2017, le Groupe détenait € 41.3 millions en trésorerie et équivalents de trésorerie (2016 : € 29.9 millions).

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 pour les 12 mois à venir.

25.5 Risque de crédit

Il n'existe *a priori* pas de risque de recouvrement de la créance liée au Crédit d'Impôt Recherche, étant donné qu'il s'agit d'une créance de l'Etat français.

Concernant les autres actifs financiers du Groupe, à savoir la trésorerie, les équivalents de trésorerie, l'exposition au risque de crédit est conditionnelle à un potentiel défaut de paiement des tiers concernés.

Au 31 décembre 2017, Nicox détient un prêt obligataire d'un montant de 15,3 millions d'euros suite à la transaction avec VISUfarma B.V. relative au transfert des activités commerciales européennes (cf. note 4.2).

Ce prêt sera remboursé au plus tôt entre le 1er janvier 2026 ou en cas de vente de la société. Ce prêt est donc à un horizon de temps moyen terme. A ce titre, la direction effectue des diligences permettant l'identification d'éventuels indices de pertes de valeur de ce prêt à la date de clôture. Compte tenu du fait que Visufarma B.V. est une société nouvellement créée, le groupe suit notamment la capacité de la société à atteindre les objectifs fixés dans le cadre du plan d'affaires en exerçant son jugement sur la performance de l'entreprise et sa capacité de financement.

La non-réalisation des objectifs fixés dans le cadre du plan d'affaires ou la survenance d'un événement remettant en question sa capacité de financement entrainerait la réalisation d'un test de dépréciation permettant de s'assurer de la recouvrabilité du prêt obligataire.

A ce jour, les équivalents de trésorerie sont composés exclusivement de comptes à terme.

25.6 Juste valeur

Tous les actifs et passifs financiers du Groupe sont évalués à leur valeur actuelle.

La majorité des passifs financiers du Groupe sont classés dans la catégorie des passifs financiers comptabilisés au coût historique amorti. Seules les modifications des ajustements éventuels de prix d'acquisition provenant d'événements postérieurs à la date d'acquisition et entrant dans le champ d'application de la norme IAS 39 – *Instruments financiers : comptabilisation et évaluation* sont évaluées à la juste valeur à chaque date de clôture, tout changement de juste valeur en résultant étant constaté en résultat. Pour plus d'informations sur les compléments de prix concernés, se référer à la note 4.

26.RELATIONS AVEC LES PARTIES LIEES

Un Engagement du Conseil d'administration du 15 juin 2011 au bénéfice du Président Directeur Général portant sur des indemnités dues ou susceptibles d'être dues à raison de la cessation de ses fonctions renouvelant un précédent engagement en les mêmes termes du 3 avril 2008 (qui avait été approuvée par l'Assemblée générale ordinaire du 28 mai 2008) prévoyait qu'en cas de révocation de ses fonctions de Président Directeur Général, sauf cas de révocation pour faute grave, il pourrait recevoir une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le Conseil de la réalisation, au moment de sa révocation, de l'un au moins des critères de performance suivants :

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

Dans le cas où ni l'un, ni l'autre de ces critères ne serait réalisé au moment de la révocation, aucune indemnité ne serait versée. Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération s'entendant comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation. Cet engagement, notifié aux Commissaires aux comptes le 21 juin 2011, a été approuvé par l'assemblée générale ordinaire du 6 juin 2012. Cet engagement a été remplacé par l'engagement du 8 juin 2017 présenté ci-dessous.

Engagement du Conseil d'administration du 8 juin 2017 au bénéfice du Président Directeur Général portant sur des indemnités dues ou susceptibles d'être dues à raison de la cessation de ses fonctions remplaçant un précédent engagement du 11 juin 2011.

Cet engagement prévoit qu'en cas de révocation de Michele Garufi de ses fonctions de Directeur Général ou de Président du Conseil d'administration, sauf le cas de révocation pour faute grave, il aurait droit à une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le Conseil de la réalisation, au moment de cette révocation, du critère de performance suivant :

- Qu'au moins un produit approuvé génère, directement ou indirectement, des revenus pour une entité du Groupe.

Dans le cas où ce critère ne serait pas 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.
L'indemnité ne pourra être versée qu'une seule fois. Dans l'éventualité où ce mandataire social serait révoqué en 2017, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant de € 1 448 000.

Cet engagement a été notifié aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée du 14 juin 2017 et sera soumis à l'approbation de la prochaine assemblée générale ordinaire.

Le montant global des rémunérations comptabilisées pour les administrateurs (6 personnes au 31 décembre 2017 et 5 personnes au 31 décembre 2016), et les membres du comité de direction (5 personnes au 31 décembre 2017 et 6 personnes au 31 décembre 2016) se répartit comme suit :

	Au 31 décembre	
	2017	2016
	En milliers d'euros	
Avantages à court terme	(1 730)	(2 659)
Avantages postérieurs à l'emploi	(163)	(202)
Autres avantages à long terme	31	(12)
Paiements en actions	(2 263)	(1 891)
Total	**(4 125)**	**(4 764)**

Il est précisé que les dispositions relatives d'une part à la rupture du contrat de travail de certains salariés du Groupe, en cas de changement de contrôle du Groupe ou en cas de rupture de leur contrat de travail à

l'initiative du Groupe, et d'autre part à la révocation de son Président-Directeur Général (décrites au paragraphe ci-dessus) s'appliquent aux membres du Comité de direction (quatre salariés et un mandataire social). Les montants que le Groupe serait susceptible de verser aux bénéficiaires salariés dans les deux cas prévus sont mentionnés à la note 26.1 suivante - *Passifs éventuels et engagements envers les salariés et les mandataires sociaux,* sur la base des rémunérations qui leur ont été versées en 2017.

Au 31 décembre 2017, les options de souscription d'actions, les actions gratuites et les bons de souscription d'actions en circulation attribués à des mandataires sociaux et aux membres du Comité de direction se répartissent comme suit :

Nature des instruments de capitaux propres	Prix d'exercice en euro (1)	Nombre de BSA, d'options ou d'actions gratuites	Nombre d'actions à émettre (1)	Date d'expiration
Actions gratuites		1 024 000	204 800	
Options de souscription d'actions	11,25	97 100	19 420	22/03/2018
Options de souscription d'actions	9,35	200 000	40 000	29/01/2021
Bons de souscription d'actions	8,65	200 000	40 000	12/10/2020
Bons de souscription d'actions	10,95	140 000	28 000	29/10/2019
Bons de souscription d'actions	11,88	144 000	144 000	07/06/2022

(1) En tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

26.1 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 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 et entraînant la rupture du contrat de travail de certains salariés, ceux-ci bénéficieront d'une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre douze et vingt-quatre mois de salaire. Cette indemnité contractuelle est consentie à chaque bénéficiaire pour une durée limitée à deux années à compter de la date à laquelle le changement de majorité ou de contrôle du Groupe interviendrait. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant total de € 3 078 000 sur la base des salaires nets des bénéficiaires perçus au cours des douze derniers mois.

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 un an et dix-huit mois de salaire. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant total de € 1 187 000 sur la base des salaires nets des bénéficiaires perçus au cours des douze derniers mois. 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 2017.

27. LISTE DES SOCIETES CONSOLIDEES

Filiale consolidée	Date d'entrée dans le périmètre	Date de sortie du périmètre	Siège social	Méthode de consolidation	% intérêt 31/12/2016	% intérêt 31/12 2017
Entités intégrées dans le périmètre de consolidation :						
Nicox SA	1996	-	2405, route des Dolines 06560 Valbonne Sophia Antipolis France	Société mère	-	-
Nicox S.r.l.	1999		Via Ariosto 21, Bresso, MI 20091 Italie	Intégration globale	100%	100%
Nicox Ophthalmics Inc.	2014	-	470 Atlantic Avenue 4th Floor Boston, MA 02210 Etats-Unis	Intégration globale	100 %	100 %
Nicox Science Ireland Limited	2014	-	Riverside One, Sir John Rogerson's Quay Dublin 2 Irlande	Intégration globale	100 %	100 %

28. EVENEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE

Le 14 mars, Nicox a annoncé la signature d'un amendement à son accord de licence mondial avec Bausch +Lomb portant sur VYZULTA™ commercialisé aux Etats-Unis depuis décembre 2017. Selon les termes de l'accord initial signé en 2010, Bausch + Lomb aurait payé à Nicox des redevances entre 10% et 15% sur les ventes mondiales nettes de VYZULTA™ en trois seuils de redevances déclenchés par des montants de ventes annuelles, prédéfinies et croissantes. Dans le cadre d'un accord transactionnel réglant définitivement certains points allégués entre les parties, l'amendement prévoit qu'à compter du 1er janvier 2019, les redevances dues à Nicox en vertu de l'accord initial seront augmentées de 1% pour les ventes nettes excédant 300 millions de dollars par an. Les redevances s'échelonnent désormais de 10% à 16%, en quatre seuils, le seuil maximum pouvant être atteint si le montant des ventes mondiales nettes excède 500 millions de dollars par an. En tenant compte des redevances dues par Nicox à Pfizer, le montant net des redevances revenant à Nicox s'échelonnera de 6% à 12% contre 6% à 11% initialement. De plus, le montant des paiements d'étape potentiels dus à Nicox par Bausch + Lomb a été augmenté de 20 millions de dollars, répartis entre les trois paiements d'étape existants correspondant à des montants croissants de ventes nettes. Le premier montant additionnel sera ajouté au paiement d'étape qui serait dû à l'atteinte d'un montant annuel de ventes nettes de 300 millions de dollars et le dernier montant sera ajouté au paiement d'étape qui serait dû à l'atteinte d'un montant de ventes nettes de 700 millions de dollars. En conséquence, le montant total des paiements d'étape potentiels dus à Nicox a été augmenté, passant de 145 millions de dollars à 165 millions de dollars, Le prochain paiement d'étape dû par Bausch + Lomb, à l'atteinte de ventes nettes pour VYZULTA™ de 100 millions de dollars, demeure d'un montant de 20 millions de dollars, comme prévu initialement, dont 15 millions de dollars dus à Pfizer. VYZULTA™ est commercialisé aux Etats-Unis par Bausch + Lomb depuis décembre 2017.

NOVANCES DAVID ET ASSOCIES ERNST & YOUNG Audit

Nicox
Exercice clos le 31 décembre 2017

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

NOVANCES DAVID ET ASSOCIES
455, promenade des Anglais
Immeuble Horizon
06285 Nice Cedex 03
S.A.S au capital de € 62.500
326 354 099 R.C.S. Nice

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale d'Aix-en-Provence - Bastia

ERNST & YOUNG Audit
Tour First
TSA 14444
92037 Paris-La Défense Cedex
S.A.S. à capital variable
344 366 315 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

Nicox
Exercice clos le 31 décembre 2017
Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

A l'Assemblée Générale de la société Nicox,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous avons effectué l'audit des comptes consolidés de la société Nicox relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2017, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes consolidés sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, 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, à la fin de l'exercice, de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondement de l'opinion

Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés » du présent rapport.

Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance qui nous sont applicables, sur la période du 1er janvier 2017 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 537/2014 ou par le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.

Observation

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la note 2.3.1 « Textes IFRS applicables par anticipation » de l'annexe aux comptes consolidés concernant l'adoption anticipée au 1er janvier 2017 de la norme IFRS 15 relative aux produits des activités ordinaires tirés de contrats conclus avec des clients.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

En application des dispositions des articles L. 823-9 et R. 823-7 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes consolidés pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes consolidés pris isolément.

Valeur recouvrable des immobilisations incorporelles et du goodwill

Risque identifié

Au 31 décembre 2017, la valeur nette comptable du goodwill et des immobilisations incorporelles du groupe s'élève à M€ 92,4 au regard d'un total de bilan de M€ 152,3 et est essentiellement composée des immobilisations incorporelles pour M€ 68,2 et d'un goodwill pour M€ 24,2.

Les tests de dépréciation portant sur les immobilisations incorporelles et le goodwill sont réalisés au minimum une fois par an, lors du dernier trimestre et dès lors que des indices de perte de valeur sont identifiés par votre groupe. Ils reposent sur des valeurs recouvrables correspondant à la plus élevée des valeurs entre la juste valeur diminuée des coûts de cession et la valeur d'utilité, déterminée à partir de l'actualisation des flux de trésorerie futurs déterminés à partir des plans stratégiques à moyen terme et extrapolée au-delà du plan.

Nous avons considéré que la détermination de la valeur recouvrable des immobilisations incorporelles et du goodwill constituait un point clé de l'audit en raison de leur importance dans les comptes consolidés de votre groupe et parce que la détermination de la valeur d'utilité nécessite l'utilisation d'hypothèses, estimations ou appréciations, comme indiqué en note 3.8 de l'annexe aux comptes consolidés.

Notre réponse

Nos diligences ont principalement consisté à :

prendre connaissance des principales hypothèses utilisées, notamment les prévisions de flux de trésorerie et taux d'actualisation utilisés, et les comparer à l'avancement des projets et aux résultats obtenus sur ces derniers, également en fonction de notre connaissance de l'environnement et lorsque cela a été possible, à des données tierces ;

examiner la cohérence des projections de marché sur la base de données disponibles et comparables et réaliser des tests de sensibilité sur les tests de dépréciation effectués par la direction ;

apprécier, en incluant des experts en évaluation dans notre équipe d'audit, la méthodologie retenue et les taux d'actualisation utilisés par la direction.

Enfin, nous nous sommes également assurés du caractère approprié des informations fournies dans l'annexe aux comptes consolidés.

Valeur recouvrable du prêt obligataire envers la société Visufarma B.V.

Risque identifié

Au 31 décembre 2017, votre groupe détient un prêt obligataire envers la société Visufarma B.V. d'un montant de

Notre réponse

Nos diligences ont consisté à :

M€ 15,3, tel que mentionné dans les notes 4.2 et 25.5 de l'annexe aux comptes consolidés.

La direction effectue des travaux permettant l'identification d'éventuels indices de pertes de valeur de ce prêt à la date de clôture.

Nous avons considéré que l'évaluation de la valeur recouvrable du prêt envers la société Visufarma B.V. constituait un point clé de l'audit compte tenu de son importance dans les comptes consolidés de votre groupe et du degré de jugement nécessaire pour la direction notamment sur la performance de l'entreprise et sur la capacité de financement de la société Visufarma B.V. sous-tendant la valorisation du prêt obligataire.

mener une procédure de confirmation vis-à-vis de la société Visufarma B.V. et examiner la concordance du montant confirmé avec les comptes de votre société ;

nous entretenir avec la direction de la société Visufarma B.V. afin d'analyser les hypothèses sous-tendant la continuité d'exploitation en les rapprochant des éléments prévisionnels mis à notre disposition par la direction ;

prendre connaissance des comptes consolidés 2016 audités et dont le rapport d'audit a été signé le 14 février 2018 ;

obtenir de la part de la direction de votre société l'analyse de la recouvrabilité du prêt en corroborant les principales hypothèses avec les comptes consolidés audités de la société Visufarma B.V. et une analyse de valorisation de votre société effectuée par la direction.

Enfin, nous nous sommes assurés du caractère approprié des informations fournies dans l'annexe des comptes consolidés.

Vérification des informations relatives au groupe données dans le rapport de gestion

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 du conseil d'administration.

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

Informations résultant d'autres obligations légales et réglementaires

Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Nicox par votre assemblée générale du 18 juin 2014 pour le cabinet NOVANCES DAVID ET ASSOCIES et du 28 mai 1999 pour le cabinet ERNST & YOUNG Audit.

Au 31 décembre 2017, le cabinet NOVANCES DAVID ET ASSOCIES était dans la quatrième année de sa mission sans interruption et le cabinet ERNST & YOUNG Audit dans la dix-neuvième année.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes consolidés

Il appartient à la direction d'établir des comptes consolidés présentant une image fidèle conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes consolidés ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes consolidés, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d'administration.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés

Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes consolidés. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L. 823-10-1 du Code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

il identifie et évalue les risques que les comptes consolidés comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;

il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;

il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes consolidés ;

il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes consolidés au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;

il apprécie la présentation d'ensemble des comptes consolidés et évalue si les comptes consolidés reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle ;

concernant l'information financière des personnes ou entités comprises dans le périmètre de consolidation, il collecte des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour exprimer une opinion sur les comptes consolidés. Il est responsable de la direction, de la supervision et de la réalisation de l'audit des comptes consolidés ainsi que de l'opinion exprimée sur ces comptes.

Rapport au comité d'audit

Nous remettons un rapport au comité d'audit qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit figurent les risques d'anomalies significatives, que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit, qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537-2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L. 822-10 à L. 822-14 du Code de commerce et dans le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Nice et Paris-La Défense, le 16 mars 2018

Les Commissaires aux Comptes

NOVANCES DAVID ET ASSOCIES	ERNST & YOUNG Audit
Jean-Pierre Giraud	Nicolas Pfeuty

20.4 Etats financiers annuels au 31 décembre 2017 et Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

SOMMAIRE DES COMPTES ANNUELS

1. NATURE DE L'ACTIVITE ET PRINCIPES COMPTABLES

1.1. Nature de l'activité

1.2. Principes comptables

1.2.1 - Immobilisations incorporelles

1.2.2 - Immobilisations corporelles

1.2.3 - Immobilisations financières

1.2.4 - Créances

1.2.5 - Crédit d'impôt recherche

1.2.6 – Trésorerie et équivalents de trésorerie

1.2.7 - Conversion des éléments en devises

1.2.8 - Provisions

1.2.9 - Engagement de retraite envers le personnel

1.2.10 - Evénements postérieurs à la clôture

1.2.11 - Eléments du compte de résultat

2. COMPLEMENTS D'INFORMATION RELATIFS AU BILAN ET AU COMPTE DE RESULTAT

2.1 Immobilisations incorporelles et amortissements

2.2 Immobilisations corporelles et amortissements

2.3 Immobilisations financières

2.4 Echéance des créances à la clôture de l'exercice

2.5 Disponibilités

2.6 Charges constatées d'avance

2.7 Capitaux propres

2.7.1 - Généralités

2.7.2 - Options de souscription d'actions

2.7.3 - Bons de souscription d'actions

2.7.4 - Actions gratuites

2.8 Provisions pour risques et charges

2.9 Échéances des dettes à la clôture de l'exercice

2.10 Ecarts de conversion

2.11 Produits constatés d'avance

2.12 Frais de Recherche & Développement

2.13 Reprises sur provisions et transferts de charges

2.14 Chiffre d'affaires et redevances pour concessions de brevet

2.15 Autres charges

2.16 Charges et produits exceptionnels

2.17 Charges et produits financiers

2.18 Autres engagements financiers

2.19 Rémunération des dirigeants et des mandataires sociaux

2.20 Honoraires des Commissaires aux comptes et des membres de leur réseau

2.21 Effectif

2.22 Impôts et situation fiscale latente

2.23 Filiales et participation

2.24 Relations avec les parties liées

2.25 Comptes consolidés

2.26 Evènements postérieurs à la clôture

2.27 Tableau des résultats des 5 derniers exercices

2.28 Objectifs et politiques de gestion des risques financiers

2.28.1 Risque de change

2.28.2 Risque de taux d'intérêt

2.28.3 Risque de marché

2.28.4 Risque de liquidité

2.28.5 Risque de crédit

ACTIF	Notes	Brut	Amortissements (CF.note2.2) &provisions	Net exercice 2017 [12mois]	Net exercice 2016 [12mois]
Frais d'établissement	2.1	58 278	58 278		
Frais de développement	2.1	50 000	35 425	14 575	24 575
Concessions, Brevets et droits similaires	2.1	2 229 506	2 215 123	14 383	42 824
Immobilisations incorporelles	**2.1**	**2 337 784**	**2 308 826**	**28 958**	**67 399**
Immobilisations corporelles	**2.2**	**730 680**	**663 594**	**67 086**	**112 979**
Participations	2.3	55 699 803		55 699 803	54 707 091
Autres immobilisations financières	2.3	15 361 972		15 361 972	13 517 239
Immobilisations financières	**2.3**	**71 061 774**	**0**	**71 061 774**	**68 224 330**
TOTAL DE L'ACTIF IMMOBILISE		**74 130 238**	**2 972 419**	**71 157 818**	**68 404 708**
Avances, acomptes versés sur commandes		0		0	163 364
Créances clients et comptes rattachés	2.4	44 487		44 487	104 386
Autres créances	2.4	21 919 823	827 854	21 091 969	20 240 713
Valeurs mobilières de placement	2.5	0		0	21 021 445
Disponibilités	2.5	37 374 920		37 374 920	7 071 274
Charges constatées d'avance	2.6	687 054		687 054	96 542
TOTAL DE L'ACTIF CIRCULANT		**60 026 284**	**827 854**	**59 198 430**	**48 697 724**
Ecarts de conversion actif	2.10	1 223 066		1 223 066	0
TOTAL DES COMPTES DE REGULARISATION	**2.10**	**1 223 066**		**1 223 066**	**0**
TOTAL DE L'ACTIF		**135 379 588**	**3 800 273**	**131 579 314**	**117 102 432**

PASSIF	Notes			Exercice 2017 [12 mois]	Exercice 2016 [12 mois]
Capital social	2.7			29 459 338	25 004 544
Primes d'émission	2.7			502 286 988	475 090 437
Réserves Réglementées				0	
Report à nouveau	2.7			(405 671 887)	(386 610 674)
Résultat de l'exercice	2.7			(6 788 184)	(19 061 214)
TOTAL DES CAPITAUX PROPRES	**2.7**			**119 286 254**	**94 423 094**
Provisions pour risques	2.8			1 269 066	40 000
Provisions pour charges	2.8			394 764	456 251
PROVISIONS POUR RISQUES & CHARGES	2.8			**1 663 830**	**496 251**
Avances conditionnées				-	-
TOTAL AUTRES FONDS PROPRES				-	-
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit					0
Emprunts et dettes financières divers	2.9			8 424 664	14 587 832
Dettes fournisseurs & comptes rattachés	2.9			1 017 258	787 144
Dettes fiscales & sociales	2.9			1 187 309	1 846 377
Autres dettes	2.9			0	20 757
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés				0	
Produits constatés d'avance	2.11			0	4 274 008
TOTAL DES DETTES				**10 629 230**	**21 516 117**
Ecart de conversion Passif	2.10			**0**	**666 970**
TOTAL DU PASSIF				**131 579 314**	**117 102 432**

COMPTE DE RESULTAT	Notes	Export	Exercice 2017 [12 mois]	Exercice 2016 [12 mois]
Ventes de marchandises	2.14			
Production vendue (services)	2.14		15 352 442	1 512 319
CHIFFRE D'AFFAIRES	**2.14**		**15 352 442**	**1 512 319**
Subvention d'exploitation				
Redevances pour concessions de brevet				
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges	2.13		665 644	24 605 930
Autres produits - redevances pour concessions de brevet	2.14		346 992	432 405
PRODUITS D'EXPLOITATION			**16 365 078**	**26 550 654**
Achat de marchandises				
Autres achats et charges externes			(11 127 105)	(8 538 974)
Impôts, taxes et versements assimilés			(120 126)	(131 087)
Salaires et traitements			(2 030 263)	(3 433 268)
Charges sociales			(1 260 689)	(1 544 431)
Dotations aux amortissements sur immobilisations			(106 991)	(167 401)
Dotations aux provisions sur immobilisations			0	
Dotations aux provisions sur créances			(827 854)	(358 493)
Dotations aux provisions pour risques & charges			(6 000)	(54 437)
Autres charges	2.15		(13 576 043)	(337 437)
CHARGES D'EXPLOITATION			**(29 055 070)**	**(14 565 227)**
RESULTAT D'EXPLOITATION			**(12 689 992)**	**11 985 427**
Produits financiers de participations				855 973
Autres intérêts et produits assimilés	2.17		1 535 728	1 830 639
Reprises sur provisions et transferts de charges			0	
Différences positives de change	2.17		2 557	66 227
Produits nets sur cessions valeurs mobilières de placement	2.17		185 170	30 302
Dotations financières aux amortissements et provisions	2.17		(1 223 066)	0
Intérêts et charges assimilées	2.17		(37 220)	(25 087 409)
Différences négatives de change	2.17		(377 806)	(125 268)
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement	2.17		(37 307)	(485 440)
RESULTAT FINANCIER			**48 055**	**(22 914 975)**
RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS			**(12 641 937)**	**(10 929 616)**

COMPTE DE RESULTAT (suite)	Notes	Export	Exercice 2017 [12 mois]	Exercice 2016 [12 mois]
Produits exceptionnels sur opérations de Gestion	2.16		4 274 008	955 992
Produits exceptionnels sur opérations en Capital	2.16		1 650 000	9 785 571
Reprises sur provision et transfert de charges			0	
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	2.16		(485 493)	(339 531)
Charges exceptionnelles sur opérations en Capital	2.16		(140 691)	(18 916 414)
RESULTAT EXCEPTIONNEL			**5 297 824**	**(8 514 382)**
Impôt sur les bénéfices (crédit impôt recherche)			555 929	382 717
TOTAL DES PRODUITS			24 012 540	40 075 358
TOTAL DES CHARGES			(30 800 724)	(59 136 572)
PERTE			**(6 788 184)**	**(19 061 214)**

1. NATURE DE L'ACTIVITE ET PRINCIPES COMPTABLES

1.1. Nature de l'activité

Nicox S.A (« la Société ») est domiciliée en France. Le siège social de la Société est situé 2405 route des Dolines 06560 Valbonne. La Société est cotée sur Euronext Paris (COX.PA), a un centre de recherche en Italie et des activités de développement aux États-Unis.

Nicox est une société internationale de recherche et développement spécialisée en ophtalmologie utilisant des technologies scientifiques innovantes pour maintenir la vision et améliorer la santé oculaire. La stratégie de la Société est de maximiser le potentiel de sa technologie et de ses produits au travers de développements internes et de collaborations avec des sociétés pharmaceutiques de premier plan.

Le portefeuille de médicaments de Nicox est déjà à un stade de développement avancé et comporte un produit approuvé. Il inclut notamment la solution ophtalmique du latanoprostène bunod, 0,024% (VyzultaTM) pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Ce médicament a été développé en partenariat avec Bausch & Lomb, une filiale du groupe Valeant. Vyzulta TM a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) américaine le 2 novembre 2017. Le lancement commercial de ce médicament par Bausch & Lomb a eu lieu au cours du mois de décembre 2017.

La Société possède également un programme de développement, NCX 470, un nouvel analogue du bimatoprost donneur d'oxyde nitrique, qui est en préparation pour les études cliniques de phase 2, ainsi que des activités de recherche concernant les donneurs d'oxyde nitrique purs de nouvelle génération.

Le NCX 470 est un nouvel analogue du bimatoprost donneur d'oxyde nitrique. Le bimatoprost (commercialisé sous le nom Lumigan par Allergan, Inc.) est l'un des principaux médicaments de la classe des analogues de prostaglandines, la classe la plus couramment utilisée pour la réduction de la Pression Intra Oculaire (PIO). Le NCX 470 est conçu pour libérer à la fois du bimatoprost et de l'oxyde nitrique après utilisation dans l'œil, et dans des évaluations cliniques. La Société finalise actuellement le protocole d'une étude de première administration chez l'homme qui sera une étude de phase 2.

Le 9 aout 2016, Nicox a finalisé le transfert de ses filiales commerciales et de certains de ses actifs incorporels à une nouvelle société pharmaceutique pan-européenne (dénommée « VISUfarma ») créée par GHO Capital spécialisée dans l'ophtalmologie Cette transaction a valorisé les opérations européennes et internationales de la Société, son portefeuille de produits et ses programmes en développement à un stade avancé pour l'Europe, à un maximum de 26 millions d'euros. Nicox a transféré les droits afférents aux produits et aux marques (ou, le cas échéant, les accords correspondants) à VISUfarma, y compris les droits attachés à son portefeuille commercial de produits en ophtalmologie et les droits pour certains candidats au développement en Europe.

Le Conseil d'administration a arrêté les états financiers sociaux et consolidés du 31 décembre 2017, le 16 mars 2018.

1.2. Principes comptables

Les états financiers ont été établis en conformité avec le règlement de l'Autorité des Normes Comptables N° 2016-07 du 4 novembre 2016, modifiant le règlement No 2014-03 relatif au plan comptable général, qui a été homologué par arrêté du 26 décembre 2016.

Les conventions générales comptables ont été appliquées en conformité avec le Plan Comptable Général, dans le respect du principe de prudence, et suivant les hypothèses de base suivantes :

- Continuité de l'exploitation,
- Indépendance des exercices,
- Permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,

et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.
Seules sont exprimées les informations significatives. Sauf mention contraire les montants sont exprimés en Euros.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Les principales méthodes utilisées sont présentées ci-après.

La Société a préparé ses comptes sociaux conformément au principe de continuité d'exploitation et dispose d'une trésorerie suffisante à un horizon de douze mois suite à la levée de fonds d'un produit brut de € 26.25 million auprès d'une catégorie spécifique d'investisseurs réalisé en Août 2017.

Les comptes arrêtés au 31 décembre 2017 ne seront définitifs qu'après leur approbation par l'Assemblée générale des actionnaires.

Les principales méthodes utilisées sont les suivantes :

1.2.1 - Immobilisations incorporelles

Les immobilisations incorporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition, les frais d'acquisition sont inclus dans la valeur brute. Leur amortissement est calculé selon la méthode linéaire sur leur durée probable de vie économique, selon les modalités suivantes :

Frais de recherche et développement

Les frais de recherche sont intégralement comptabilisés en autres achats et charges externes de l'exercice au cours duquel ils ont été encourus. L'intégralité des frais de développement engagés par la Société est comptabilisée en charge, les critères d'activation n'étant remplis à ce jour par aucun des candidats-médicaments développés par la Société. En effet, en raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et de développement, les critères d'immobilisation ne sont pas réputés remplis avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments. Par conséquent, les frais de développement (principalement des coûts de sous-traitance d'études cliniques et de coûts de production de principe actif de candidats-médicaments) ont toujours été comptabilisés en charge sur la ligne « Autres achats et charges externes». A ce jour, la Société n'a jamais obtenu d'AMM sur l'un de ses produits développé exclusivement en interne.

Le médicament Vyzulta licencié auprès de son partenaire Bausch & Lomb a été approuvé par la FDA américaine en Novembre 2017, la Société n'était plus impliquée dans le développement de Vyzulta depuis l'octroi des droits mondiaux à son partenaire en 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, un portefeuille de brevets acquis au cours de l'exercice 2009 et intégralement déprécié au 31 décembre 2017.

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 immobilisations incorporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition. Leur amortissement est calculé selon la méthode linéaire sur leur durée probable de vie économique, selon les modalités suivantes :

Logiciels, concessions	3 à 5 ans

1.2.2 - Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition, les coûts d'acquisition sont donc inclus dans la valeur brute. 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 de dépôts et cautionnements divers, de titres de participation dans les filiales de la Société, ainsi que de deux créances sous forme d'obligations détenues auprès de la société VisuFarma.

Les titres de participation sont inscrits au bilan à leur coût d'acquisition hors frais 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 nécessitant l'utilisation d'hypothèses, d'estimations ou d'appréciations.. Une provision est constatée lorsque la valeur d'usage est inférieure au coût d'acquisition.

Au 31 décembre 2017, Nicox détient un prêt obligataire d'un montant de 15,3 millions d'euros suite à la transaction avec VISUfarma relative au transfert des activités commerciales européennes (cf. note 2.3).

Ce prêt sera remboursé au plus tôt entre le 1er janvier 2026 ou en cas de vente de la société. Ce prêt est donc à un horizon de temps moyen terme. A ce titre, la direction effectue des diligences permettant l'identification d'éventuels indices de pertes de valeur de ce prêt à la date de clôture. Compte tenu du fait que Visufarma est une société nouvellement créée, le groupe suit notamment la capacité de la société à atteindre les objectifs fixés dans le cadre du plan d'affaires en exerçant son jugement sur la performance de l'entreprise et sa capacité de financement.

La non-réalisation des objectifs fixés dans le cadre du plan d'affaires ou la survenance d'un événement remettant en question sa capacité de financement entrainerait la réalisation d'un test de dépréciation permettant de s'assurer de la recouvrabilité du prêt obligataire.

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 non recouvrement.

1.2.5 - Crédit d'impôt recherche

Le Crédit d'Impôt Recherche (CIR) est accordé aux entreprises par les autorités fiscales françaises dans le but de les encourager à mener des recherches techniques et scientifiques. Les entreprises qui sont en mesure de démontrer qu'elles engagent des dépenses de recherche répondant aux critères du CIR bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de leur impôt sur le revenu de l'exercice au cours duquel les dépenses ont été engagées, et pendant les trois exercices suivants. Si les impôts dus ne suffisent pas à couvrir le montant total du crédit d'impôt à la fin de la période de trois ans, la différence est remboursée à la Société en liquidités par les autorités fiscales françaises. La Société répond également à certains critères qui la font entrer dans la catégorie des petites et moyennes entreprises, ce qui lui permet de demander un paiement immédiat du CIR. Les dépenses prises en compte dans le calcul du CIR ne comprennent que les dépenses consacrées à la recherche.

Les dépenses de recherche et développement engagées par la Société Nicox S.A., ouvrent droit, sous certaines conditions, à un crédit d'impôt recherche égal à 30 % des dépenses de recherche éligibles engagées au cours de l'année. Le crédit d'impôt est imputable sur l'impôt sur les sociétés dû par l'entreprise au titre de l'année au cours de laquelle elle a engagé ses dépenses de recherche. Le crédit excédentaire non imputé constitue une créance sur l'Etat qui peut être utilisée pour le paiement de l'impôt dû au titre des trois années suivant celle au titre de laquelle elle est constatée. La fraction non utilisée à l'expiration de cette période est remboursée. Au cours du mois de décembre 2010 une disposition fiscale de la Loi de finance 2011 a été adoptée afin de permettre aux PME de demander le remboursement anticipé du crédit d'impôt recherche l'année suivant la constatation de la créance lorsque le crédit d'impôt n'est pas utilisable pour le paiement de l'impôt sur les sociétés.

1.2.6 – Trésorerie et équivalents de trésorerie

Les dépôts liquides et à court terme figurants dans l'état de la situation financière regroupent les disponibilités en banque et en caisse, ainsi que les dépôts à court terme assortis d'une échéance inférieure à six mois, qui sont soumis à un risque de changement de valeur insignifiant.

Le contrat de liquidité qui avait été signé avec la société Guilbert Dupont en date du 7 avril 2015 a été résilié en mai 2017.

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 conformément aux règles comptables, 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.

Les hypothèses utilisées pour calculer ces engagements sont précisées dans le tableau ci-dessous :

	Au 31 décembre	
	2017	2016
Taux d'actualisation (1)	1.50 %	1.31%
Augmentations futures des salaires	2.50%	2,50%
Tables de mortalité	INSEE 2015	INSEE 2015

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

1.2.10 - Evénements postérieurs à la clôture

Les états financiers de la Société sont éventuellement ajustés pour refléter des mouvements ultérieurs relatifs à des conditions existantes à la date de clôture.

Ces ajustements ont lieu jusqu'à la date d'arrêté des comptes par le Conseil d'administration.

Les autres événements postérieurs à la date de clôture ne donnant pas lieu à des ajustements sont présentés dans les notes.

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 proviennent de concession de licence correspondant à un candidat médicament ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché. Les produits d'exploitation sont constitués (i) de paiements d'étape conditionnés à des échéances règlementaires et à des objectifs commerciaux (ii) de redevances sur les ventes de ce médicament. Les paiements d'étape sont comptabilisés dès la réalisation de la condition et les redevances sont reconnues dès la réalisation de la vente.

- Charges d'exploitation

La Société sous-traite 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.

Les redevances à verser à Pfizer par Nicox dans le cadre du contrat de rachat de droits du latanoprostène bunod (désormais Vyzulta) par Nicox en 2009 sont reconnues dès lors que les ventes sur lesquelles ces royalties sont calculées, sont réalisées par Bauch & Lomb, partenaire auprès duquel Vyzulta a été licencié en 2010.

2. COMPLEMENTS D'INFORMATION RELATIFS AU BILAN ET AU COMPTE DE RESULTAT

2.1 Immobilisations incorporelles et amortissements

Immobilisations incorporelles en Euros	31.12.16	Acquisitions	Cessions et mises au rebut	Autres	31.12.17
Frais d'établissement	58 278	-	-		58 278
Frais de recherche développement	50 000		-		50 000
Concessions, brevets, droits similaires et logiciels	2 320 966	8 540	100 000		2 229 506
Autres immobilisations incorporelles en cours	0	0	0	-	0
Total des immobilisations incorporelles	**2 429 244**	**8 540**	**100 000**	**-**	**2 337 784**

Amortissement et dépréciations des immobilisations incorporelles en Euros	31.12.16	Dotations	Cessions et mises au rebut	31.12.17
Frais d'établissement	58 278	-	-	58 278
Frais de recherche développement	25 425	10 000	-	35 425
Concessions, brevets, droits similaires et logiciels	278 141	36 982	100 000	215 123
Prov. pour dépréciation des brevets	2 000 000			2 000 000
Total amortissement des immobilisations incorporelles	**2 361 844**	**46 982**	**100 000**	**2 308 826**

2.2 Immobilisations corporelles et amortissements

Immobilisations corporelles en Euros	31.12.16	Acquisitions	Cessions et mises au rebut	Autres	31.12.17
Installations générales, agencements	209 857	14 660	-	-	224 517
Matériel de bureau, informatique, mobilier, véhicules	498 157	11 475	3 469	-	506 163
Autres immobilisations corporelles en cours	-	-	-	-	-
Total des immobilisations corporelles	**708 014**	**26 135**	**3 469**	**-**	**730 680**

Amortissement et dépréciations des immobilisations corporelles en Euros	31.12.16	Dotations	Cessions et mises au rebut	31.12.17
Amortissements Installations générales, agencements	138 324	38 263	-	176 587
Amortissement Matériel de bureau, informatique, mobilier	456 712	33 385	3 090	487 007
Total amortissement des immobilisations corporelles	**595 036**	**71 648**	**3 090**	**663 594**

2.3 Immobilisations financières

Les immobilisations financières sont composées de dépôts et cautionnements relatifs au bail des bureaux de la Société, de titres de participation de la Société Nicox dans ses filiales et de deux créances obligataires sur la Société VisuFarma dans le contexte du transfert des activités commerciales.

Immobilisations financières en Euros	31.12.16	Acquisitions	Cessions Diminutions	31.12.17
Dépôts & cautionnements	180 727	36	150 000	30 763
Autres participations acquisitions	54 707 091	1 916 148 (1)	923 436 (2)	55 699 803
Autres titres immobilisés				-
Autres immobilisations financières	13 336 512	2 923 559 (3)	928 863 (4)	15 331 209
Total des immobilisations financières	**68 224 330**	**4 839 743**	**2 002 299**	**71 061 775**

(1) Correspond au solde de prix versé aux anciens actionnaires de Nicox Ophthalmics (ex Aciex Therapeutics) et de nouveaux titres de participation dans VisuFarma pour 8 250€.

(2) Correspond à l'ajustement de la dette à l'égard des anciens actionnaires de Nicox Ophthalmics (ex Aciex Therapeutics).

(3) Comprend un nouveau prêt obligataire à l'égard de VisuFarma d'un montant de 1 641 750 € portant intérêts pour 41 043€ ainsi que les intérêts sur l'ancien prêt de 11 940 000 € pour 1 240 765€.

(4) Cession d'actions propres, contrat de liquidité résilié pour 928 863 €.

2.4 Echéance des créances à la clôture de l'exercice

Le tableau des créances est présenté ci-dessous avec mention des échéances :

Créances (montants en Euros)	Total	A moins d'un an	A plus d'un an
Avoir à recevoir	25 004	25004	-
Créances clients	44 487	44 487	-
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	0	0	-
Etat, taxe sur la valeur ajoutée	262 628	262 628	-
Etat, crédit d'impôt recherche et CICE	947 888 (2)	947 888	-
Créances sur filiale	20 684 303 (1)	-	20 684 303
Charges Constatées D'avances	687 054	687 054	
Différence de conversion actif	1 223 066	1 223 066	
Total créances	**23 874 430**	**3 190 126**	**20 684 303**

(1) Correspond aux comptes courant des filiales au 31/12/17, Nicox Research Institute (4 842 916€), Nicox Science Ireland (827 854€) et Nicox Ophthalmics (15 013 533€).

(2) Comprend le CIR 2016 (382 717€) non encaissé au 31/12/17, le CIR 2017 (555 929€) et le CICE 2017 (9 242€).

2.5 Disponibilités

Les disponibilités s'élèvent à 37 374 920 € au 31 décembre 2017 dont 15 005 837 € sont investies en compte à terme, convertibles en un montant connu de trésorerie et sans risque de changement de valeur, le capital étant garanti. L'échéance de ces placements est de six mois et la sensibilité au risque est nulle.

Au 31 décembre 2017, les intérêts courus s'élèvent à 7 820 € par contre il n'existe aucune plus-value latente nette non comptabilisée sur les valeurs mobilières de placement au 31 décembre 2017.

2.6 Charges constatées d'avance

Les charges constatées d'avance se répartissent selon le tableau suivant :

Charges constatées d'avance en Euros	Au 31 décembre 2017
Assurances	2 116
Déplacements, billets d'avions	3 642
Loyers	37 362
Maintenance	2 915
Honoraires Consultants	3 007
Documentation	21 952
Téléphonie	2 988
Conférences et congrès	2 250
Frais de développement (1)	610 823

Total charges constatées d'avance	**687 054**

(1) comprends deux versements effectués à la signature de contrats

2.7 Capitaux propres

2.7.1 - Généralités

Au 31 Décembre 2017 le capital social est composé de 29 459 338 actions ordinaires de 1€ de valeur nominale entièrement libérées.
Nicox ne détient pas de part de ce capital en propre.

Capital Autorisé

	Au 31 décembre	
	2017	**2016**
Le capital est constitué d'actions de valeurs nominales 1€	29 459 338	25 004 544

	En nombre d'actions	**En €**
Au 31 décembre 2016 (valeur nominale 1€)	25 004 544	25 004 544
Emission d'actions gratuites	356 897	356 897
Emission CVRs	597 897	597 897
Augmentation de capital par levée de fonds le 17 Août 2017	3 500 000	3 500 000
Au 31 décembre 2017, le capital est constitué de 29 459 338 actions de valeur nominale 1€	**29 459 338**	**29 459 338**

Le tableau de variation des capitaux propres est présenté ci-dessous :

	(1) Actions ordinaires		Primes liées au capital	Pertes cumulées	Total des capitaux propres
	Nombre	**Montant**			
Au 31 décembre 2016	**25 004 543**	**25 004 544**	**475 090 437**	**(405 671 887)**	**94 423 094**
Émission d'actions ordinaires par voie d'instruments de Capitaux Propres	3 500 000	3 500 000	27 196 550	-	30 696 550
Émission d'actions Gratuites & CVRs	954 795	954 795	-	-	954 795
Résultat de l'exercice	-	-	-	(6 788 185)	(6 788 185)
Au 31 Décembre 2017	**29 459 339**	**29 459 339**	**502 286 987**	**(412 460 072)**	**119 286 254**

2.7.2 - Options de souscription d'actions

La Société a mis en place un plan d'intéressement des salariés et des mandataires sociaux au capital prévoyant l'attribution d'options de souscription d'actions incessibles. Les options de souscription d'actions sont consenties au profit des bénéficiaires, à des dates différentes, par le Conseil d'administration sur autorisation de l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires du Groupe.

Le prix de souscription des options donnant droit à des actions est déterminé le jour où les options sont attribuées par le Conseil d'administration, étant précisé que ce prix ne peut être inférieur, tant pour la souscription d'actions nouvelles que pour l'achat d'actions existantes, au plus élevé des prix minimum déterminés par les dispositions légales en vigueur dans chaque pays, ceci pour tenir compte des différences pouvant exister entre les réglementations fiscales et sociales des pays auxquels ces bénéficiaires peuvent être rattachés.

Les options consenties peuvent, sans distinction entre les bénéficiaires et en l'absence d'une décision dérogatoire du Conseil d'administration, être levées par les bénéficiaires, soit partiellement, soit en totalité, après l'expiration d'un délai de trois années suivant la date de leur attribution si à cette date ils sont encore salariés ou mandataires sociaux 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 3 juin 2015, l'Assemblée Générale des actionnaires a approuvé un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du Groupe et a autorisé le Conseil d'administration à octroyer des options donnant droit de souscrire un nombre maximum de 600 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015), existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces options sera soumise, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction ou mandataire social, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des options. Les options attribuées sous cette autorisation doivent 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. En date du 31 décembre 2017, aucune option de souscription d'actions n'a été attribuée en vertu de ce plan.

Le 30 mai 2017, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée 36 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, 600,000 options de souscription ou d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Il n'a pas été attribué d'options au cours de l'exercice 2017

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2017, les options en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Options en circulation au 31 décembre 2017

Date du Conseil d'Administration	Options attribuées	Nombre d'actions tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015	Point de départ de l'exercice des options	Date d'expiration	Prix de souscription par option en euros	Prix de souscription par option en euros tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015	Nombre d'options annulées ou expirées	Nombre d'options annulées ou expirées tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015	Options en circulation	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options(1) en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 17 juin 2009 :											
22/03/2012	360 600	72 120	22/03/2015	22/03/2018	2,25	11,25	227 600	47 480	133 000	133 000	26 600
02/04/2012	100 000	20 000	02/04/2015	02/04/2018	2,91	14,55	100 000	20 000			
Sous total	**460 600**	**92 120**					**327 600**	**67 480**	**133 000**	**133 000**	**26 600**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 27 juillet 2012 :											
13/09/2012	104 720	20 944	13/09/2016	13/09/2018	2,62	13,1	104 720	20 384			
24/10/2012	60 000	12 000	24/10/2016	24/10/2018	2,52	12,6	60 000	12 000			
19/12/2012	35 000	7 000	19/12/2016	19/12/2018	2,31	11,55	-	0	35 000	35 000	7 000
19/02/2013	148 200	29 640	20/02/2017	20/02/2019	3,36	16,8	100 600	18 720	47 600	47 600	9 520
09/04/2013	30 000	6 000	09/04/2017	09/04/2019	3,01	15,05	30 000	6 000			
20/08/2013	110 200	22 040	20/08/2017	20/08/2019	2,48	12,4	75 000	15 000	35 200	35 200	7 040
11/11/2013	235 600	47 120	11/11/2017	11/11/2019	2,56	12,8	183 200	36 640	52 400	52 400	10 480
06/03/2014	440 917	88 183	06/03/2018	06/03/2020	2,6	13	153 517	30 703	287 400	287 400	57 480
22/05/2014	132 104	26 421	22/05/2018	22/05/2020	2,35	11,75	9 004	1 801	123 100	123 100	24 620
30/07/2014	54 003	10 801	30/07/2018	30/07/2020	2,15	10,75	12 003	2 401	42 000	42 000	8 400
Sous total	**1 350 744**	**270 149**					**728 044**	**143 649**	**622 700**	**622 700**	**124 540**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 octobre 2014 :											
30/01/2015	200 000	40 000	30/01/2019	30/01/2021	1,87	9,35			200 000	200 000	40 000
Sous total	**200 000**	**40 000**							**200 000**	**200 000**	**40 000**
Total	**2 011 344**						**1 055 644**	**211 129**	**955 700**	**955 700**	**191 140**

(1) Regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015

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

	Au 31 décembre 2017		
	Nombre d'options	**Nombre d'actions [1]**	**Moyenne pondérée des prix d'exercice des options en euros**
Options en circulation en début de période	968 200	193 640	11,87
Attribuées pendant la période	-	-	-
Annulées	(12 500)	(2 500)	14,77
En circulation à la fin de la période	**955 700**	**191 140**	**11,83**

(2) En tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

La durée de vie contractuelle résiduelle moyenne pondérée pour les options en circulation est de 2 ans et 2 mois au 31 décembre 2017 (2016 : 2 ans et 5 mois).

2.7.3 - Bons de souscription d'actions

Le 27 juillet 2012, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 20 000 par émission à titre gratuit de 100 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un maximum de 20 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015) au bénéfice de cinq membres du Conseil d'administration. Ces bons devaient être émis dans un délai maximum d'un an à compter de la date de l'assemblée et exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons est soumis à des conditions de performance consistant en la réalisation, à hauteur de 70 % au moins, et sur une période d'au moins deux années civiles, des objectifs annuels de la Société tels que fixés par le Conseil d'administration.

Le 22 octobre 2014, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 28 000 par émission à titre gratuit de 140 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un maximum de 28 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015) au bénéfice de cinq membres du Conseil d'administration. Ces bons doivent être émis dans un délai maximum d'un an à compter de la date de l'assemblée et exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons est soumis à des conditions de performance consistant en la réalisation, à hauteur de 70 % au moins sur une période d'une année civile, des objectifs annuels de la Société tels que fixés par le Conseil d'administration.

Le 3 juin 2015, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 40 000 par émission à titre gratuit de 200 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un maximum de 40 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015) au bénéfice de cinq membres du Conseil d'administration. Ces bons devront être émis dans un délai maximum d'un an à compter de la date de l'assemblée et exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons est soumis à des conditions de performance qui seront fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits.

Le 30 mai 2017, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 144 000 par émission à titre gratuit de 144 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un droit à un maximum de 144 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice de six membres du Conseil d'administration. Ces bons ont été émis par le Conseil d'administration le 8 juin 2017 et devront exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en décembre 2017.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2017, les bons de souscription d'actions (BSA) en circulation :

	Plan n°4	Plan n°5	Plan n°6	Plan n°7
Date d'assemblée	Juillet 2012	Octobre 2014	Juin 2015	Mai 2017
Date du Conseil d'administration	13 septembre 2012	30 octobre 2014	13 octobre 2015	8 juin 2017
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	20 000[(1)]	28 000[(1)]	40 000[(1)]	144 000
Point de départ d'exercice des bons	(2)	(3)	(4)	(5)
Date d'expiration	12 septembre 2017	29 octobre 2019	12 octobre 2020	7 juin 2022
Prix de souscription d'une action sur exercice d'un bon (€)	2,66[(1)]	2,19[(1)]	1,73[(1)]	11,88
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	(2)	(3)	(4)	(5)
Nombre d'actions souscrites au 31 décembre 2017	-	-	-	-
Nombre cumulé de bons de souscription d'actions annulées ou caduques	100 000	-	-	-
Bons de souscription d'actions restants en fin d'exercice	-	140 000	200 000	144 000

(1) Les chiffres correspondant à un nombre d'actions tiennent compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015. Le nombre de bons de souscription d'action correspond au nombre de droits attribués par le Conseil d'administration, de sorte que 5 bons de souscription d'actions seront requis pour souscrire une action nouvelle.

(2) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2013, que les objectifs Société 2012 et 2013 aient été atteints pour au moins 70%, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(3) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté que les objectifs Société pour 2014 aient été atteints pour au moins 70%, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(4) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation, à fin juin 2016, de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(5) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

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

	Au 31 décembre 2017		
	Nombre d'options	**Nombre d'action**	**Moyenne pondérée des prix d'exercice des options en euros**
Bons de souscription d'actions en circulation en début de période	440 000	88 000	10,44
Attribués pendant la période	144 000	144 000	11.88
Annulées ou caduques pendant la période	**(100 000)**	**(20 000)**	**13.30**
En circulation à la fin de la période	**484 000**	**212 000**	**10,28**
Exerçables à la fin de la période	**484 000**	**212 000**	**10,28**

2.7.4 - Actions gratuites

Le 13 octobre 2015, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 600 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015) existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. L'acquisition des actions gratuites attribuées le 13 octobre 2015 en vertu du plan autorisé le 13 octobre 2015 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation, de certains objectifs stratégiques non divulgués. En septembre 2016, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs stratégiques non divulgués avaient été intégralement remplis. Cette autorisation a été privée d'effet par l'Assemblée générale des Actionnaires du 30 Mai 2017.

Le 30 mai 2017, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 36 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 600,000 actions ordinaires existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. L'acquisition des actions gratuites attribuées en vertu du plan autorisé le 30 Mai 2017 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Group à hauteur au moins de 70% de réalisation. En Décembre 2017, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient étés remplis à hauteur de 80%.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2017, les actions gratuites en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Actions gratuites en circulation en 31 décembre 2017

Date du Conseil d'Administration	Catégorie	Actions attribuées	Date d'acquisition des actions	Nombre d'actions annulées ou expirées	Actions acquises	Total à émettre	Total à émettre en tenant compte du regroupement d'action intervenu le 3 décembre 2015 (3)
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 27 juillet 2012 :							
18 09 2012	A	212 180	18 09 2015	105 480	106 700		
13/09/2012	**B**	**245 970**	**13/09/2016**	**38 300**	**207 670**		
19 02 2013	A	207 500	19 02 2016	60 800	146 700		
19/02/2013	**B**	**212 400**	**19/02/2017**	**5 400**	**207 000**		
06 03 2014	A	201 690	06 03 2017	76 520	125 170		
06/03/2014	**B**	**302 720**	**06/03/2018**	**56 780**	**0**	**245 940**	**49 188**
22 05 2014	A	2 520	22 05 2017		2 520		
22/05/2014	**B**	**38 520**	**22/05/2018**	**3 600**	**0**	**34 920**	**6 984**
30 07 2014	B	21 600	30 07 2018	4 800	0	16 800	3 360
Sous-total		**1 444 900**		**351 680**	**795 560**	**297 660**	**59 532**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 octobre 2014 :							
30 01 2015	A	285 502	30 01 2019	52 002		233 500	46 700
30/01/2015	**B**	**626 504**	**30/01/2019**	**168 504**		**458 000**	**91 600**
08 05 2015	B	5 000	08 05 2019			5 000	1 000
Sous-total		**917 006**		**220 506**		**696 500**	**139 300**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 13 octobre 2015 :							
13 10 2015	C	1 486 000	13 10 2017	36 000	1 450 000		
14/04/2016	**C**	**35 000**	**14/04/2018**	**8 700**		**26 300**	**26 300**
21 09 2016	C	125 850	21 09 2018	2 400		123 450	123 450
06/12/2016	**C**	**3 600**	**06/12/2018**			**3 600**	**3 600**
06 02 2017	C	102 600	06 02 2019	4 000		98 600	98 600
Sous-total		**1 753 050**		**51 100**	**1 450 000**	**251 950**	**251 950**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 30 mai 2017							
07 09 2017	C	4 800	07 09 2019	0		4 800	4 800
Sous-total		**4 800**				**4 800**	**4 800**
Total		**4 119 756**		**623 286**	**2 245 560**	**1 250 910**	**455 582**

S'agissant des attributions antérieures au mois d'octobre 2015, le Conseil d'administration avait distingué deux catégories de bénéficiaires en fonction de leur pays de résidence afin de tenir compte de différences de régime fiscal et social. Les actions désignées sous la catégorie « A » sont soumises à une période d'acquisition fixée à trois ans, suivie d'une période de conservation de deux ans. Les actions désignées sous la catégorie « B » sont soumises à une période d'acquisition fixée à quatre ans, sans période de conservation. En octobre 2015, le Conseil d'administration a décidé de ne plus faire de distinction entre les bénéficiaires. Les actions désignées sous la catégorie « C » sont soumises à une période d'acquisition de deux ans, sans période de conservation.

(3) Regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015

2.8 Provisions pour risques et charges

Le tableau des provisions inscrites au bilan est présenté ci-dessous :

Provisions inscrites au bilan en Euros	31.12.2016	Dotations	Reprises sur Provisions	31.12.17
Provision pour dettes et créances	40 000	(1) 1 229 066	0	1 269 066
Provision pour Indemnité de Fin de Carrière (IFC)	456 251	0	61 487	394 764
Total des provisions pour risques et charges	**496 251**	**1 229 066**	**61 487**	**1 663 830**
Provision sur comptes courants filiales	583 597	827 854	583 597	(2) 827 854
Total des provisions inscrites au bilan	**1 079 848**	**2 056 920**	**645 084**	**2 491 684**

(2) Ce montant est principalement constitué de l'écart de conversion du compte courant USD de Nicox Ophthalmics au taux de clôture EUR/USD du 31/12/2017.
(3) Correspond à la provision pour dépréciation du compte courant Nicox Science Ireland à 100%.

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 Euros	Total	A moins d'un an	Entre 1 et 5 ans	A + de 5 ans
Fournisseurs & comptes rattachés	1 017 258	1 017 258		
Dettes envers le personnel	503 026	503 026		
Organismes sociaux	405 164	405 164		
Etat : Impôts et taxes à payer	279 118	279 118		
Dettes filiales et comptes courants d'actionnaires	8 424 664		8 424 664	
Total des dettes	**10 629 230**	**2 204 566**	**8 424 664**	

Le tableau relatif au poste « factures non parvenues » est présenté ci-dessous :

Fournisseurs factures non parvenues	Montants en Euros
Honoraires consultants	132 629
Honoraires juridiques, comptables…	169 364
Frais généraux	8 508
Frais de déplacement, réception	7 409
Frais de développement	180 993
Total Fournisseurs factures non parvenues	**498 903**

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	Montants en Euros
Personnel, dettes provisionnées pour congés payés et primes à payer	503 027
Charges sociales provisionnées	220 493
Charges sociales à payer	57 097
Etat & autres charges à payer	278 520
Total des charges fiscales et sociales à payer	**1 059 137**

2.10 Ecarts de conversion

Suite à la réévaluation au cours de clôture de dettes et créances en devises, la Société n'a pas comptabilisé au 31 décembre 2017 d'écarts de conversion passif.

L'écart de conversion actif d'un montant de 1 223 066€ correspond à la réévaluation du compte courant de la filiale américaine Nicox Ophthalmics Inc.

2.11 Produits constatés d'avance

Il n'y a plus de produits constatés d'avance au 31 décembre 2017. Les produits constatés d'avance du 31 décembre 2016 pour 4 274 008 concernaient exclusivement les versements effectués par VISUfarma à Nicox à l'occasion du transfert des activités commerciales européennes et destinés à couvrir les charges futures de développement des produits Azasite et NCX4240, développements opérés par la Société pour le compte de VISUfarma. Ils ont été intégralement annulés en 2017 et reconnus en produits exceptionnels, la Société n'étant plus impliquée dans le développement de ces médicaments à la demande de VISUfarma.

2.12 Frais de Recherche & Développement

Les charges d'exploitation de la Société comprennent les frais de Recherche & Développement pour un montant de 2 483 080 € au 31 Décembre 2017 contre 482 748 € au 31 Décembre 2016.

Au 31 décembre 2017, les frais de recherche et de développement correspondaient principalement à des dépenses liées aux activités de recherche de la filiale italienne.

2.13Reprises sur provisions et transferts de charges

Les reprises de provisions et transferts de charges s'élèvent à 665 644€ et sont constitués de :
- la reprise de provision au 31/12/16 du compte courant Nicox Science Ireland pour 583 597€
- de la reprise de provision de l'indemnité de fin de carrière pour un montant de 61 487€
- et divers transfert de charges pour un montant de 20 560€.

2.14Chiffre d'affaires et redevances pour concessions de brevet

Chiffre d'affaires

Au 31 décembre 2017 le chiffre d'affaires se décompose comme suit :

Chiffre d'affaires en Euros	
Refacturation aux filiales de la Société	159 203
Paiement d'étape suite à l'approbation par la FDA de Vyzulta (1)	15 106 471
Autres produits annexes	86 768
Total	**15 352 442**

(1) Le chiffre d'affaires reconnu au cours de l'exercice provient exclusivement de l'accord de licence conclu avec le partenaire Bausch & Lomb pour le produit VIZULTA™. Celui-ci est constitué d'un paiement d'étape conditionné à l'approbation de VIZULTA™, et des premières redevances sur vente suite au lancement commercial du produit aux Etats-Unis à la fin de l'année 2017.

Autres produits

Au 31 décembre 2017, les autres produits se décomposent comme suit :

Autres produits	Montants en Euros
Gains change sur opérations d'exploitation	291 791
Divers produits	55 201
Total	346 992

2.15 Autres charges

Les autres charges sont essentiellement constituées de paiements de redevances à PFIZER, lesquels sont dépendant du chiffre d'affaires reconnu avec Bausch & Lomb en 2017. Ces versements rémunèrent le rachat des droits du latanoprostene bunod auprès de Pfizer en 2009 sous forme d'un pourcentage des redevances sur ventes versées par Bausch & Lomb et d'une partie du paiement d'étape reçu au moment de l'approbation du produit par la FDA.

2.16 Charges et produits exceptionnels

Au 31 décembre 2017, les charges exceptionnelles de Nicox S.A. s'analysent comme suit :

Charges Exceptionnelles	**Montants en Euros**
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	485 493
Charges exceptionnelles sur opérations en capital	12 017
Autres charges exceptionnelles	128 674
Total des charges exceptionnelles	**626 184**

Les charges exceptionnelles se décomposent de la façon suivante:

- ✓ les charges exceptionnelles sur opérations en capital correspondent à la sortie d'immobilisations corporelles cédées ainsi qu'une régularisation de dotations aux amortissements.
- ✓ les autres charges exceptionnelles correspondent à l'annulation d'un produit à recevoir devenu sans objet 128 674€.

Produits exceptionnels	**Montants en Euros**
Autres produits exceptionnels *	1 650 000

Transfert de charges **	4 274 008
Total des produits exceptionnels	**5 924 008**

*Correspond à un complément de prix reçu de VisuFarma

**En Septembre 2017, Nicox SA et Visufarma ont amendé certaines dispositions de leur accord relatif au transfert des opérations commerciales européennes et internationales de Nicox à Visufarma réalisé en Août 2016. Par la suite Nicox et Visufarma sont convenus que Nicox ne sera plus responsable de la réalisation du développement et de l'approbation règlementaire de NCX 4240 en Europe. Cet amendement s'est traduit par un produit exceptionnel de plus de € 4 millions d'euros.

2.17 Charges et produits financiers

Au 31 décembre 2017, les charges et produits financiers de Nicox S.A. s'analysent comme suit :

- **Charges financières**

Charges financières	**Montants en Euros**
Différences négatives de change (1)	377 806
Charges nettes sur Cessions de VMP	37 307
Autres charges financières	37 220
Total des charges financières	**452 333**

(1) Incluant les réévaluations des comptes bancaires en USD pour 301 553 €

- **Produits financiers**

Produits financiers	**Montants en Euros**
Produits Financiers de placements	0
Produit financier sur prêt (1)	1 281 809
Autres intérêts et produits assimilés (2)	253 919
Reprises sur provisions et transferts de charges	0
Produits nets sur cession de VMP	185 170
Différences positives de change	2 557
Total des produits financiers	**1 723 454**

(1) Les produits financiers sur prêt correspondent aux intérêts sur le prêt obligataire sur VisuFarma.
(2) Les autres intérêts et produits assimilés incluent la refacturation d'intérêts sur comptes courants aux filiales pour un montant de 228 508 € ainsi que des produits financiers sur des comptes à terme pour 25 411 €.

2.18 Autres engagements financiers

Engagement donnés

A la connaissance de la Société, les engagements présentés décrits dans les paragraphes suivants, représentent l'intégralité des engagements hors bilan significatifs de la Société, ou qui pourraient le devenir dans le futur. Une synthèse de ces derniers est présentée dans les tableaux ci-après :

Obligations contractuelles	Total	Paiements dus par période		
		A moins d'un an	De un à cinq ans	A plus de cinq ans
Contrats de location locaux	106 535	106 535	0	-
Contrats de location véhicules	50 139	26 483	23 656	-
Engagements dans la Recherche et Développement	2 258 257	2 258 257	-	-
Accords de licences	12 507 296	0	12 507 296	-
Engagements de dettes financières	16 676 395	0	16 676 395	-
Total	**31 598 622**	**2 391 275**	**29 207 347**	

Suite à la signature de l'accord sur transfert des activités commerciales de certaines filiales de la Société à VISUfarma et Iris TopCo limited, Nicox SA bénéficie d'engagements de remboursements de frais et de compléments de prix à recevoir de la part de son partenaire tel que décrit ci-dessous :

L'accord avec VISUfarma prévoit un complément de prix à recevoir pour un montant maximum de 5 millions d'euros dont 1.6 million ont été réglés en 2017. Le complément de prix restant est divisé en deux paiements d'étapes indexés sur des objectifs commerciaux. Au 31 décembre 2017, la Société a valorisé à zéro les éventuels compléments de prix à recevoir.

Accords de licences

Bausch & Lomb

En mars 2010, la Société a signé un accord de licence avec Bausch + Lomb (société du groupe Valeant), leader de la santé oculaire, lui allouant les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation de LATANAPROSTENE BUNOD (solution ophtalmique de latanoprostène bunod à 0,024 %). Selon les termes de l'accord, Bausch + Lomb a versé un paiement initial de licence de $ 10 millions à la Société à la signature de l'accord, suivi d'un paiement d'étape additionnel de $ 10 millions en avril 2012 suite à la décision de poursuivre le développement de LATANAPROSTENE BUNOD après la finalisation de l'étude de phase 2b achevée fin 2011. La Société a reçu en 2017 un paiement d'étape de $17.5 suite à l'enregistrement de VYZULTA par la FDA le 2 novembre 2017.

La Société pourrait également recevoir dans le futur, des paiements potentiels supplémentaires pouvant atteindre un total maximum de $ 145 millions, conditionnés à la réalisation d'étapes réglementaires et commerciales, résultant en des paiements d'étapes nets pour la Société pouvant atteindre un total maximum de $ 117,5 millions après déduction des paiements dus à Pfizer dans le cadre de l'accord conclu en 2009. La Société devrait également recevoir d'éventuelles redevances nettes sur les ventes pouvant aller de 6 à 11 % après déduction des paiements dus à Pfizer.

Cet accord restera en vigueur jusqu'à l'expiration des obligations de paiement de redevances de Bausch + Lomb, à moins d'une résiliation anticipée par la Société ou Bausch + Lomb, conformément à la clause de résiliation anticipée prévue au contrat. La Société pourrait résilier cet accord pays par pays si Bausch + Lomb ne met pas en œuvre tous les efforts commerciaux raisonnables pour développer et commercialiser les produits sous licence dans le cadre de cet accord. Il pourrait également mettre fin à la totalité de cet accord si Bausch + Lomb conteste ou incite un tiers à contester la validité ou la propriété de ses brevets sous licence ou encore omet ou se trouve dans l'incapacité de remplir ses obligations de paiement dans le cadre de cet accord. En cas de résiliation, les licences que la Société a octroyées à Bausch + Lomb seraient résiliées et toute sous-licence octroyée par Bausch + Lomb serait soit attribuée à la Société soit résiliée.

Pfizer

En août 2009, la Société a conclu un contrat avec Pfizer mettant fin à leurs précédents accords de collaboration d'août 2004 et de mars 2006. Selon les termes de ce contrat, la Société a recouvré l'ensemble des droits de développement et de commercialisation du latanoprostène bunod (désormais connu sous le nom de marque VYZULTA) notamment le droit de sous-licencier, ainsi que la totalité des données et des informations de développement. Ce médicament est actuellement licencié à Bausch + Lomb (voir ci-dessus) et commercialisé depuis décembre 2017. Par ailleurs, la Société peut également accéder à certaines informations de développement du Xalatan (latanoprost) appartenant à Pfizer, notamment les dossiers réglementaires du Xalatan. En contrepartie, la Société s'est engagée à verser à Pfizer deux paiements d'étape de $15 millions chacun. Le premier paiement, qui était lié à l'approbation aux États-Unis de VYZULTA a été payé en décembre 2017. Le second est lié à la réalisation de niveaux de ventes prédéfinis. La Société est également redevable de redevances sur les ventes futures. La Société a également recouvré les droits d'un certain nombre de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique, au stade de recherche, pour le traitement de la rétinopathie diabétique et du glaucome.

Fera Pharmaceutical

En novembre 2015, la Société a signé un contrat de licence exclusif avec Fera Pharmaceuticals, société pharmaceutique spécialisée à capitaux privés, pour le développement et la commercialisation du naproxcinod aux Etats-Unis. L'accord prévoit que Fera se concentrera dans un premier temps sur le traitement des signes et symptômes de l'arthrose, puis consultera la FDA américaine (*Food and Drug Administration*) au sujet des travaux cliniques supplémentaires requis avant de soumettre un dossier de *New Drug Application* (NDA) pour la naproxcinod. Fera Pharmaceuticals prendra en charge l'ensemble des activités et des coûts de développement clinique, de fabrication et de commercialisation.

Selon les termes du contrat, la Société pourrait toucher jusqu'à 35 millions de dollars sous formes de paiements liés à des étapes commerciales, plus 7% de redevances sur les futures ventes du naproxcinod aux Etats-Unis.

A noter que Fera Pharmaceuticals pourrait recevoir des redevances d'un montant non divulgué dans le cas où le naproxcinod serait approuvé et commercialisé en utilisant des données générées par Fera Pharmaceuticals, quels que soient l'indication thérapeutique et le territoire (hors Etats-Unis).

Ora

La fililale américaine, Nicox Ophthlamics Inc., détenue à 100% par Nicox SA, a signé le 29 janvier 2016 un accord de licence avec Ora Inc., leader mondial de la recherche clinique et du développement de produits ophtalmiques. Cet accord accorde à Ora l'exclusivité mondiale des droits sur le développement et la commercialisation de l'AC-120 de la Société, un candidat-médicament innovant contre le gonflement palpébral matinal. Selon les termes du contrat de licence exclusif, Ora prendra en charge toutes les activités de développement et financera ce programme au travers de sa branche d'investissement. Ora entend ainsi poursuivre le développement clinique de l'AC-120 avant d'octroyer une sous-licence de commercialisation à un tiers. En cas d'approbation de l'AC-120 par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine, la Société recevrait un paiement d'étape de 10 millions de dollars, et un pourcentage sur l'ensemble des revenus que pourrait percevoir Ora dans le cadre d'un accord de sous-licence.

Garanties

Le 2 septembre 2014 une garantie à première demande d'un montant de 150 000 € a été signée par Nicox SA pour le compte de Nicox Pharma, en faveur de TEMSYS-ALD AUTOMOTIVE, dans le cadre de contrats de location de véhicules automobiles en longue durée avec prestation de services associés.

La Société a récupéré cette garantie au cours du 2ème trimestre 2017 suite à la cession des activités commerciales.

Passifs éventuels

En dehors des litiges liés aux activités courantes de la Société, et dont il est permis de penser qu'ils sont d'ores et déjà convenablement provisionnés ou qu'il est peu probable qu'ils engendrent un coût significatif pour la Société, les éléments suivants doivent être signalés.

Depuis juin 2005, la Société a mis en place de nouvelles dispositions prévoyant qu'en cas de cession de l'ensemble des actions de la Société à un actionnaire ou d'un changement de contrôle la Société se traduisant par un actionnaire détenant plus de 50 % du capital de la Société 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 un an 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 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 3 077 511 € sur la base des salaires nets des bénéficiaires perçus au cours des douze derniers mois.

En outre, en cas de rupture de son contrat de travail à l'initiative la Société, chaque bénéficiaire de ces dispositions, à l'exclusion du PDG, recevra une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre six mois et dix-huit mois de salaire. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, la Société devrait verser une indemnité d'un montant total de 1 186 713€ sur la base des salaires nets des bénéficiaires perçus au cours des douze derniers mois. 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 2017.

En juin 2017, la Société a pris un engagement vis à vis du PDG, lequel prévoit qu'en cas de révocation de ses fonctions, le PDG, sauf cas de révocation pour faute grave, aurait droit à une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le Conseil de la réalisation, au moment de cette révocation, du critère de performance suivant :

- qu'au moins un produit approuvé génère, directement ou indirectement, des revenus pour une entité du Groupe.

Dans le cas où ce critère ne serait pas 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.

L'indemnité ne pourra être versée qu'une seule fois. Dans l'éventualité où ce mandataire social serait révoqué en 2017, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant de € 1 448 187 €.

2.19 Rémunération des dirigeants et des mandataires sociaux

Le montant global des rémunérations comptabilisées au 31 Décembre 2017 pour les six Administrateurs, est récapitulé dans le tableau ci-dessous :

	2017	2016
	(en milliers d'Euros)	

Avantages à court terme	777	932
Avantages postérieurs à l'emploi	54	53
Total	**985**	**985**

Au 31 décembre 2017, 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 ou de souscription par bon en €**	**Nombre de BSA d'options ou d'actions gratuites**	**Nombre d'actions à émettre**	**Date d'expiration**
Actions gratuites	-	830 000	214 000	-
Options de souscription d'actions	1.87	200 000	40 000	30/01/21
Bons de souscription d'actions	8.65	200 000	40 000	12/10/20
Bons de souscription d'actions	10.95	140 000	28 000	19/10/19
Bons de souscription d'actions	11.88	144 000	144 000	07/06/22

2.20 Honoraires des Commissaires aux comptes et des membres de leur réseau

L'Emetteur s'entend comme étant la société mère, Nicox S.A.

	Ernst & Young Audit				Novances			
	Montant (HT)		en %		Montant (HT)		en %	
	2016	2017	2016	2017	2016	2017	2017	2016
Audit								
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés								
• Emetteur	182 784	125 000	62.19%	25.11%	37 653	18 735	100 %	100 %
Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes								
• Emetteur	111 135	372 863	37.81 %	74.89%				
Sous-total	***293 919***	***497 863***	***100 %***	***100 %***	***37 653***	***18 735***	***100 %***	***100 %***
Autres prestations rendues par les réseaux								
• Fiscal	6 737	6 225	100.00%	100.00%	-	-	-	-
• Autres (à préciser si > 10% des honoraires d'audit)		-			-	-	-	-
Sous total	***6 737***	***6 225***	***100.00%***	***100.00%***	-	-	-	-
TOTAL	**300 656**	**504 088**			**37 653**	**18 735**		

2.21 Effectif

A la clôture de l'exercice, la Société emploie 17 personnes

Sur les 17 personnes salariées de la Société :

- 16 sont en CDI et 1 en CDD
- 9 travaillent dans les services Administration & Corporate et 8 dans les autres services

2.22Impôts et situation fiscale latente

A la clôture de l'exercice la situation fiscale de la Société s'analyse comme suit :

- Crédit d'impôt recherche au 31 décembre 2017 : 555 929 €
- Déficits ordinaires indéfiniment reportables : 440 361 947 €

2.23Filiales et participation

Filiales et participations détenues au 31 décembre 2017

A la clôture de l'exercice Nicox SA détient des participations dans 4 sociétés :

- Nicox Research Institute, société à responsabilité limitée de droit italien créée en octobre 1999 et détenue à 100% par Nicox S.A.
- Nicox Ophtalmics Inc, société américaine acquise le 22 octobre 2014 détenue à 100% par Nicox SA
- Nicox Science Ireland Limited créée le 3 juillet 2014 et détenue à 100% par Nicox SA
- Iris TopCo limited crée le 9 juin 2016 et détenue à 15.07% par Nicox SA

Tableau des filiales et participations :

En Euros	Nicox Research Institute	Nicox Ophthalmics Inc.	Nicox Science Ireland	Iris TopCo
Capital Social	100 000	886	1	
Capitaux propres autres que le capital (avant affectation du résultat)	(3 182 028)	(13 151 579)	-	
Quote-part de capital détenue	100%	100%	100%	15.07%
Valeur comptable des titres détenus brute	1 009 760	54 621 792	1	68 250
Prêts et avances consentis par la Société et non encore remboursés	0	15 013 533	827 854	15 331 209
Valeur comptable nette des prêts et avances	0	15 013 533	-	15 331 209
Cautions et avals donnés par la Société		-	-	
Chiffre d'affaires hors taxes du dernier exercice clos au 31 décembre 2017	2 448 580	-	-	
Résultat (bénéfice ou perte du dernier exercice clos au 31 décembre 2017)	77 185	(3 300 076)	-	
Dividendes encaissés par la Société au cours de l'exercice	-	-	-	

2.24 Relations avec les parties liées

Engagement du Conseil d'administration du 8 juin 2017 au bénéfice du Président Directeur Général portant sur des indemnités dues ou susceptibles d'être dues à raison de la cessation de ses fonctions remplaçant un précédent engagement du 11 juin 2011.
Cet engagement prévoit qu'en cas de révocation de Michele Garufi de ses fonctions de Directeur Général ou de Président du Conseil d'administration, sauf le cas de révocation pour faute grave, il aurait droit à une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le Conseil de la réalisation, au moment de cette révocation, du critère de performance suivant :

- Qu'au moins un produit approuvé génère, directement ou indirectement, des revenus pour une entité du Groupe.

Dans le cas où ce critère ne serait pas 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.
L'indemnité ne pourra être versée qu'une seule fois.
Cet engagement a été notifié aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée du 14 juin 2017 et sera soumis à l'approbation de la prochaine assemblée générale ordinaire.

2.25 Comptes consolidés

Des comptes consolidés ont été préparés par Nicox S.A. au 31 décembre 2017. Les comptes consolidés du Groupe comprennent en intégration globale les comptes de Nicox S.A et de ses filiales détenues à 100%, Nicox Research Institute, Nicox Ophthalmics Inc et Nicox Science Ireland. Les soldes et opérations réciproques entre les sociétés du Groupe ont été éliminés. Les comptes de toutes les filiales sont clôturés au 31 décembre.

2.26 Evènements postérieurs à la clôture

Le 14 mars, Nicox a annoncé la signature d'un amendement à son accord de licence mondial avec Bausch +Lomb portant sur VYZULTATM commercialisé aux Etats-Unis depuis décembre 2017. Selon les termes de l'accord initial signé en 2010, Bausch + Lomb aurait payé à Nicox des redevances entre 10% et 15% sur les ventes mondiales nettes de VYZULTATM en trois seuils de redevances déclenchés par des montants de ventes annuelles, prédéfinies et croissantes. Dans le cadre d'un accord transactionnel réglant définitivement certains points allégués entre les parties, l'amendement prévoit qu'à compter du 1er janvier 2019, les redevances dues à Nicox en vertu de l'accord initial seront augmentées de 1% pour les ventes nettes excédant 300 millions de dollars par an. Les redevances s'échelonnent désormais de 10% à 16%, en quatre seuils, le seuil maximum pouvant être atteint si le montant des ventes mondiales nettes excède 500 millions de dollars par an. En tenant compte des redevances dues par Nicox à Pfizer, le montant net des redevances revenant à Nicox s'échelonnera de 6% à 12% contre 6% à 11% initialement. De plus, le montant des paiements d'étape potentiels dus à Nicox par Bausch + Lomb a été augmenté de 20 millions de dollars, répartis entre les trois paiements d'étape existants correspondant à des montants croissants de ventes nettes. Le premier montant additionnel sera ajouté au paiement d'étape qui serait dû à l'atteinte d'un montant annuel de ventes nettes de 300 millions de dollars et le dernier montant sera ajouté au paiement d'étape qui serait dû à l'atteinte d'un montant de ventes nettes de 700 millions de dollars. En conséquence, le montant total des paiements d'étape potentiels dus à Nicox a été augmenté, passant de 145 millions de dollars à 165 millions de dollars, Le prochain paiement d'étape dû par Bausch + Lomb, à l'atteinte de ventes nettes pour VYZULTATM de 100 millions de dollars, demeure d'un montant de 20 millions de dollars, comme prévu initialement, dont 15 millions de dollars dus à Pfizer. VYZULTATM est commercialisé aux Etats-Unis par Bausch + Lomb depuis décembre 2017.

2.27 Tableau des résultats des 5 derniers exercices

	31-12-2017	31-12-2016	31-12-2015	31-12-2014	31-12-2013
CAPITAL EN FIN D'EXERCICE					
Capital social	29 459 338	25 004 543	22 869 669	19 848 330	14 863 372
-Nombre d'actions ordinaires	29 459 338	25 004 543	22 869 669	99 241 648	74 316 858
-Nombre d'action à créer par droit de souscription	858 722	999 120	975 224	2 935 675	2 144 099
OPERATIONS & RESULTATS					
Chiffre d'affaires hors taxes	15 352 442	1 512 319	2 311 923	2 401 699	824 005
Résultat avant impôts, participation, dotations	-5 825 286	-43 449 146	-10 758 553	-23 973 478	-5 521 603
aux amortissements & provisions					
Impôt sur les bénéfices (crédit d'impôt recherche)	-555 929	-382 717	-727 153	671 652	-499 508
Participation des salariés					
Dotations aux amortissements & provisions	1 518 827	-24 005 215	-1 799 084	-1 098 181	-11 462 065
Résultat net	-6 788184	-19 061 214	- 20 126 481	- 24 400 007	-16 484 160
Résultat distribué					
RESULTAT PAR ACTION					
Résultat après impôt, participation, mais avant dotations aux amortissements & provisions	-0.18	-1.72	-0.44	-0.23	-0.07
Résultat net	-0.23	-0.76	-0.88	-0.25	-0.22
Résultat net dilué	-0.23	-0.76	-0.88	-0.24	-0.22
Dividende attribué					-
PERSONNEL					
Effectif moyen	17	21	24	25	24
Masse salariale	2 030 263	3 433 268	2 864 938	3 287 760	3 011 508
Somme versée au titre des avantages sociaux [sécurité sociale, oeuvres sociales, etc.]	1 269 931	1 558 091	1 565 711	1 259 381	1 622 218

2.28 Objectifs et politiques de gestion des risques financiers

Les principaux instruments financiers de la Société sont constitués d'actifs financiers, d'équivalents de trésorerie, et de dépôts à court terme. L'objectif de ces instruments est de financer les activités de la Société. Cette dernière détient également d'autres instruments financiers tels que des créances et dettes commerciales qui sont générées dans le cadre de ses activités opérationnelles.

2.28.1 Risque de change

La Société communique son information financière en euros. La majorité des dépenses encourues par la Société sont libellées en euros. Certaines dépenses et certains revenus tirés des ententes conclues avec les partenaires pharmaceutiques de la Société sont cependant libellés en dollars américains. Au cours de l'exercice 2017, environ 49.72 % des dépenses opérationnelles ont été réalisées en dollars américains.

Les fluctuations du cours de l'euro par rapport au dollar américain pourraient potentiellement avoir un impact significatif sur le résultat opérationnel de la Société notamment au travers du contrat de licence pour les droits mondiaux de VYZULTA concédés par B&L pour lequel la Société pourrait recevoir des paiements d'étape d'un montant net des sommes à payer à PFIZER pouvant aller jusqu'à 130 millions de dollars ainsi que des redevances nettes de 6 à 11%. La Société ne détient pas de créances significatives exposées au risque de change.

La Société n'utilise pas de produits dérivés et n'a pas mis en place de procédures internes spécifiques pour mitiger le risque de change.

La Société ne détient pas d'actifs financiers ni de dette bancaire libellés en devise étrangère.

2.28.2 Risque de taux d'intérêt

Dans le cadre de ses activités, la Société est exposée aux fluctuations des taux d'intérêts. Le risque de taux d'intérêt affecte le rendement des équivalents de trésorerie et des instruments financiers courants et non courants, et expose la Société à une diminution potentielle des produits financiers générés par ces actifs. La Société n'utilise pas de produits dérivés pour mitiger le risque de taux d'intérêt.

2.28.3 Risque de marché

Au 31 décembre 2017, la Société ne dispose pas d'instruments financiers et n'est donc pas exposé au risque de marché.

2.28.4 Risque de liquidité

La Société ne détient pas de prêt auprès d'établissements de crédit qui pourrait se prévaloir d'une clause de remboursement anticipé.

Dans l'ensemble, les activités sont déficitaires et pourraient le rester à court terme. Au 31 décembre 2017, la Société détenait € 37.4 millions en trésorerie et équivalents de trésorerie (€7 millions au 31 décembre 2016).

2.28.5 Risque de crédit

Il n'existe *a priori* pas de risque de recouvrement de la créance liée au Crédit d'Impôt Recherche, étant donné qu'il s'agit d'une créance de l'Etat français.

Concernant les autres actifs financiers du Groupe, à savoir la trésorerie, les équivalents de trésorerie, l'exposition au risque de crédit est conditionnelle à un potentiel défaut de paiement des tiers concernés.

A ce jour, les équivalents de trésorerie sont composés de comptes à terme.

Concernant le prêt obligataire détenu sur Visufarma B.V., Cf note 1.2.3.

Nicox
Exercice clos le 31 décembre 2017

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

NOVANCES DAVID ET ASSOCIES
455, promenade des Anglais
Immeuble Horizon
06285 Nice Cedex 03
S.A.S. au capital de € 62.500
326 354 099 R.C.S. Nice

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale d'Aix-en-Provence - Bastia

ERNST & YOUNG Audit
Tour First
TSA 14444
92037 Paris-La Défense Cedex
S.A.S. à capital variable
344 366 315 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

Nicox

Exercice clos le 31 décembre 2017

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

A l'Assemblée Générale de la société Nicox,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous avons effectué l'audit des comptes annuels de la société Nicox relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2017, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

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.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondement de l'opinion

Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels » du présent rapport.

Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance qui nous sont applicables, sur la période du 1er janvier 2017 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 537/2014 ou par le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

En application des dispositions des articles L. 823-9 et R. 823-7 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes annuels pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes annuels pris isolément.

Evaluation des titres de participation

Risque identifié	Notre réponse
Au 31 décembre 2017, les titres de participation s'élèvent à M€ 55,7 au regard d'un total de bilan de M€ 131,6. Comme indiqué dans la note 1.2.3 « Immobilisations financières » de l'annexe aux comptes annuels, une provision pour dépréciation est constituée lorsque la valeur d'usage des titres de participation est inférieure au coût d'acquisition. Cette valeur d'usage est appréciée au cas par cas en tenant compte de la quote-part des capitaux propres correspondant à la participation et des perspectives de rentabilité. Nous avons considéré que l'évaluation des titres de participation constituait un point clé de l'audit en raison de leur importance dans les comptes annuels de votre société et parce que la détermination de la valeur d'usage nécessite l'utilisation d'hypothèses, estimations ou appréciations.	Nos diligences ont principalement consisté à : prendre connaissance des principales hypothèses utilisées, notamment les prévisions de flux de trésorerie et taux d'actualisation utilisés et les comparer à l'avancement des projets et aux résultats obtenus sur ces derniers, également en fonction de notre connaissance de l'environnement et lorsque cela a été possible, à des données tierces ; examiner la cohérence des projections de marché sur la base de données disponibles et comparables et réaliser des tests de sensibilité sur les tests de dépréciation obtenus effectués par la direction ; apprécier, en incluant des experts en évaluation dans notre équipe d'audit, la méthodologie retenue et les taux d'actualisation utilisés par la direction. Enfin, nous nous sommes également assurés du caractère approprié des informations fournies dans l'annexe aux comptes annuels.

Evaluation de la valeur recouvrable du prêt obligataire envers la société Visufarma B.V.

Risque identifié	Notre réponse
Au 31 décembre 2017, votre société détient un prêt obligataire envers la société Visufarma B.V. d'un montant de M€ 15,3 tel que mentionné dans la note 1.2.3 « Immobilisations financières » de l'annexe aux comptes annuels. La direction effectue des travaux permettant l'identification d'éventuels indices de pertes de valeur de ce prêt à la date de clôture. Nous avons considéré que l'évaluation de la valeur recouvrable du prêt envers la société Visufarma B.V. constituait un point clé de l'audit compte tenu de son importance significative dans les comptes de votre société et du degré de jugement nécessaire pour la direction notamment sur la performance de l'entreprise et sur la capacité de financement de la société Visufarma B.V. sous-tendant la valorisation du prêt obligataire.	Nos diligences ont principalement consisté à : mener une procédure de confirmation vis-à-vis de Visufarma B.V. et examiner la concordance du montant confirmé avec les comptes de votre société ; nous entretenir avec la direction de la société Visufarma B.V. afin d'analyser les hypothèses sous-tendant la continuité d'exploitation en les rapprochant des éléments prévisionnels mis à notre disposition par la direction ; prendre connaissance des comptes consolidés 2016 audités et dont le rapport d'audit a été signé le 14 février 2018 ; obtenir de la part de la direction de votre société l'analyse de la recouvrabilité du prêt en corroborant les principales hypothèses avec les comptes consolidés audités de la société Visufarma B.V. et une analyse de valorisation de votre société effectuée par la direction.

Enfin, nous nous sommes assurés du caractère approprié des informations fournies dans l'annexe des comptes annuels.

Vérification du rapport de gestion et des autres documents adressés aux actionnaires

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Informations données dans le rapport de gestion et dans les autres documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels

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 autres documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

Rapport sur le gouvernement d'entreprise

Nous attestons de l'existence, dans le rapport du conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise, des informations requises par les articles L. 225-37-3 et L. 225-37-4 du Code de commerce.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L. 225-37-3 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.

Concernant les informations relatives aux éléments que votre société a considéré susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique d'achat ou d'échange, fournies en application des dispositions de l'article L. 225-37-5 du Code de commerce, nous avons vérifié leur conformité avec les documents dont elles sont issues et qui nous ont été communiqués. Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur ces informations.

Autres informations

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital ou des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Informations résultant d'autres obligations légales et réglementaires

Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Nicox par votre assemblée générale du 18 juin 2014 pour le cabinet NOVANCES DAVID ET ASSOCIES et du 28 mai 1999 pour le cabinet ERNST & YOUNG Audit.

Au 31 décembre 2017, le cabinet NOVANCES DAVID ET ASSOCIES était dans la quatrième année de sa mission sans interruption et le cabinet ERNST & YOUNG Audit dans la dix-neuvième année.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes annuels

Il appartient à la direction d'établir des comptes annuels présentant une image fidèle conformément aux règles et principes comptables français ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes annuels ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes annuels, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels

Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes annuels. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L. 823-10-1 du Code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes annuels comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;

- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;

- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes annuels ;

- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes annuels au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;

- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes annuels et évalue si les comptes annuels reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle.

Rapport au comité d'audit

Nous remettons un rapport au comité d'audit qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit figurent les risques d'anomalies significatives, que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit, qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537-2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L. 822-10 à L. 822-14 du Code de commerce et dans le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Nice et Paris-La Défense, le 16 mars 2018

Les Commissaires aux Comptes

NOVANCES DAVID ET ASSOCIES

ERNST & YOUNG Audit

Jean-Pierre Giraud

Nicolas Pfeuty

20.5 Informations financières intermédiaires et autres

Sans objet.

20.6 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.

20.7 Procédures judiciaires et d'arbitrages

Il n'existe pas de procédure administrative, 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 autre que la procédure administrative mentionnée ci-dessous :

La société Teva Pharmaceuticals a déposé le 23 novembre 2016 une opposition visant le brevet européen couvrant le latanoprostene bunod. Cette procédure suit actuellement son cours (voir la section 4.1.23 du Document de Référence).

20.8 Changement significatif de la situation financière ou commerciale depuis le 1er janvier 2018

Les principaux événements marquants depuis le 1er janvier 2018 sont indiqués à la section 5.1 du Document de Référence.

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 16 mars 2018 : 29 555 226
Valeur nominale de chaque action ordinaire : € 1

Au 31 décembre 2017, les données étaient les suivantes :
Nombre d'actions ordinaires : 29 459 338
Valeur nominale de chaque action ordinaire : € 1

Capital statutaire (mis à jour au 16 mars 2018): 29 555 226
€ 29 555 226 divisé en 29 555 226 actions
Valeur nominale de chaque action ordinaire : € 1

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 mai 2017 a autorisé le Conseil d'administration à procéder à un programme de rachat d'actions Nicox, conformément aux articles L. 225-209 et suivant du Code de commerce, dans les limites de 5% du capital social et d'un montant maximal de € 2 000 000.

Les actions pourront être acquises dans le cadre de ce programme de rachat d'actions, sur décision du Conseil d'administration, en vue de :

- leur conservation et remise ultérieure à titre de paiement ou d'échange, notamment dans le cadre d'opérations de croissance externe ;
- la mise en œuvre de plans d'options d'achat d'actions, de plans d'attribution gratuite d'actions, d'opérations d'actionnariat salarié réservées aux adhérents à un plan d'épargne d'entreprise, conformément aux articles L. 3331-1 et suivants du Code du travail, ou d'allocation d'actions au profit des salariés et/ou dirigeants mandataires sociaux de la Société et des sociétés qui lui sont liées ;
- leur remise lors de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société ;
- leur annulation, en tout ou partie, dans le cadre d'une réduction de capital ;
- l'animation du marché secondaire ou la liquidité des actions de la Société par un prestataire de services d'investissement dans le cadre d'un contrat de liquidité conforme à une charte de déontologie reconnue par l'Autorité des marchés financiers ;
- leur utilisation dans le cadre de toute opération de couverture des engagements de la Société au titre d'instruments financiers portant notamment sur l'évolution du cours des actions de la Société ; ou
- la mise en œuvre de toute pratique de marché qui viendrait à être reconnue par la loi ou l'Autorité des marchés financiers.

Ces opérations d'acquisition, de cession, de transfert ou d'échange d'actions pourront être réalisées par tous moyens, notamment sur le marché (réglementé ou non), sur un système multilatéral de négociation (MTF), via un internalisateur systématique ou de gré à gré et, le cas échéant, notamment par voie d'acquisition ou de cession

de blocs ou par recours à des instruments financiers dérivés (options, bons négociables...), à tout moment, sauf en période d'offre publique portant sur les titres de la Société, dans le respect de la réglementation en vigueur. La part du programme de rachat pouvant être effectuée par négociations de blocs pourra atteindre la totalité du programme.

Le montant maximal de fonds destinés à la réalisation de ce programme d'achat d'actions sera de 2 millions d'euros.

Dans le cadre de ce programme, le prix maximum d'achat (hors frais) est fixé à € 35 par action. Le Conseil d'administration pourra toutefois ajuster le prix d'achat susmentionné en cas d'incorporation de primes, de réserves ou de bénéfices, donnant lieu soit à l'élévation de la valeur nominale des actions, soit à la création et à l'attribution gratuite d'actions, ainsi qu'en cas de division de la valeur nominale de l'action ou de regroupement d'actions pour tenir compte de l'incidence de ces opérations sur la valeur de l'action.

Cette autorisation 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 2017, sans toutefois pouvoir excéder une durée maximum de 18 mois à compter du 16 mai 2017, date de l'Assemblée générale ayant accordé l'autorisation.

La Société avait mis en œuvre un programme de rachat d'actions autorisé par l'Assemblée générale ordinaire du 21 juin 2016 de l'objectif d'animation du marché ou de la liquidité de l'action Nicox par un prestataire d'investissement dans le cadre d'un contrat de liquidité conforme à une charte de déontologie reconnue par l'Autorité des marchés financiers. Il a été mis fin à ce programme de rachat d'actions à effet du 31 mai 2017.

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 2017, 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 Document de Référence.

21.1.5 Synthèse des instruments dilutifs

Au 1er mars 2018, le nombre total d'actions ordinaires susceptibles d'être créées par exercice intégral de l'ensemble des droits donnant accès au capital de la Société s'élève à 1 451 222 actions nouvelles.
Le tableau suivant présente la synthèse des instruments dilutifs de Nicox :

Nature d'instruments dilutifs	Nombre d'instruments	Actions nouvelles potentielles
Actions gratuites	1 256 610	648 082 (1)
Stocks options	955 700	191 140
Bons de souscription d'actions	484 000	212 000
Bons d'attribution d'actions B et C (2)	400 000	400 000
Total	**3 096 310**	**1 451 222**

(1) Déduction faite de 290 000 actions nouvelles livrées à leurs bénéficiaires en date du 13 octobre 2017 conformément aux termes du plan concerné, dont 100 000 actions au bénéfice du Président Directeur Général.

(2) Bons attribués aux anciens actionnaires d'Aciex Therapeutics, Inc., dont 350 000 bons de catégorie B et 50 000 bons de catégorie C, le Groupe considérant comme improbable la réalisation de la condition pour le paiement des 50 000 bons de catégorie C.

21.1.6 Délégations d'augmentation de capital en cours de validité

L'Assemblée générale extraordinaire du 30 mai 2017 a délégué au Conseil d'administration sa compétence et/ou ses pouvoirs, dans les conditions suivantes :

Délégations consenties au Conseil d'administration par l'Assemblée générale extraordinaire du 30 mai 2017	Montant nominal maximum de l'augmentation de capital (en euros)	Durée de la délégation à compter de la date de réunion de l'Assemblée générale extraordinaire du 30 mai 2017	Modalités de détermination du prix planché fixées	Utilisation de la délégation au cours de l'année 2017
Délégation de compétence pour émettre des actions, des titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital de la Société ou donnant droit à l'attribution de titres de créances ainsi que des valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital à émettre de la Société, avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires (résolution n° 1).	12 500 000 (1)	26 mois	n/a	-
Délégation de compétence pour émettre des actions, des titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital de la Société ou donnant droit à l'attribution de titres de créances ainsi que des valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital à émettre, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires et par offre au public (résolution n° 2).	8 700 000 (1)	26 mois	Valeur minimale égale à la moyenne pondérée des cours de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris lors des trois dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 5 %.	-
Délégation de compétence pour émettre des actions, des titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital de la Société ou donnant droit à l'attribution de titres de créances ainsi que des valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital à émettre, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires et par placement privé (résolution n° 3).	8 700 000 (1)	26 mois	Valeur minimale égale à la moyenne pondérée des cours de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris lors des trois dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 5 %.	-

Délégations consenties au Conseil d'administration par l'Assemblée générale extraordinaire du 30 mai 2017	Montant nominal maximum de l'augmentation de capital (en euros)	Durée de la délégation à compter de la date de réunion de l'Assemblée générale extraordinaire du 30 mai 2017	Modalités de détermination du prix planché fixées	Utilisation de la délégation au cours de l'année 2017
Autorisation pour fixer le prix d'émission des titres à émettre dans le cadre des deuxième et troisième résolutions dans la limite de 10 % du capital social par an (résolution n° 4).	n/a	26 mois	Valeur minimale égale à la moyenne pondérée des cours de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris lors des trois dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 10 %.	-
Autorisation pour augmenter le nombre de titres à émettre dans le cadre des émissions, avec ou sans droit préférentiel de souscription, réalisées en application des première, deuxième, troisième et huitième résolutions (résolution n° 5).	15 % de l'émission initiale	26 mois	n/a	-
Délégation de compétence pour augmenter le capital par incorporation de réserves, bénéfices, primes ou autres sommes dont la capitalisation serait admise (résolution n° 6).	12 500 000 (1)	26 mois	n/a	-
Délégation de pouvoirs pour augmenter le capital en vue de rémunérer des apports en nature consentis à la Société en dehors d'une offre publique d'échange (résolution n° 7).	10 % du capital social à la date de l'émission	26 mois	n/a	-
Délégation de compétence pour augmenter le capital au bénéfice d'une catégorie de bénéficiaires, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires à leur profit (résolution n° 8).	8 700 000 (1)	18 mois	Valeur minimale égale au cours de clôture de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris de la dernière séance de bourse précédant la fixation du prix d'émission, ce cours pouvant le cas échéant être corrigé pour tenir compte des différences de date de jouissance et être éventuellement diminué d'une décote maximum de 20 %	3 500 000 actions émises le 14 août 2017
Délégation de compétence pour augmenter le capital au profit des adhérents à un plan d'épargne d'entreprise avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires à leur profit (résolution n° 9).	60 000 (1)	26 mois	Le Conseil d'administration, s'il le juge opportun, à réduire ou supprimer les décotes susmentionnées, dans les limites légales et réglementaires.	-

Délégations consenties au Conseil d'administration par l'Assemblée générale extraordinaire du 30 mai 2017	Montant nominal maximum de l'augmentation de capital (en euros)	Durée de la délégation à compter de la date de réunion de l'Assemblée générale extraordinaire du 30 mai 2017	Modalités de détermination du prix planché fixées	Utilisation de la délégation au cours de l'année 2017
Délégation de pouvoirs pour émettre des bons de souscription au profit de personnes nommément désignées, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires à leur profit (résolution n° 10).	144 000	18 mois	n/a	144 000 bons émis le 8 juin 2017
Autorisation pour procéder à des attributions gratuites d'actions existantes ou à émettre, emportant de plein droit renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription (résolution n° 11).	600 000	38 mois	n/a	Attribution gratuite de 4 800 actions le 7 septembre 2017
Autorisation pour consentir des options donnant droit à la souscription d'actions nouvelles de la Société ou à l'achat d'actions existantes, emportant de plein droit renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription (résolution n° 12).	600 000	38 mois	n/a	-

(1) *Dans la limite du plafond nominal global de € 12 500 000.*

21.1.7 Information sur le capital de toute société du Groupe faisant l'objet d'une option

Non applicable.

21.1.8 Historique du capital social pour la période couverte par les informations financières historiques

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.

Date	Opération	Nombre BSA/BAA options / actions gratuites	Nombre d'actions émises /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)
10/03/2015 (AGE 22/10/2014)	Augmentation de capital réservée à une catégorie de bénéficiaires	-	15 000 000	3 000 000		22 848 329,60	114 241 648	0,20
15/09/2015 (AGE 27/07/2012)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	106 700	21 340 (1)	21 340		22 869 669, 60	114 348 348	0,20
03/12/2015 (AGE 13/10/2015)	Regroupement par 5 des actions					22 869 669	22 869 669	1
14/04/2016 (AGE 27/7/2012)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	146 700	29 340(1)	29 340		22 889 009	22 889 009	1
27/7/2016 (AGE 3/06/2015)	Augmentation de capital réservée à une catégorie d'investisseurs	-	2 064 000	2 064 000		24 963 009	24 963 009	1

Date	Opération	Nombre BSA/BAA options / actions gratuites	Nombre d'actions émises /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)
21/09/2016 (AGE 27/7/2012)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	207 670	41 534(1)	41 534		25 004 543	25 004 543	1
09/03/2017 (AGE 27/7/2012)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	332 170	66 434(1)	66 434	-	25 070 977	25 070 977	1
06/06/2017 (AGE 22/10/14)	Emission de bons d'attribution d'actions – Bons A-1 (acquisition d'Aciex)	5 322 008	597 897(1)	597 897	-	25 668 874	25 668 874	
08/06/2017 (AGE 27/7/2012)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	2 320	464(1)	464	-	25 669 338	25 669 338	1
14/08/2017 (AGE 30/5/2017)	Placement privé réservé à une catégorie d'investisseurs	-	3 500 000	3 500 000	22 750 000	29 169 338	29 169 338	1
15/12/2017 (AGE 13/10/2015)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	1 450 000	290 000(1)	290 000		29 459 338	29 459 338	1
20/02/2018 (AGE	Augmentation de capital suite à la	233 500	46 700(1)	46 700		29 506 038	29 506 038	1

Date	Opération	Nombre BSA/BAA options / actions gratuites	Nombre d'actions émises /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)
22/10/2014)	livraison d'actions gratuites							
16/03/2018 (AGE 27/07/2014	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	245 940	49 188(1)	49 188		29 555 226	29 555 226	1

(1) Chiffre tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

21.2 Actes constitutifs et statuts

21.2.1 Objet social

Aux termes de l'article 2 des statuts, la Société a pour objet en France et à l'étranger :

- La recherche, le développement, l'expérimentation, la mise au point, la mise sur le marché, l'exploitation, la fabrication, et la distribution en gros, notamment à l'exportation et à l'importation, de dispositifs médicaux, compléments alimentaires, produits pharmaceutiques ou parapharmaceutiques, par tous moyens, directement ou indirectement.
- La protection par tous moyens des éléments de propriété intellectuelle sur lesquels elle pourra prétendre à un titre ainsi que tous droits d'exploitation ou statut de ses candidats ou produits acquis, licenciés ou développés en propre.
- L'acquisition, l'exploitation ou la cession de tous droits de propriété intellectuelle ainsi que de tout savoir-faire dans le domaine des dispositifs médicaux, compléments alimentaires, produits pharmaceutiques ou parapharmaceutiques et la commercialisation, directement ou indirectement, de tous dispositifs médicaux, compléments alimentaires, produits pharmaceutiques ou parapharmaceutiques,
- La création, l'acquisition, la location, la prise en location-gérance de tous fonds de commerce, la prise à bail, l'installation et l'exploitation de tous établissements ; et
- Plus généralement, la participation à toute entreprise ou société créée ou à créer ainsi que la réalisation de toutes opérations juridiques, économiques, financières, industrielles, civiles et commerciales, mobilières ou immobilières, se rattachant directement ou indirectement, en tout ou en partie, à l'objet ci-dessus ou à tout autre objet similaire ou connexe.

21.2.2 Dispositions contenues dans les statuts et le règlement intérieur du Conseil d'administration concernant les membres des organes d'administration

Voir le Chapitre 16 – Fonctionnement des organes d'administration et de direction

21.2.3 Droits, privilèges et restrictions attachés à chaque catégorie d'actions existante

Toutes les actions sont de même catégorie et bénéficient statutairement des mêmes droits.
Les engagements de conservation de titres par le Président Directeur Général sont décrits dans le Chapitre 15.

21.2.4 Modification des droits des actionnaires

Les droits des actionnaires ne peuvent être modifiés que par l'Assemblée générale extraordinaire, dans le cadre de la règlementation 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, quel que soit le nombre d'actions qu'il possède, peut participer aux assemblées générales. Les actionnaires peuvent choisir entre l'une des trois modalités suivantes de participation :

- Assister personnellement à l'assemblée ;
- Donner procuration à toute personne de leur choix dans les conditions légales et règlementaires applicables ou adresser une procuration à la Société sans indication de mandataire ;
- Voter par correspondance ou à distance.

Pour pouvoir assister aux assemblées, s'y faire représenter ou voter par correspondance ou à distance, les actionnaires devront justifier de l'inscription des titres à leur nom ou à celui de l'intermédiaire inscrit pour leur compte le deuxième jour ouvré précédant l'assemblée à zéro heure, heure de Paris, soit dans les comptes nominatifs tenus par la Société, soit dans les comptes de titres au porteur tenu par l'intermédiaire habilité.

L'inscription des titres dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité devra être constatée par une attestation de participation délivrée par ce dernier.

Une attestation sera également délivrée à l'actionnaire souhaitant participer physiquement aux assemblées et qui n'a pas reçu sa carte d'admission le deuxième jour ouvré précédant l'assemblée à zéro heure, heure de Paris.

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 où d'un règlement qui pourrait avoir pour effet de retarder, de différer où d'empêcher un changement de contrôle

Le Conseil d'administration est délégataire de pouvoirs pour l'émission de valeurs mobilières par décision de l'Assemblée générale extraordinaire du 30 mai 2017. Ces délégations sont présentées à la section 21.1.6.

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, le quatrième jour de bourse

suivant le jour du franchissement du seuil, 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 S.A. est immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Grasse sous le numéro 403 942 642.

Le code APE de Nicox S.A. est le 7211 Z. Il correspond à l'activité de recherche développement en biotechnologies.

Exercice social

L'exercice social commence le 1er janvier et finit le 31 décembre de chaque année.

Répartition des bénéfices (article 22 des statuts)

Le compte de résultat qui récapitule les produits et charges de l'exercice fait apparaître par différence, après déduction des amortissements et des provisions, le bénéfice de l'exercice.

Sur le bénéfice de l'exercice diminué, le cas échéant, des pertes antérieures, il est prélevé 5% au moins pour constituer le fonds de réserve légale. Ce prélèvement cesse d'être obligatoire lorsque le fonds de réserve atteint le dixième du capital social ; il reprend son cours lorsque, pour une raison quelconque, la réserve légale est descendue au-dessous de ce dixième.
Le bénéfice distribuable est constitué par le bénéfice de l'exercice diminué des pertes antérieures et des prélèvements effectués pour la dotation de la réserve légale et augmenté du report bénéficiaire.

Ce bénéfice est réparti entre tous les actionnaires proportionnellement au nombre d'actions appartenant à chacun d'eux.

Les dividendes sont prélevés par priorité sur les bénéfices de l'exercice. L'assemblée générale peut, en outre, décider la mise en distribution de sommes prélevées sur les réserves dont elle a la disposition, en indiquant expressément les postes de réserve sur lesquels les prélèvements sont effectués.
L'Assemblée générale a la faculté d'accorder à chaque actionnaire, pour tout ou partie du dividende ou des acomptes sur dividende mis en distribution, une option entre le paiement en numéraire ou en actions des dividendes ou acomptes sur dividendes.

Titres au porteur identifiable (article 19.3 des statuts)

L'intermédiaire qui a satisfait aux dispositions légales en vigueur peut, en vertu d'un mandat général de gestion des titres, transmettre pour une assemblée le vote ou le pouvoir d'un propriétaire d'actions n'ayant pas son domicile sur le territoire français. La Société est en droit de demander à l'intermédiaire visé ci-dessus de fournir la liste des propriétaires non-résidents des actions auxquelles ces droits de vote sont attachés.

Conformément à l'article L. 228-2 du Code de commerce, la Société peut recourir à tout moment auprès d'Euroclear France à la procédure des titres au porteur identifiables.

Conditions de modification des statuts
En vertu de l'article L225-96 du Code de commerce, seule l'Assemblée générale extraordinaire est habilitée à modifier les statuts de la Société.

Il est toutefois prévu en application de l'article 4 des statuts de la Société, que lors d'un transfert du siège social de la Société décidé par le Conseil d'administration, celui-ci est autorisé à modifier les statuts en conséquence.

21.3 Marché des titres de la Société

Le tableau suivant retrace les évolutions des cours et le volume des transactions de l'action de la Société sur le marché Euronext Paris compartiment B.
(Source : Euronext Paris)

	Cours de l'action (en €)			Volume des transactions
Mois	**Plus bas**	**Plus haut**	**Cours moyen**	**en nombre de titres**
Mars 2017	8,683	10,100	9,212	167 699
Avril 2017	8,900	10,445	9,712	150 266
Mai 2017	9,787	13,680	10,168	187 760
Juin 2017	10,740	12,930	11,671	200 809
Juillet 2017	11,365	12,580	11,820	134 685
Août 2017	7,650	13,470	10,189	729 858
Septembre 2017	9,156	9,980	9,582	175 414
Octobre 2017	8,233	9,630	9,143	140 195
Novembre 2017	8,607	11,600	9,827	406 876
Décembre 2017	9,765	10,490	10,113	122 424
Janvier 2018	9,850	10,950	10,282	166 662
Février 2018	8,700	10,340	9,351	148 696

22. CONTRATS IMPORTANTS

Les contrats importants pour le Groupe sont décrits à la section 6.2.

23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS

Non applicable.

24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

Les documents sociaux de la Société (statuts, procès-verbaux des assemblées générales et autres documents), et les informations financières historiques du Groupe pour les trois derniers exercices peuvent être consultés au siège social de la Société et une copie peut en être obtenue.

L'ensemble des informations réglementées (telles que définies par l'article 221-1 du Règlement général de l'AMF) sont disponibles sur le site internet de la Société (www.nicox.com). Les informations règlementées présentées dans le Document de Référence sont les suivantes : rapport financier annuel pour 2017 ; le rapport sur les conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil d'administration et les procédures de Contrôle Interne et de gestion des risques ; et le communiqué relatif aux honoraires des contrôleurs légaux des comptes.

24.1 Responsable de la communication financière

Dr. Gavin M. Spencer
Chief Business Officer
Nicox S.A.
Drakkar D
2405 route des Dolines
06560 Valbonne - France
Tel : +33.(0)4.97.24.53.00
Télécopie : +33.(0)4.97.24.53.99
Site internet : www.nicox.com
E-mail : spencer@nicox.com

24.2 Calendrier indicatif des dates de publication des informations financières

Information financière semestrielle 1er semestre 2018: **date indicative** mars 2019
Résultats annuels 2018:**date indicative** septembre 2019

25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

Voir la note **25** des états financiers consolidés (périmètre de consolidation) et la note **2.22** des comptes sociaux (tableau des filiales et participations), figurant au Chapitre 20 du présent Document de Référence.

26. REFERENCES

[1] IMS Health. *IMS Health Analytics 2016 reported sales and TRx (total prescriptions) and Global Ophtalmic Pharmaceutical Market slide*

[2] *Estimation interne basée sur les données IMS-Health Analytics.*

3 IMS Health. *IMS Health Analytics 2016 reported sales and TRx (total prescriptions) and Global Ophtalmic Pharmaceutical Market slide*

[4] Jain Biotech. *Nitric Oxide Therapeutics, Markets and Companies.* Feb 2017

[5] Schuman J.S., Erickson K., Nathanson J.A. *Nitrovasodilator Effects on Intraocular Pressure and Outflow Facility in Monkeys.* Exp Eye Res.1994; 58:99-105.

[6] Nathanson J.A. *Nitrovasodilators as a New Class of Ocular Hypotensive Agents.* J Pharmacol Exp Ther. 1992; 260:956-65.

[7] Diestelhorst M., Hinzpeter B., Krieglstein G.K. *The effect of isosorbid-mononitrate eye drops on the human intraocular pressure and aqueoes humour dynamics.* International Ophthalmology 1991, 15:252-262

[8] Winkler N.S., Fautsch M.P. *Effects of prostaglandin analogues on aqueous humor outflow pathways.* J Ocul Pharmacol Ther. 2014; 30:102–109.

[9] Alm A., Nilsson SF. *Uveoscleral outflow--a review.* Exp Eye Res. 2009; 88:760-768.

[10] Diestelhorst M., Hinzpeter B., Krieglstein G.K. *The effect of isosorbid-mononitrate eye drops on the human intraocular pressure and aqueous humor dynamics.* International Ophthalmology 1991, 15:252-262.

Schuman J.S., Erickson K., Nathanson J.A. *Nitrovasodilator Effects on Intraocular Pressure and Outflow Facility in Monkeys.* Exp Eye Res.1994; 58:99-105

Nathanson J.A. *Nitrovasodilators as a New Class of Ocular Hypotensive Agents.* J Pharmacol Exp Ther. 1992; 260:956-65.

[11] Garcia G.A., Ngai P, Mosaed S. et al. *Critical evaluation of latanoprostene bunod in the treatment of glaucoma.* Clin.Ophthal. 2016:10 2035–2050.

[12] Toris CB, Gabelt BT, Kaufman PL. *Update on the mechanism of action of topical prostaglandins for intraocular pressure reduction.* Surv Ophthalmol 2008;53(suppl 1);S107–120. Winkler N.S., Fautsch M.P. *Effects of prostaglandin analogues on aqueous humor outflow pathways.* J Ocul Pharmacol Ther. 2014; 30:102–109.

[13] Winkler N.S., Fautsch M.P. *Effects of prostaglandin analogues on aqueous humor outflow pathways.* J Ocul Pharmacol Ther. 2014; 30:102–109.

[14] Becquet F., Courtois Y., Goureau O. *Nitric oxide in the eye: multifaceted roles and diverse outcomes.* Surv Ophthalmol. 1997; 42:71–82.

[15] Cavet M.E., Vittitow J.L., Impagnatiello F. et al. *Nitric oxide (NO): an emerging target for the treatment of glaucoma.* Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014; 55:5005–5015.

[16] Krauss A.H., Impagnatiello F., Toris C.A. et al. *Ocular Hypotensive Activity of BOL -303259 -X, a Nitric Oxide Donating Prostaglandin- F2 agonist, in Preclinical Models.* Exp Eye Res. 2011; 93: 250-255.

[17] Nathanson JA, McKee M. *Alterations of ocular nitric oxide synthase in human glaucoma.* Invest Ophthalmol Vis Sci 1995;36:1774–84.

[18] Krauss A.H., Impagnatiello F., Toris C.A. et al. *Ocular Hypotensive Activity of BOL -303259 -X, a Nitric Oxide Donating Prostaglandin- F2 agonist, in Preclinical Models.* Exp Eye Res. 2011; 93: 250-255.

[19] Cavet M.E., Vollmer T.R., Harrington K.L. et al. *Regulation of Endothelin-1–Induced Trabecular Meshwork Cell Contractility by Latanoprostene Bunod.* Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015; 56(6):4108-16.

[20] Krauss A.H., Impagnatiello F., Toris C.A. et al. *Ocular Hypotensive Activity of BOL -303259 -X, a Nitric Oxide Donating Prostaglandin- F2 agonist, in Preclinical Models.* Exp Eye Res. 2011; 93: 250-255.

[21] Weinreb R.N., Ong T., Scassellati Sforzolini B. et al. *A randomized, controlled comparison of latanoprostene bunod and latanoprost 0.005% in the treatment of ocular hypertension and open-angle glaucoma: the VOYAGER study.* Br J Ophthalmol. 2015; 99(6):738-45.

[22] American Academy of Ophthalmology® (AAO) Preferred Practice Pattern® (PPP), Prum BE, Rosenberg LF, Gedde SJ, et al. *Primary open-angle glaucoma Preferred Practice Pattern® guidelines.* Ophthalmology. 2016 cited 2016 Jul 18;123(1):P41–P111

[23] Kass M.A., Heuer, D.K., Higginbotham E.J. et al. *The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma.* Arch Ophthalmol. 2002; 120:701–713 ([discussion 829–30).

[24] Kass M.A., Gordon M.O., Gao F. et al. *Delaying treatment of ocular hypertension: the ocular hypertension treatment study.* Arch Ophthalmol. 2010; 128:276–287.

[25] Schmier J.K., Hulme-Lowe C.K., Covert D.W. *Adjunctive therapy patterns in glaucoma patients using prostaglandin analogs.* Clin.Ophthal. 2014:8 1097-1104.

[26] COLLABORATIVE NORMAL-TENSION GLAUCOMA STUDY GROUP. *The Effectiveness of Intraocular Pressure Reduction in the Treatment of Normal-Tension Glaucoma.* Am J Ophthalmol. 1998;126:498–505.

[27] The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): *7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration.* The AGIS Investigators. Am J Ophthalmol. 2000 Oct;130(4):429-440. Leske MC, Heijl A, Hussein M, et al., *Early Manifest Glaucoma Trial Group. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial.* Arch Ophthalmol. 2003 Jan;121(1):48-56. Heijl A. *Glaucoma treatment: by the highest level of evidence.* Lancet. 2015 Apr 4;385(9975):1264-1266. Garway-Heath D.F. *Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial.* The Lancet 2015; 385: 1295-304.

[28] Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B. et al. *Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial.* Arch Ophthalmol. 2002; 120: 1268-1279.

[29] Garway-Heath D.F., Crabb D.P., Bunce C. et al. *Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial.* The Lancet. 2015; 385: 1295–304.

[30] Heijl A. *Glaucoma treatment: by the highest level of evidence.* The Lancet. 2015 Apr 4; 385(9975):1264–1266.

[31] EGS *Glaucoma Guidelines* 4th Edition, e.g. P 17 -2014

[32] Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B. et al. *Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial.* Arch Ophthalmol. 2002; 120: 1268-1279.

[33] *IMS Health Analytics 2016 reported sales and TRx (total prescriptions).*

[34] Tham Y.C., Hons B., Li X. et al. *Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis.* Ophthalmol. 2014 Nov;121(11):2081–2090

[35] IMS Health *IMS Health Analytics 2016 reported sales and TRx (total prescriptions).*

[36] *National Eye Institute/National Institute of Health website: https://nei.nih.gov/content/10-things-you-should-know-about-glaucoma*

[37] Vajaranant T.S., Wu S., Torres M. et al. *The changing face of primary open-angle glaucoma in the United States:demographic and geographic changes from 2011 to 2050.* Am J Ophthalmol. 2012 Aug;154(2):303–314.e3.

[38] Kern D., Dang S. *Blindness in Glaucoma Patients Has Dropped by Half.* AAO website extract, Feb 2014

[39] Voir Vyzulta Prescribing information sur www.vyzulta.com

[40] Bausch & Lomb, données du dossier

[41] Toris C.B. *Uveoscleral outflow - Current understanding and methods of measurement.* Glaucoma Today, sept-oct 2013.

[42] Cavet M.E., Vollmer T.R., Harrington K.L. et al. *Regulation of Endothelin-1–Induced Trabecular Meshwork Cell Contractility by Latanoprostene Bunod.* Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015; 56(6):4108-16.

[43] Nilsson S. F.E. *The uveoscleral outflow routes.* Eye, 1997; 11, 149-154.

[44] Garcia G.A., Ngai P, Mosaed S. et al. *Critical evaluation of latanoprostene bunod in the treatment of glaucoma.* Clin.Ophthal. 2016:10 2035–2050.

[45] Toris C.B. *Uveoscleral outflow - Current understanding and methods of measurement.* Glaucoma Today, sept-oct 2013.

[46] Cavet M.E., Vollmer T.R., Harrington K.L. et al. *Regulation of Endothelin-1–Induced Trabecular Meshwork Cell Contractility by Latanoprostene Bunod.* Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015; 56(6):4108-16.

[47] Nilsson S. F.E. *The uveoscleral outflow routes.* Eye, 1997; 11, 149-154.

[48] Garcia G.A., Ngai P, Mosaed S. et al. *Critical evaluation of latanoprostene bunod in the treatment of glaucoma.* Clin.Ophthal. 2016:10 2035–2050.

[49] Toris C.B. *Uveoscleral outflow - Current understanding and methods of measurement.* Glaucoma Today, sept-oct 2013.

[50] Cavet M.E., Vollmer T.R., Harrington K.L. et al. *Regulation of Endothelin-1–Induced Trabecular Meshwork Cell Contractility by Latanoprostene Bunod.* Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015; 56(6):4108-16.

[51] Nilsson S. F.E. *The uveoscleral outflow routes.* Eye, 1997; 11, 149-154.

[52] Garcia G.A., Ngai P, Mosaed S. et al. *Critical evaluation of latanoprostene bunod in the treatment of glaucoma.* Clin.Ophthal. 2016:10 2035–2050.

[53] Toris C.B. *Uveoscleral outflow - Current understanding and methods of measurement.* Glaucoma Today, sept-oct 2013.

[54] Cavet M.E., Vollmer T.R., Harrington K.L. et al. *Regulation of Endothelin-1–Induced Trabecular Meshwork Cell Contractility by Latanoprostene Bunod.* Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015; 56(6):4108-16.

[55] Nilsson S. F.E. *The uveoscleral outflow routes.* Eye, 1997; 11, 149-154.

[56] Garcia G.A., Ngai P, Mosaed S. et al. *Critical evaluation of latanoprostene bunod in the treatment of glaucoma.* Clin.Ophthal. 2016:10 2035–2050.

[57] Weinreb, Robert N. et al. *Latanoprostene Bunod 0.024% in Subjects With Open-angle Glaucoma or Ocular Hypertension: Pooled Phase 3 Study Findings.* J Glaucoma 2018;27:7–15.

[58] Weinreb R.N., Ong T., Scassellati Sforzolini B. et al. *A randomized, controlled comparison of latanoprostene bunod and latanoprost 0.005% in the treatment of ocular hypertension and open-angle glaucoma: the VOYAGER study.* Br J Ophthalmol. 2015; 99(6):738-45.

[59] Weinreb, Robert N.,Vittitow, Jason L. *Long-term Efficacy and Safety of Latanoprostene Bunod 0.024% in Subjects with OAG and OHT: Pooled Analysis of APOLLO and LUNAR Studies.* Poster Presented at the 7th World Glaucoma Congress, June 28-July 1, 2017, Helsinki, Finland.

[60] Voir Vyzulta Prescribing information sur www.vyzulta.com

[61] Weinreb R.N., Scassellati Sforzolini B., Vittitow J. et al. *Latanoprostene Bunod 0.024% versus Timolol Maleate 0.5% in Subjects with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension, The APOLLO Study.* Ophthalmol., in press, available online 11 February 2016. doi:10.1016/j.ophtha.2016.01.019.

[62] Medeiros F.A., Martin K.R., Peace J. et al. *Comparison of Latanoprostene Bunod 0.024% and Timolol Maleate 0.5% in Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension, The LUNAR Study.*Am J Ophthalmol. 2016 Aug; 168:250-9.

[63] Weinreb, Robert N. et al. *Latanoprostene Bunod 0.024% in Subjects With Open-angle Glaucoma or Ocular Hypertension: Pooled Phase 3 Study Findings* J Glaucoma 2018;27:7–15.

[64] Peace J.H., Vittitow J.L.*Latanoprostene Bunod Ophthalmic Solution 0.024% for IOP Lowering in Glaucoma: Responder Rates in Phase 3 Studies.* AAO 2016.

[65] Weinreb R.N., Scassellati Sforzolini B., Vittitow J. et al. *Latanoprostene Bunod 0.024% versus Timolol Maleate 0.5% in Subjects with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension, The APOLLO Study.* Ophthalmol., in press, available online 11 February 2016. doi:10.1016/j.ophtha.2016.01.019.

[66] Medeiros F.A., Martin K.R., Peace J. et al. *Comparison of Latanoprostene Bunod 0.024% and Timolol Maleate 0.5% in Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension, The LUNAR Study.* Am J Ophthalmol. 2016 Aug; 168:250-9.

[67] Peace J.H., Vittitow J.L.*Latanoprostene Bunod Ophthalmic Solution 0.024% for IOP Lowering in Glaucoma: Responder Rates in Phase 3 Studies.* AAO 2016.

[68] Weinreb R.N., Scassellati Sforzolini B., Vittitow J. et al. *Latanoprostene Bunod 0.024% versus Timolol Maleate 0.5% in Subjects with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension, The APOLLO Study.Ophthalmol., in press, available online 11 February 2016.* doi:10.1016/j.ophtha.2016.01.019.

[69] Medeiros F.A., Martin K.R., Peace J. et al. *Comparison of Latanoprostene Bunod 0.024% and Timolol Maleate 0.5% in Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension, The LUNAR Study.* Am J Ophthalmol. 2016 Aug; 168:250-9.

[70] Weinreb, Robert N. et al. *Latanoprostene Bunod 0.024% in Subjects With Open-angle Glaucoma or Ocular Hypertension: Pooled Phase 3 Study Findings.* J Glaucoma 2018;27:7–15

[71] Weinreb R.N., Scassellati Sforzolini B., Vittitow J. et al. *Latanoprostene Bunod 0.024% versus Timolol Maleate 0.5% in Subjects with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension, The APOLLO Study.* Ophthalmol., in press, available online 11 February 2016. doi:10.1016/j.ophtha.2016.01.019.

[72] Weinreb R.N., Scassellati Sforzolini B., Vittitow J. et al. *Latanoprostene Bunod 0.024% versus Timolol Maleate 0.5% in Subjects with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension, The APOLLO Study.* Ophthalmol., in press, available online 11 February 2016. doi:10.1016/j.ophtha.2016.01.019.

[73] Medeiros F.A., Martin K.R., Peace J. et al. *Comparison of Latanoprostene Bunod 0.024% and Timolol Maleate 0.5% in Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension, The LUNAR Study.* Am J Ophthalmol. 2016 Aug; 168:250-9.

[74] Weinreb R.N., Scassellati Sforzolini B., Vittitow J. et al. *Latanoprostene Bunod 0.024% versus Timolol Maleate 0.5% in Subjects with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension, The APOLLO Study.* Ophthalmol., in press, available online 11 February 2016. doi:10.1016/j.ophtha.2016.01.019.

[75] Weinreb R.N., Ong T., Scassellati Sforzolini B. et al. *A randomized, controlled comparison of latanoprostene bunod and latanoprost 0.005% in the treatment of ocular hypertension and open-angle glaucoma: the VOYAGER study.* Br J Ophthalmol. 2015; 99(6):738-45.

[76] Liu J.H., Vittitow J.L., Ngumah Q. et al. *Efficacy of Latanoprostene Bunod Ophthalmic Solution 0.024% Compared With Timolol Maleate Ophthalmic Solution 0.5% in Lowering IOP over 24 hours in Subjects With Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension.* Abstract 3549. Presented at ARVO 2014.

[77] Liu J., Vittitow J., Sforzolini B. et al. *Effect of Latanoprostene Bunod Compared with Timolol Maleate on Ocular Perfusion Pressure in Subjects with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension (CONSTELLATION).* "Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014; 55. - E-abstract 3549. Presented at AGS 2015.

[78] Scassellati Sforzolini B., Vittitow J. et al. *Efficacy of VESNEO (Latanoprostene Bunod Ophthalmic Solution, 0.024%) Compared with Timolol Maleate Ophthalmic Solution 0.5% in Subjects with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension.* Abstract RF-T-02-07. Presented at WGC 2015.

[79] Tielsch J.M., Katz J., Sommer A. et al. *Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment.* Arch Ophthalmol. 1995; 113(2):216–221.

[80] Leske M.C. *Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings.* Curr Opin Ophthalmol. 2009 Mar; 20(2):73–78.

[81]Schmidl D., Garhofer G., Schmetterer L. *The complex interaction between ocular perfusion pressure and ocular blood flow relevance for glaucoma.* Exp Eye Res. 2011 Aug; 93(2):141–155.

[82] Liu J.H..K, Slight J.R., Vittivow J. et al. *Efficacy of Latanoprostene Bunod 0.024% Compared With Timolol 0.5% in Lowering Intraocular Pressure Over 24 Hours.* Am J Ophthalmol. 2016; 169:249–257.

[83] Araie M., Scassellati Sforzolini B., Vittitow J. et al. *Evaluation of the Effect of Latanoprostene Bunod Ophthalmic Solution, 0.024% in Lowering Intraocular Pressure over 24h in Healthy Japanese Subjects.* Adv Ther. 2015; 32 : 1128-39.

[84] Kawase K., Vittitow J., Weinreb R et al. *Long-term Safety and Intraocular Pressure Lowering Efficacy of Latanoprostene Bunod 0.024% in Japanese Subjects with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension: the JUPITER Study.* Adv Ther (2016) 33:1612–1627.

[85] Impagnatiello F., Bastia E., Toris C.B. et al. *NCX 470, a nitric oxide (NO)-donating bimatoprost lowers intraocular pressure in rabbits, dogs and non-human primate models of glaucoma.* Abstract No. 5809. Presented at ARVO 2015.

[86] Impagnatiello F., Toris C.B., Batugo M. et al. *Intraocular Pressure-Lowering Activity of NCX 470, a Novel Nitric Oxide-Donating Bimatoprost in Preclinical Models.* Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015 Oct ;56(11):6558-64.

[87] Bastia, E. Impagnatiello, F. , Ongini, E. et al. *Repeated dosing of NCX 667, a new nitric oxide (NO) donor, retains IOP-lowering activity in animal models of glaucoma.* Poster presented at ARVO 2017.

[88] Impagnatiello F., Bastia E., Almirante N. et al. *NCX 667, a lead nitric oxide (NO)-donating compound for a new class of ocular hypotensive agents.* Abstract presented at AOPT 2017.

[89] Bastia E., Impagnatiello F., Almirante N. et al. *NCX 667, a novel nitric oxide (NO) donor lowers intraocular pressure (IOP) in ocular normotensive and hypertensive eyes of rabbits and non-human primates.* Abstract No.1999-D0242. Presented at ARVO 2015.

[90] Bastia, E., Impagnatiello, F., Ongini, E. et al. *Repeated dosing of NCX 667, a new nitric oxide (NO) donor, retains IOP-lowering activity in animal models of Glaucoma.* Invest. Ophthalmo. Vis. Sci. (2017); 58(8) 2106.

[91] Voir prescribing information sur www.accessdata.fda.gov

[92] Zyrtec® is a trademark of UCB Pharma SA or GlaxoSmithKline

[93]https:www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo020346, accessed 10 Aug 2017

[94] Rosario N., Bielory L. *Epidemiology of allergic conjunctivitis.* Current opinion in Allergic and Clinical Immunology, Oct 2011, 11(5):471-476

[95] *IMS Health Analytics and TRx (Total Prescriptions), not including OTC products for ocular allergy.*

[96] Voir prescribing information sur www.accessdata.fda.gov

[97] Lemp M.A., Nichols K.K. *Blepharitis in the United States 2009: a survey-based perspective on prevalence and treatment.* Ocul Surf. 2009 (2 Suppl):S1-S14.

[98] Estimation basées sur les données IMS Health Analytics.

[99] Lemp M.A., Nichols K.K. *Blepharitis in the United States 2009: a survey-based perspective on prevalence and treatment.* Ocul Surf. 2009 (2 Suppl):S1-S14.

[100] Hogger P., Rohdewald P. *Binding kinetics of fluticasone propionate to the human glucocorticoid receptor.* Steroids 59; 597-602, 1994.

[101] Johnson M. *The anti-inflammatory profile of fluticasone propionate.* Allergy 1995; 50 {Suppl 23):11-14.

[102] Portée d'accréditation disponible sur www.cofrac.fr

[103] ISAE 3000 – Assurance engagements other than audits or reviews of historical information

[104] Informations sociétales : l'importance de la sous-traitance et la prise en compte dans la politique d'achat et les relations avec les fournisseurs et sous-traitants des enjeux sociaux et environnementaux, la loyauté des pratiques (les mesures prises en faveur de la santé et de la sécurité des consommateurs).

Informations sociales : l'effectif total et sa répartition géographique, le pourcentage homme/femme, les embauches et licenciements, le nombre de CDI et CDD, la masse salariale, le nombre total d'heures de formation, le nombre de formation et le nombre collaborateurs formés.

[105] Les entités Nicox S.A. (France), Nicox Srl (Italie) et Nicox Ophtalmics Inc (Etats-Unis)

[106] Les recommandations Middlenext issues du Code de Gouvernement d'Entreprise est disponible sur le site Middlenext http://middlenext.com.

[107] La société HBM Healthcare Investments (Cayman) Ltd, société immatriculée aux îles Caïmans dont le siège social est Governers Square, Suite #4-212-2, 23 Limie Tree Bay Avenue, West Bay, Grand Cayman, Iles Caïmans, est une filiale de la société la société HBM Healthcare Investments Ltd, société cotée à la bourse suisse (SIX Swiss Exchange) sous le code ISIN CH0012627250 et le mnémonique HBMN.