



 Cerep

DOCUMENT DE
RÉFÉRENCE
2 0 0 0

COB

En application de son règlement N°95-01, la Commission des opérations de bourse a enregistré le présent document de référence le 17 mai 2001 sous le numéro R-01-210. Il ne peut être utilisé à l'appui d'une opération financière que s'il est complété par une note d'opération visée par la Commission des opérations de bourse. Ce document de référence a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires. Cet enregistrement, effectué après examen de la pertinence et de la cohérence de l'information donnée sur la situation de la société, n'implique pas l'authentification des éléments comptables et financiers présentés.

Table des matières

Chapitre 1	Responsable du document de référence et responsables du contrôle des comptes	5
1.1	Responsable du document de référence	5
1.2	Attestation du responsable du document de référence	5
1.3	Responsables du contrôle des comptes	5
1.4	Attestation des commissaires aux comptes	5
1.5	Responsable de l'information	6
Chapitre 2	Renseignements à caractère général concernant la société et le capital	7
2.1	Renseignements concernant la Société	7
2.2	Renseignements concernant le capital social	8
2.3	Engagement de l'actionnaire dirigeant	12
2.4	Le marché du titre Cerep	12
2.5	Autres renseignements	12
Chapitre 3	Activités	13
3.1	Résumé de l'activité	13
3.2	L'industrie pharmaceutique	13
3.3	L'apport de Cerep	16
3.4	Construire la plate-forme technologique	17
3.5	Construire l'information : BioPrint™	20
3.6	Développer et utiliser l'information : la découverte de nouveaux médicaments	23
3.7	Commercialisation	24
3.8	Informations relatives aux brevets et autres droits de propriété intellectuelle	25
3.9	Concurrence	26
3.10	Fabrication et marketing	27
3.11	Locaux	27
3.12	Effectif	27
3.13	Principaux facteurs de risques	27
3.14	Évolution récente	29
3.15	Perspectives d'avenir	29
3.16	Chiffre d'affaires du premier trimestre 2001	30
Chapitre 4	Situation financière et résultats	31
4.1	Commentaires des dirigeants sur la situation financière et les résultats de la Société	31
4.2	Etats financiers	35
Chapitre 5	Organes d'administration et de direction	71
5.1	Conseil d'administration	71
5.2	Comités	71
5.3	Rémunération des dirigeants	72
Annexe au 31 décembre 2000 - Comptes sociaux		41
A	Règles et méthodes comptables	41
B	Faits significatifs de l'exercice	41
C	Compléments d'informations relatifs au bilan	42
D	Notes sur le compte de résultat	46
E	Autres informations	48
Annexe au 31 décembre 2000 - Comptes consolidés		59
A	Périmètre de consolidation	59
B	Principes et méthodes de consolidation	59
C	Faits significatifs de l'exercice	61
D	Compléments d'informations relatifs au bilan	61
E	Notes sur le compte de résultat	65
F	Autres informations	67
Renseignements complémentaires aux annexes aux comptes consolidés		69
Renseignements complémentaires relatifs à l'activité et au chiffre d'affaires consolidé de la Société		69
Projet de résolutions de l'Assemblée générale ordinaire appelée à se tenir le 5 juin 2001		73
Calendrier indicatif des dates de publication des informations financières semestrielles et annuelles		73

Chapitre 1

Responsable du document de référence et responsables du contrôle des comptes

1.1. Responsable du document de référence

Nom et qualité du responsable : Monsieur Thierry Jean
Président du Conseil d'administration
Cerep

1.2. Attestation du responsable du document de référence

"A notre connaissance, les données du présent document de référence sont conformes à la réalité ; elles comprennent toutes les informations nécessaires aux investisseurs pour fonder leur jugement sur le patrimoine, l'activité, la situation financière, les résultats et les perspectives de l'émetteur. Elles ne comportent pas d'omission de nature à en altérer la portée".

Le Président du Conseil d'administration
Thierry Jean

1.3. Responsables du contrôle des comptes

Commissaires aux comptes titulaires

Groupe Y Audit et Conseil
Technopole Venise verte
Avenue Salvador Allende
79024 Niort cedex 9

représenté par Michel Aimé

Ernst & Young Audit
7-9 Allées Haussmann
33000 Bordeaux

représenté par Claude Hazard

Date de début du premier mandat

AGO du 20 décembre 1989

AGO du 7 novembre 1997

Durée et date d'expiration des mandats

du 20 décembre 1989, renouvelé lors de l'AGO
du 22 avril 1996, jusqu'à la tenue de
l'Assemblée générale statuant sur les comptes
de l'exercice clos le 31 décembre 2001.

du 7 novembre 1997, jusqu'à la tenue de
l'Assemblée générale statuant sur les comptes de
l'exercice clos le 31 décembre 2002.

Commissaires aux comptes suppléants

Bernard Bailloux
35, rue Saint-Vincent de Paul
86000 Poitiers

Alain Vincent
Tour Manhattan
6, place des Iris
92095 Paris La Défense 2

Date de début du premier mandat

AGO du 20 décembre 1989

AGO du 7 novembre 1997

Durée et date d'expiration des mandats

du 20 décembre 1989, renouvelé lors de l'AGO
du 22 avril 1996, jusqu'à la tenue de
l'Assemblée générale statuant sur les comptes
de l'exercice clos le 31 décembre 2001.

du 7 novembre 1997, jusqu'à la tenue de
l'Assemblée générale statuant sur les comptes de
l'exercice clos le 31 décembre 2002.

1.4. Attestation des commissaires aux comptes

En notre qualité de commissaire aux comptes de la société Cerep SA et en application du règlement COB n°95-01, nous avons procédé, conformément aux normes professionnelles applicables en France, à la vérification des informations portant sur la situation financière et les comptes historiques données dans le présent document de référence.

Ce document de référence a été établi sous la responsabilité du Président du Conseil d'administration. Il nous appartient d'émettre un avis sur la sincérité des informations qu'il contient portant sur la situation financière et les comptes.

Nos diligences ont consisté, conformément aux normes professionnelles applicables en France, à apprécier la sincérité des informations portant sur la situation financière et les comptes, et à vérifier leur concordance avec les comptes ayant fait l'objet d'un rapport. Elles ont également consisté à lire les autres informations contenues dans le document de référence, afin d'identifier le cas échéant les incohérences significatives avec les informations portant sur la situation financière et les comptes, et de

signaler les informations manifestement erronées que nous aurions relevées sur la base de notre connaissance générale de la Société acquise dans le cadre de notre mission. Les prévisions présentées sont des objectifs correspondant aux effets attendus des intentions et de la stratégie des dirigeants.

Les comptes annuels et les comptes consolidés pour les exercices clos les 31 décembre 2000 et 31 décembre 1999 arrêtés par le conseil d'administration, ont fait l'objet d'un audit par nos soins, selon les normes professionnelles applicables en France, et ont été certifiés sans réserve ni observation.

Sur la base de ces diligences, nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité des informations portant sur la situation financière et les comptes, présentées dans ce document de référence.

Les Commissaires aux comptes

Groupe Y Audit et Conseil
Michel Aimé

Ernst & Young Audit
Claude Hazard

1.5. Responsable de l'information

Nom et qualité du responsable : Sophie Macault
Directeur juridique
Cerep
128, rue Danton
92500 Rueil-Malmaison
tél. +33 (0)1 55 94 84 00
fax +33 (0)1 55 94 84 10
e-mail : fincom@cerep.fr

Chapitre 2

Renseignements à caractère général concernant la société et le capital

2.1. Renseignements concernant la Société

2.1.1. Dénomination sociale

La dénomination de la Société est Cerep.

2.1.2. Date de constitution

Cerep a été constituée le 20 décembre 1989 (et immatriculée le 24 janvier 1990).

2.1.3. Siège social

128, rue Danton - 92500 Rueil-Malmaison

2.1.4. Durée de la Société

La durée de la Société est de 99 ans et expirera le 23 janvier 2089.

2.1.5. Forme juridique et législation applicable

Société anonyme de droit français, à Conseil d'administration soumise au Livre II du Code de Commerce et au décret n° 67-236 du 23 mars 1967 sur les sociétés commerciales.

2.1.6. Exercice social

Chaque exercice social a une durée d'une année, qui commence le 1^{er} janvier et finit le 31 décembre.

2.1.7. Objet social

Cerep a pour objet la production et la vente à différents stades de développements de molécules biologiques et toutes activités, de quelque nature que ce soit, liées à l'industrie pharmaceutique (humaine et vétérinaire), agro-alimentaire, phytopharmaceutique, cosmétique, chimique et aux activités médicales, paramédicales et vétérinaires.

2.1.8. Registre du commerce et des sociétés

Cerep est immatriculée au Registre du commerce et des sociétés de Nanterre sous le numéro B 353 189 848.

2.1.9. Code d'activité APE : 244 D

Secteur : fabrication d'autres produits pharmaceutiques.

2.1.10. Affectation et répartition des bénéfices

S'il résulte des comptes de l'exercice approuvés par l'Assemblée générale, l'existence d'un bénéfice distribuable, l'Assemblée générale décide de l'inscrire à un ou plusieurs postes de réserves dont elle règle l'affectation ou l'emploi, de le reporter à nouveau ou de le distribuer.

Après avoir constaté l'existence de réserves dont elle a la disposition, l'Assemblée générale peut décider la distribution de sommes prélevées sur ces réserves. Dans ce cas, la décision indique expressément les postes de réserves sur lesquels les prélèvements sont effectués.

L'Assemblée générale peut accorder aux actionnaires pour tout ou partie du dividende mis en distribution ou des acomptes sur dividendes, une option entre le paiement du dividende en numéraire ou en actions dans les conditions légales.

2.1.11. Assemblées générales

Les Assemblées générales sont convoquées dans les conditions fixées par la loi.

L'Assemblée générale se compose de tous les actionnaires, titulaires d'au moins une action, qui exercent leur droit de vote dans les conditions fixées par les statuts. Le droit d'assister ou de se faire représenter à l'Assemblée est subordonné à l'inscription de l'actionnaire sur les registres de Cerep, cinq jours francs avant la date de l'Assemblée, ou au dépôt, au lieu indiqué par l'avis de convocation, d'une attestation délivrée par la banque, l'établissement financier ou l'agent de change dépositaire des titres, le cas échéant, pour les propriétaires d'actions au porteur, cinq jours francs avant la date de l'Assemblée.

L'Assemblée générale est présidée par le Président du Conseil d'administration ou par un administrateur délégué à cet effet par le Conseil ou, à défaut, par une personne désignée par l'Assemblée.

Les fonctions de scrutateurs sont remplies par les deux membres de l'Assemblée disposant du plus grand nombre de voix et acceptant ces fonctions. Le bureau désigne un secrétaire qui peut être choisi en dehors des actionnaires.

Les délibérations de l'Assemblée générale sont constatées par des procès-verbaux conformément à la législation.

Les Assemblées générales ordinaires et extraordinaires statuant dans les conditions de quorum et de majorité prescrites par les dispositions qui les régissent respectivement exercent les pouvoirs qui leur sont attribués par la législation.

Un avis de réunion contenant les indications prévues par l'article 130 du décret du 23 mars 1967 est publié au bulletin des annonces légales obligatoires au moins 30 jours avant la réunion de l'Assemblée des actionnaires.

2.1.12. Droits de vote

A égalité de valeur nominale, chaque action de capital ou de jouissance donne droit au même nombre de voix et chaque action donne droit à une voix au moins.

Chaque actionnaire peut opter dans le cadre de la détention d'actions de la Société, soit pour la forme nominative, soit pour celle au porteur.

La Société est en droit de demander à tout moment conformément aux articles L 228-2 et L 228-3 du Code de Commerce, contre rémunération à sa charge, à l'organisme chargé de la compensation des titres, le nom, ou s'il s'agit d'une personne morale, la dénomination, la nationalité et l'adresse des détenteurs de titres conférant immédiatement ou à terme le droit de vote dans ses propres assemblées d'actionnaires ainsi que la quantité de titres détenus par chacun d'eux et le cas échéant, les restrictions dont les titres peuvent être frappés.

2.1.13. Franchissement de seuils

Tout actionnaire, agissant seul ou de concert, venant à détenir plus du vingtième, du dixième, du cinquième, du tiers, de la moitié ou des deux tiers du capital de la Société, devra se conformer aux dispositions visées par l'article L 233-7 du Code de Commerce et plus particulièrement devra en informer immédiatement la Société par lettre recommandée avec avis de réception.

Les mêmes obligations s'imposent chaque fois que la participation d'un actionnaire agissant seul ou de concert franchira un seuil fixé à 2 % du capital ou un multiple de ce pourcentage.

En cas de non-respect de cette obligation, les dispositions prévues par l'article L 233-14 du Code de Commerce s'appliqueront.

2.1.14. Achat par Cerep de ses propres actions

Aucune décision n'a été prise à ce jour par l'Assemblée générale pour autoriser Cerep à acheter ses propres actions dans le cadre d'un programme d'achat d'actions. La Société envisage de demander l'autorisation de procéder à de tels rachats au cours de l'exercice 2001.

2.1.15. Consultation des documents sociaux

Les statuts, procès-verbaux et autres documents sociaux peuvent être consultés au siège social de Cerep.

2.2. Renseignements concernant le capital social

2.2.1. Capital social

Au 30 avril 2001, le capital social s'élève à 3 214 347 euros divisé en 2 142 898 actions de 1,5 euro de nominal, entièrement libéré.

2.2.2. Évolution du capital au cours des 3 derniers exercices

Voir tableau page suivante.

Date	Opération	Nbre de titres émis	Augmentation de capital	Prime d'émission	Montant successif du capital	Nbre d'actions cumulé	Valeur nominale
08.01.97 (CA)	Exercice de BSA (AGE 07.10.96)	949	227 760 F	911 040 F	4 857 840 F	20 241	240 F
18.03.97 (CA)	Exercice de BSA (AGE 31.01.97)	20	4 800 F	19 200 F	4 862 640 F	20 261	240 F
22.10.97 (CA)	Exercice de BSA (AGE 07.10.96)	445	106 800 F	427 200 F	4 969 440 F	20 706	240 F
07.11.97 (AGE)	Division du nominal (div. par 24)	496 944	–	–	4 969 440 F	496 944	10 F
07.11.97 (AGE)	Augmentation de capital par incorporation de primes d'émission	993 888	9 938 880 F	–	14 908 320 F	1 490 832	10 F
17.02.98 (CA)	Augmentation de capital par appel public à l'épargne (AGE 02.02.98)	300 000	3 000 000 F	64 500 000 F	17 908 320 F	1 790 832	10 F
17.02.98 (CA)	Augmentation de capital réservée à Sanofi (AGE 02.02.98)	100 370	1 003 700 F	21 579 550 F	18 912 020 F	1 891 202	10 F
07.04.98 (CA)	Exercice de BSA (AGE 07.10.96 et 31.01.97)	15 984	159 840 F	213 120 F	19 071 860 F	1 907 186	10 F
07.09.98 (CA)	Exercice de BSA (AGE 07.10.96)	3 528	35 280 F	47 040 F	19 107 140 F	1 910 714	10 F
03.11.99 (CA)	Augmentation de capital réservée à BMS* (AGE 02.11.99)	191 000	1 910 000 F	16 512 316 F	21 017 140 F	2 101 714	10 F
03.11.99 (CA)	Exercice de BSA (AGE 07.10.96)	1 728	17 280 F	23 040 F	21 034 420 F	2 103 442	10 F
03.11.99 (CA)	Levée d'options de souscription d'actions (AGE 31.01.97)	3 960	39 600 F	52 800 F	21 074 020 F	2 107 402	10 F
21.03.00 (CA)	Conversion du capital en euros (AGE 26.06.98)	2 107 402	–	–	3 161 103 €	2 107 402	1,5 €
13.06.00 (CA)	Exercice de BSA (AGE 07.10.96)	14 850	22 275 €	30 547 €	3 183 378 €	2 122 252	1,5 €
13.06.00 (CA)	Levée d'options de souscription d'actions (AGE 31.01.97)	9 504	14 256 €	9 892 €	3 197 634 €	2 131 756	1,5 €
20.12.00 (CA)	Exercice de BSA (AGE 07.10.96 et 31.01.97)	5 094	7 641 €	10 478 €	3 205 275 €	2 136 850	1,5 €
20.12.00 (CA)	Levée d'options de souscription d'actions (AGE 31.01.97)	5 112	7 668 €	5 320 €	3 212 943 €	2 141 962	1,5 €
30.04.01 (CA)	Exercice de BSA (AGE 31.01.97)	936	1 404 €	1 925 €	3 214 347 €	2 142 898	1,5 €

* Bristol-Myers Squibb

A la connaissance de la Société et à la date du présent document de référence, il n'y a pas d'autres modifications du capital social depuis le 30 avril 2001.

2.2.3. Répartition du capital et des droits de vote au 30 avril 2001

Détenteurs de plus de 5 % des actions de la Société

A la connaissance de la Société, les personnes physiques ou morales suivantes détiennent une part significative du capital social et des droits de vote :

- . Participations excédant les deux tiers du capital ou des droits de vote : néant
- . Participations excédant la moitié du capital ou des droits de vote : néant
- . Participations excédant le tiers du capital ou des droits de vote : néant

- Participations excédant le dixième du capital ou des droits de vote : l'Institut Pasteur de Lille : 9,90 % des actions (212 226) et des droits de vote
- Participations excédant le vingtième du capital ou des droits de vote : Thierry Jean : 8,14 % des actions (174 402) et des droits de vote

Le tableau suivant résume certaines informations concernant les détenteurs de plus de 5 % des actions de Cerep :

Actionnaires au 30.04.2001	Nombre d'actions	% du capital et des droits de vote
Institut Pasteur de Lille	212 226	9,90 %
Thierry Jean	174 402	8,14 %
Autres/Public	1 756 270	81,96 %
Total	2 142 898	100,00 %

A la connaissance de la Société, le nombre d'actionnaires de Cerep s'élève à environ 6300 au 11 mai 2001.

Franchissement de seuil

- Par lettre du 7 mars 2000 : la société Sanofi a déclaré avoir franchi à la baisse le seuil de 5 % avec 3,9 % du capital et des droits de vote. En outre, au 9 mars 2000, suite à de nouvelles cessions, sa participation dans le capital de Cerep s'élevait 0,8 % du capital et des droits de vote.
- Par lettre du 15 mars 2000 : la société Opportune Finance a déclaré avoir franchi à la baisse le seuil de 5 % avec 4,51 % du capital et des droits de vote.
- Par lettre du 19 septembre 2000 : la société Bristol-Myers Squibb a déclaré avoir franchi à la baisse le seuil de 5 % avec 4,83 % du capital et des droits de vote.

2.2.3. Capital potentiel

2.2.3.1. Autorisations d'augmentation de capital

L'Assemblée générale du 10 mai 2000 a donné tous pouvoirs au Conseil d'administration à l'effet de procéder à l'émission de toutes valeurs mobilières avec ou sans droit préférentiel de souscription dans la limite d'un montant maximum d'augmentation de capital de 1 800 000 euros de nominal, auquel viendront s'ajouter le cas échéant le montant nominal des actions supplémentaires à émettre pour préserver les droits des porteurs de valeurs mobilières donnant droit à des actions. Cette autorisation qui n'a pas été utilisée à ce jour est valable 26 mois à compter de l'assemblée du 10 mai 2000.

2.2.3.2. Bons de souscription d'actions

Au 30 avril 2001, il existait 38 bons de souscription d'actions (ou BSA) permettant de souscrire à 2 088 actions.

Tableau récapitulatif concernant les BSA émis⁽¹⁾

Date de l'émission	BSA en circulation	Actions ordinaires à émettre	Prix de souscription (en francs)	Date d'expiration
07.10.96	12	216	16 ^{2/3}	06.10.2001
31.01.97	26	1 872	16 ^{2/3}	31.01.2002

(1) Emis avec suppression du droit préférentiel de souscription

2.2.3.3. Options de souscription d'actions

• Plan d'options 1997

L'Assemblée générale du 31 janvier 1997 avait autorisé l'attribution de 1 000 options de souscription d'actions donnant droit à la souscription de 72 000 actions nouvelles intégralement attribuées par le Conseil d'administration lors de ses réunions des 31 janvier 1997, 2 juillet 1997 et 8 octobre 1997.

Au cours de l'exercice 2000, 14 616 actions ont été souscrites au titre du plan d'options 1997.

• Plan d'options 1998

L'Assemblée générale du 26 juin 1998 avait autorisé l'attribution de 100 900 options de souscription d'actions donnant droit à la souscription de 100 900 actions nouvelles intégralement attribuées par le Conseil d'administration lors de ses réunions des 7 septembre 1998, 21 janvier 1999, 7 juillet 1999, 24 septembre 1999, 19 janvier 2000 et 13 juin 2000.

• Plan d'options 2000

L'Assemblée générale du 10 mai 2000 a mis en place un plan d'options de souscription au profit de certains salariés et cadres dirigeants de Cerep. Ce plan porte sur un maximum de 100 000 actions. L'Assemblée générale a donné tous pouvoirs au Conseil d'administration pour consentir lesdites options, en une ou plusieurs fois, dans un délai maximum de 5 ans. Le 20 décembre 2000, le Conseil d'administration a consenti 9 900 options à 65 salariés.

Les tableaux suivants résument certaines informations concernant les options de souscription au 31 décembre 2000.

Plan d'options 1997

Date de l'assemblée	31 janvier 1997		
Nombre d'options autorisées	1 000		
Date du Conseil d'administration	31 déc. 1997	2 juillet 1997	8 oct. 1997
Nombre d'actions attribuées	320	160	520
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	23 040	11 520	37 440
<i>Dont : Nombre d'actions pouvant être souscrites par les dirigeants⁽¹⁾</i>	0	7200	21 600
Point de départ d'exercice des options ⁽²⁾	31 janvier 1997	2 juillet 1997	8 oct. 1997
Date d'expiration ⁽³⁾	30 janvier 2002	1 ^{er} juillet 2002	7 oct. 2002
Prix de souscription par action (en francs)	16 ^{2/3}	16 ^{2/3}	16 ^{2/3}
Nombre d'actions souscrites au 31.12.00	10 656	6 480	1 440
Solde d'actions à souscrire	12 384	5 040	36 000

Plan d'options 1998

Date de l'assemblée	26 juin 1998					
Nombre d'options autorisées	100 900					
Date du Conseil d'administration	07.09.98	21.01.99	07.07.99	24.09.99	19.01.00	13.06.00
Nombre d'actions attribuées	43 300	2 000	17 990	320	30 610	6 680
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	43 300	2 000	17 990	320	30 610	6 680
<i>Dont : nombre d'actions pouvant être souscrites par les dirigeants⁽¹⁾</i>	14 550	1 500	6 855	0	14 000	5 240
Point de départ d'exercice des options ⁽²⁾	07.09.00	21.01.01	07.07.01	24.09.01	19.01.02	13.06.02
Date d'expiration ⁽³⁾	06.09.05	20.01.06	06.07.06	23.09.06	18.01.07	12.06.07
Prix de souscription par action (en francs)	262,447 FF ⁽⁴⁾	23,543 € ⁽⁴⁾	15,185 € ⁽⁴⁾	15,789 € ⁽⁴⁾	20,553 € ⁽⁴⁾	73,578 € ⁽⁴⁾
	276,260 FF ⁽⁵⁾	24,782 € ⁽⁵⁾	15,985 € ⁽⁵⁾		21,635 € ⁽⁵⁾	77,450 € ⁽⁵⁾
Nombre d'actions souscrites au 31.12.00	0	0	0	0	0	0
Solde d'actions à souscrire	43 300	2 000	17 990	320	30 610	6 680

Plan d'options 2000

Date de l'assemblée	10 mai 2000
Nombre d'options autorisées	100 000
Date du Conseil d'administration	20 décembre 2000
Nombre d'actions distribuées	9 900
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	9 900
<i>Dont : nombre d'actions pouvant être souscrites par les dirigeants⁽¹⁾</i>	0
Point de départ d'exercice des options ⁽²⁾	20 décembre 2002
Date d'expiration ⁽³⁾	19 décembre 2007
Prix de souscription par action (en francs)	78,753 € ⁽⁴⁾
	82,898 € ⁽⁵⁾
Nombre d'actions souscrites au 31 décembre 2000	0
Solde d'actions à souscrire	9 900
Nombre d'options restant à attribuer	90 100

(1) On entend par dirigeants les membres du comité stratégique (cf. Chapitre 5).

(2) Seule une partie des options lors de certaines attributions est exerçable à cette date. Dans chaque cas, la date indiquée est celle de la première date de départ d'exercice des options attribuées.

(3) Dans chaque cas, la date indiquée est celle de la date d'expiration ultime des options attribuées concernées.

(4) Bénéficiaires français

(5) Bénéficiaires américains

En cas d'exercice de la totalité des BSA et des options attribuées, le capital de la Société se répartirait de la manière suivante :

Actionnaires au 30.04.2001	Nombre d'actions	% du capital et des droits de vote
Institut Pasteur de Lille	212 226	9,19 %
Thierry Jean	174 402	7,55 %
Autres/Public	1 922 582	83,25 %
Total	2 309 210	100,00 %

A titre indicatif, le nombre total d'actions susceptibles d'être émises par exercice des BSA et des options de souscription d'actions attribuées est de 166 312 actions de 1,5 euro chacune, soit 7,8 % du capital de la Société sur la base du nombre d'actions existantes au 30 avril 2001.

Si la totalité des 166 312 actions était émise, un actionnaire qui détenait 1 % du capital au 30 avril 2001 détiendrait après cette émission potentielle de 166 312 actions nouvelles environ 0,93 % du capital et des droits de vote.

Pacte d'actionnaires

Néant

2.3. Engagement de l'actionnaire dirigeant

L'engagement de conservation de titres de Monsieur Thierry Jean, actionnaire et dirigeant principal, pris au moment de l'introduction en bourse de la société au Nouveau Marché (18 février 1998), a pris fin au cours du premier trimestre 2001.

2.4. Le marché du titre Cerep

Nouveau Marché : Code Euroclear France 6179

Cerep a été introduite sur le Nouveau Marché d'Euronext Paris le 18 février 1998.

Volume d'échange et cours de bourse (en euros)

Mois	Nombre d'actions échangées	Cours de bourse le plus haut	Cours de bourse le plus bas	Cours moyen (dernier)
Mars 2000	514 999	113,00	67,50	91,09
Avril	156 642	91,00	45,00	67,79
Mai	100 378	86,00	66,00	74,99
Juin	39 443	86,00	69,00	74,50
Juillet	50 906	74,50	65,00	72,10
Août	195 018	100,80	61,20	75,06
Septembre	161 492	98,50	82,00	89,60
Octobre	128 275	96,50	76,40	88,60
Novembre	145 652	104,00	75,50	89,82
Décembre	125 200	102,00	75,00	84,44
Janvier 2001	87 521	97,00	68,80	88,17
Février	188 956	112,00	91,15	103,45
Mars	116 605	105,00	79,00	95,69
Avril	78 728	101,90	77,30	89,89

Source Euronext Paris

2.5. Autres renseignements

Intéressement du personnel

Contrats d'intéressement et de participation

Il existe actuellement un accord de participation en vigueur. L'accord d'intéressement a pris fin le 31 décembre 2000 et n'a pas été renouvelé à ce jour.

Faits exceptionnels et litiges

Cerep n'a actuellement connaissance d'aucun litige susceptible d'affecter substantiellement son patrimoine, sa situation financière, ses activités ou ses résultats ou ceux de son groupe.

Distribution de dividendes

La Société n'a jamais distribué de dividendes depuis sa constitution en 1989 et n'envisage pas une telle distribution dans les trois prochaines années.

3.1. Résumé de l'activité

Cerep est une société dédiée à la découverte de médicaments – drug discovery – au service de l'industrie pharmaceutique. La Société a développé une plate-forme de technologies intégrées dans le but de mettre en œuvre une nouvelle stratégie de drug discovery. Son approche rationnelle apporte à l'industrie pharmaceutique des solutions pour réduire le temps et le coût de développement des médicaments en décelant très tôt les candidats médicaments les plus prometteurs tout en éliminant très précocement les molécules qui échoueraient en développement.

Cerep s'appuie pour cela sur un ensemble de technologies complémentaires que la Société considère essentielles à la drug discovery dans le domaine de la chimie, de la biologie et de l'informatique.

Plus précisément, la plate-forme intégrée et le savoir-faire de Cerep comprennent :

- La chimio-informatique pour la conception de chimiothèques "intelligentes" ;
- la chimie combinatoire pour la synthèse des chimiothèques ;
- la chimie médicinale pour la conception et la synthèse des candidats médicaments ;
- le criblage à haut débit (HTS) pour tester rapidement des chimiothèques de grande taille ;
- le profil à haut débit pour déterminer les effets pharmacologiques (spécificité des molécules) et pharmaceutiques (biodisponibilité et toxicité des molécules) ;
- des tests pré-cliniques *in vitro* et *in vivo* de détermination des effets secondaires et effets indésirables ;
- BioPrint™, une base de données relationnelle qui permet d'établir des corrélations entre (i) structures chimiques et activités *in vitro* et (ii) activités *in vitro* et effets *in vivo*.

Dès les premières années de son développement, Cerep a acquis une réputation solide dans le domaine du profilage des candidats médicaments, avant d'intégrer à sa plate-forme les technologies de criblage et de profilage à haut débit.

Depuis 1996, la Société a, par croissance externe ou organique, étendu ses compétences à la chimie combinatoire, la modélisation moléculaire, le criblage virtuel, le profil pharmaceutique et enfin la pharmaco-informatique. Pour compléter sa plate-forme, elle a également intégré en 1999 la chimie médicinale et la pharmacologie animale. Grâce à la combinaison de ses technologies complémentaires et à son savoir-faire, particulièrement dans le domaine du profilage à haut débit, la Société a développé une base de données – BioPrint™ – qui permet la création, la visualisation, l'analyse et la recherche d'informations pertinentes qui serviront à l'identification et l'optimisation de candidats médicaments. Le but de BioPrint™ est de générer des modèles de corrélation entre la structure chimique d'une molécule et ses effets biologiques *in vitro* et *in vivo*.

Cerep propose l'accès à certaines de ses technologies sous forme de services mais également sous forme de souscription à BioPrint™.

La Société a par ailleurs conclu plusieurs collaborations pluriannuelles de drug discovery avec des sociétés pharmaceutiques ou biotechnologiques qui prévoient le versement de milestones à des étapes clé de la recherche et le paiement de redevances sur les ventes de produits qui seraient issues de la collaboration. La Société mène à ce jour huit programmes de recherche en parallèle.

Cerep a pour clients ou pour partenaires stratégiques des sociétés pharmaceutiques ou biotechnologiques, pour l'essentiel, mais aussi des sociétés des secteurs agro-chimique ou chimique. Les 160 partenaires commerciaux de la Société en 2000 comprennent notamment SmithKline Beecham, Aventis, Bristol-Myers Squibb (également souscripteur à BioPrint™), Japan Tobacco, etc...

Le chiffre d'affaires a progressé de 70 % en 2000 pour s'établir à 18,3 millions d'euros. Cerep a atteint l'équilibre en 2000 en dégagant un bénéfice de 0,2 million d'euros et entend maintenir la rentabilité des activités de services en 2001.

3.2. L'industrie pharmaceutique

3.2.1. Le marché

Les sociétés pharmaceutiques reconnaissent que dans le but de soutenir leur croissance future, elles vont devoir mettre davantage de produits sur le marché, plus rapidement et à un prix moins élevé.

En outre, l'expiration dans les années à venir de brevets sur des médicaments qui génèrent jusque là des revenus significatifs, va également augmenter le besoin pour de nouvelles entités chimiques.

En conséquence, les budgets affectés à la recherche et dé-

veloppement par les industriels pharmaceutiques connaissent une croissance significative (10,1 % par an, source *PhRMA Annual Survey, 2000*). Contraints d'innover, ceux-ci se tournent vers les nouvelles technologies pour réduire les échecs des composés développés qui représentent à eux seuls 70 % du coût du développement d'un médicament estimé aujourd'hui à plus de 600 millions de dollars (*CMR International, 1999 – Lehman Brothers Inc. 1995*).

3.2.2 La drug discovery

Le processus de découverte et le développement de nouveaux médicaments peut être long, coûteux et se révèle parfois inefficace. En utilisant les méthodes conventionnel-

les de drug discovery, il faut en moyenne de 12 à 15 ans pour mettre un médicament sur le marché (*CMR International, 1999 – Lehman Brothers Inc. 1995*).

L'approche séquentielle classique

Historiquement, les médicaments ou les produits pour lesquels on cherchait à mettre en évidence les propriétés curatives étaient essayés directement chez l'homme ou sur l'animal. Dans les années 80, l'utilisation de modèles *in vitro* a permis d'améliorer les étapes pré-cliniques de drug discovery, qui représentent une part significative du coût de la recherche d'une nouvelle entité chimique.

Depuis le début des années 90, les industriels pharmaceutiques ont cherché à optimiser la recherche pré-clinique en augmentant le nombre de composés synthétisés, et en testant *in vitro*, ces composés de manière massive sur les cibles d'intérêt identifiées (criblage). Ainsi le nombre de partenariats avec les sociétés de biotechnologie spécialisées dans la synthèse, notamment combinatoire, et le criblage à haut débit (ou "HTS") a augmenté significativement au cours de la dernière décennie. Les composés une fois sélectionnés pour leur activité à l'issue du criblage doivent être optimisés avant d'entrer dans les phases de développement qui verront bon nombre d'entre eux échouer pour manque de sélectivité, pour manque de biodisponibilité ou encore pour des problèmes de toxicité.

Ainsi, la drug discovery classique procède d'une logique séquentielle mettant en jeu successivement :

- l'évaluation de l'effet d'un grand nombre de composés sur une cible,
- l'optimisation chimique de l'efficacité des composés les plus actifs
- l'optimisation chimique de la spécificité des composés les plus efficaces
- l'optimisation chimique de la biodisponibilité et de la non-toxicité des composés les plus prometteurs

La synthèse et le criblage des molécules

Tout programme de découverte de nouveaux médicaments s'appuie donc sur l'exploitation d'une collection de produits chimiques (une chimiothèque) à l'intérieur de laquelle on cherche à identifier des molécules susceptibles de devenir un médicament pour une indication donnée. Le nombre de molécules théoriquement synthétisables est immense (estimé à 10^{40} . Par comparaison, le nombre de secondes écoulées depuis le Big Bang est de 10^{17} ...). Quelles que soient les avancées technologiques, il est inconcevable de disposer de la collection exhaustive des molécules synthétisables. Se pose alors la question du choix des molécules que l'on veut réellement synthétiser. De la pertinence de ce choix dépend en grande partie la réussite d'un programme de découverte de médicaments. Les progrès récents de la pharmacologie moléculaire permettent de commencer à établir les relations entre la structure d'une molécule et son effet biologique. Cependant, ces relations ne sont pas encore utilisées pour la conception des chimiothèques primaires qui sont généralement composées de produits choisis pour leur diversité ou sélectionnés de manière intuitive et empirique.

L'arrivée de la chimie combinatoire, à l'aube des années 90, a permis la synthèse de grandes collections de produits chimiques. Rapidement synthétisées à faible coût, ces chimiothèques ont été largement utilisées pour la détermination de composés actifs sur toute cible présentant un intérêt thérapeutique. Très rapidement, la quantité de produits est devenue un élément primordial d'évaluation des performances des laboratoires de drug discovery et les sociétés de chimie combinatoire étaient jugées sur la seule taille de leurs chimiothèques ou sur leur débit de synthèse. On a ainsi vu émerger des sociétés capables de synthétiser des millions de molécules par an et disposant de chimiothèques de plusieurs millions de composés.

Parallèlement, s'est imposée la notion de criblage à haut débit, c'est à dire la capacité de tester *in vitro* ces chimiothèques de grande taille dans le minimum de temps. Les progrès technologiques ont permis la miniaturisation et la robotisation des tests biologiques *in vitro*. Dans ce but, certaines sociétés ont développé des technologies de criblage très sophistiquées et il est aujourd'hui possible de cribler plus de 100 000 composés par jour (criblage à ultra-haut débit) dans certains modèles.

La caractérisation des produits actifs par le profilage pharmacologique

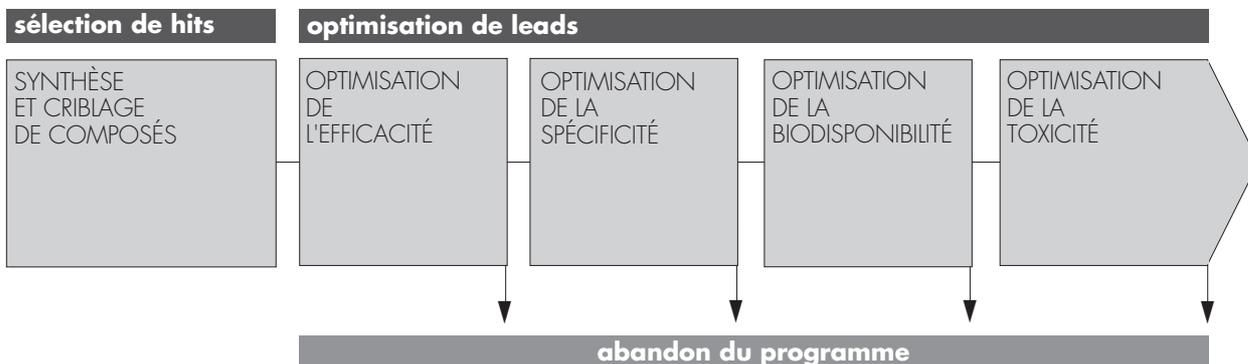
L'utilisation de chimiothèques de grande taille conduit à l'identification de nombreux composés actifs ou "hits" (en moyenne un hit pour mille composés testés). La génération des hits n'est donc généralement plus le facteur limitant. En revanche, la sélection parmi ces hits des meilleurs candidats au développement (ou "leads") devient la clé de la réussite d'un programme de recherche. Le futur médicament ne doit en effet pas seulement être actif sur la cible choisie, il doit aussi être spécifique pour celle-ci, ses effets sur d'autres cibles pouvant conduire à des effets secondaires ou toxiques. Afin d'évaluer leur spécificité, les hits sont généralement soumis à un profilage pharmacologique, consistant à les tester sur un grand nombre de cibles (50 ou plus) en parallèle.

Le profilage pharmaceutique

Outre le profilage destiné à déterminer la sélectivité et la spécificité des cibles (profilage pharmacologique), les composés doivent être caractérisés en termes de biodisponibilité et de toxicité potentielle (profilage pharmaceutique). Ces facteurs sont liés aux propriétés physico-chimiques des composés, à leur absorption intestinale, à leur métabolisme hépatique ou à leur interaction avec les mécanismes de régulation cellulaire.

L'interprétation des données pré-cliniques *in vitro* ou *in vivo* est souvent rendue difficile par le manque de connaissance des propriétés physico-chimiques des candidats médicaments. La faible solubilité d'un composé, par exemple, peut conduire à une mauvaise analyse des résultats obtenus dans les tests *in vitro*. Les composés très lipophiles ou ceux présentant une fixation aux protéines élevée et non spécifique peuvent

L'approche séquentielle de la drug discovery classique



également produire des résultats trompeurs, la concentration du médicament libre (non lié aux protéines) pouvant être considérablement réduite.

La biodisponibilité des médicaments est un facteur primordial. Il est très souhaitable, pour la plupart des maladies, de disposer de médicaments à administration orale. Pour que ces médicaments atteignent leur tissu-cible, ils doivent être absorbés à travers l'épithélium intestinal et passer dans le sang. Une fois qu'un médicament est passé de l'intestin dans le sang, il est immédiatement transporté jusqu'au foie. Cet organe contient des concentrations élevées d'enzymes capables de modifier ou de dégrader les médicaments, les cytochromes P450. Si un nouveau médicament potentiel est trop susceptible à ce métabolisme enzymatique, il ne survivra pas suffisamment longtemps dans le courant sanguin pour atteindre le tissu-cible. En revanche, si un médicament est métabolisé trop lentement par le foie, il risque d'atteindre des niveaux toxiques dans l'organisme.

La plupart des cas d'interactions médicament-médicament indésirables (toxicité associée à l'administration conjointe de deux médicaments) sont dus au fait qu'un des médicaments altère la stabilité métabolique de l'autre. De ce fait, la

concentration d'un médicament atteint des niveaux toxiques dans le sang.

Environ 10 % des candidats médicaments échouent en développement en raison de leurs effets indésirables et de leur toxicité (Source : Prentis & al. 1988).

La pharmacologie animale

Enfin, la validation définitive de l'efficacité d'une molécule dans une indication thérapeutique, avant le passage en clinique humaine, passe par l'évaluation de cette molécule dans une forme animale de la pathologie (généralement chez le rat ou la souris). On parle alors de "modèles animaux". Dans un souci d'efficacité et d'éthique il est important de mettre en oeuvre les modèles animaux les plus pertinents, validés, et représentant aussi fidèlement que possible la pathologie humaine ou certains de ses aspects. L'utilisation de ces modèles permet également de détecter certains effets secondaires indésirables (pharmacologie de sécurité). Il est également important, dans un même souci d'éthique et d'économie, de soumettre aux essais animaux le moins de produits possible, et donc d'avoir sélectionné *in vitro* les médicaments avec le plus de potentiel de succès.

Une nouvelle approche de la drug discovery

Les limites de l'approche classique de la drug discovery

Les critères de réussite d'un candidat médicament sont donc nombreux, ainsi qu'exposés ci-dessus. L'approche séquentielle qui consiste à évaluer ces paramètres successivement a trouvé ses limites. Elle reste coûteuse et aléatoire et n'a pas eu pour effet d'améliorer de manière remarquable le nombre de composés qui atteignent le marché, le nombre d'échecs en développement restant élevé. 21 % des composés échouent en développement à cause de leurs effets secondaires, et 40 % pour manque de biodisponibilité (Source : Prentis & al. 1988). Elle est par ailleurs limitée par le nombre de programmes d'optimisation des composés issus du criblage que peuvent mener parallèlement les sociétés pharmaceutiques.

Récemment, il est apparu pour beaucoup de spécialistes de la drug discovery que l'utilisation de la chimie combinatoire et du criblage à ultra-haut débit n'est pas la solution, en ce sens qu'elle n'a pas permis d'améliorer significativement la qualité des candidats médicaments. Il s'est aussi avéré que ces criblages de masse fournissent des résultats difficiles à analyser, les nombreux composés des chimiothèques criblées étant souvent d'une pureté insuffisante. La qualité des résultats du criblage à haut-débit provient aussi du choix du modèle *in vitro* (protéines isolées, cellules entières ou organe isolé, etc.). La sophistication des technologies de criblage à ultra haut débit les rend parfois inadaptables à certaines cibles ou nécessite de tels investissements que la rentabilité du criblage n'est obtenue qu'à partir d'un nombre de composés extrêmement élevé (plusieurs centaines de milliers ou millions de produits). A l'exception de quelques sociétés pharmaceutiques ayant lourdement investi dans ce domaine, on préfère cribler aujourd'hui des chimiothèques de plus petite taille (quelques dizaines de milliers de composés) mais de meilleure qualité.

La chimio-informatique pour concevoir des chimiothèques "intelligentes"

La mise en évidence des relations parfois complexes entre le médicament et sa cible biologique, et leur exploitation à travers un travail de modélisation grâce à la chimio-informatique permet d'entrevoir la possibilité d'une conception de chimiothèques "intelligentes" contenant des composés à fort potentiel de succès.

On a l'habitude de représenter les molécules chimiques par leur structure à deux dimensions. Dans les faits, la molécule en solution prend une forme tri-dimensionnelle et présente le plus souvent une certaine flexibilité. En d'autres termes la molécule passe par différentes formes. La modélisation moléculaire consiste à calculer et à modéliser les différentes formes que prend la molécule dans l'espace.

La description pharmacophorique d'une molécule met en évidence la position des groupements fonctionnels responsables de l'interaction de la molécule avec sa ou ses cibles potentielles. Ainsi, la distribution des densités électroniques à la surface de la molécule, celle des groupements fonctionnels tels que donneurs ou accepteurs de liaison hydrogène ou encore la position des charges électriques sont décrites. On a ainsi une vue de la structure externe de la molécule telle qu'elle est susceptible d'interagir avec sa ou ses cibles. Pour une cible donnée, dont on connaît la forme tri-dimensionnelle, il devient alors possible de modéliser son interaction avec une molécule, de la même façon qu'il est possible de prévoir si une clé d'une forme donnée peut agir dans une serrure dont la forme interne est connue. C'est ce qu'on appelle le "docking".

L'efficacité des algorithmes de description pharmacophorique ou de "docking" s'évalue selon deux critères apparemment antagonistes : d'une part l'exactitude de la prédiction, d'autre part la rapidité des calculs effectués.

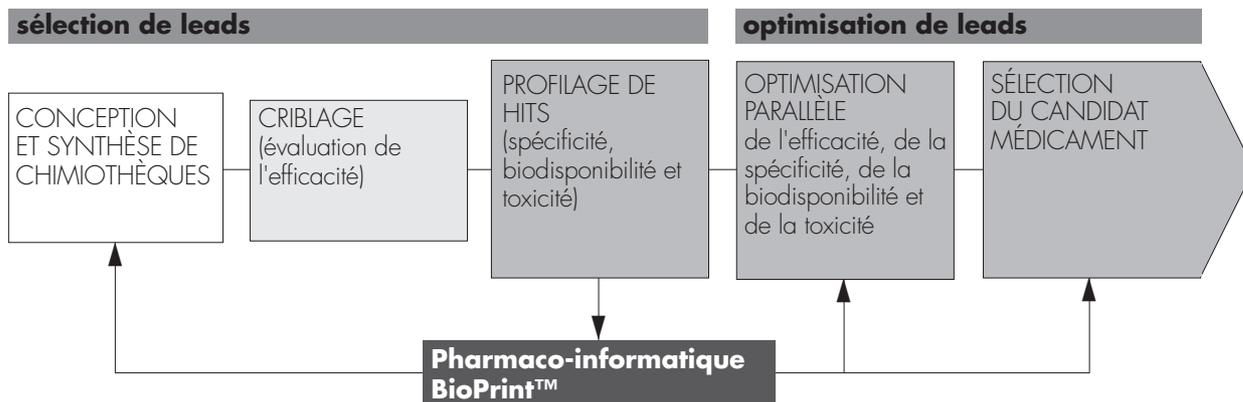
3.3. L'apport de Cerep

L'émergence de l'approche parallèle de la drug discovery

La tendance actuelle est à la recherche de solutions moins coûteuses à mettre en œuvre et adaptables à un plus grand nombre de cibles. Le facteur limitant n'est plus l'obtention de hits mais l'obtention de candidats médicaments de bonne qualité.

Ces réflexions conduisent à l'émergence d'une approche parallèle de la drug discovery, dans laquelle les paramètres du candidat médicament (efficacité, spécificité, biodisponibilité et non-toxicité) sont optimisés simultanément. Cette approche nécessite l'utilisation de technologies différentes de celles utilisées dans l'approche séquentielle, à

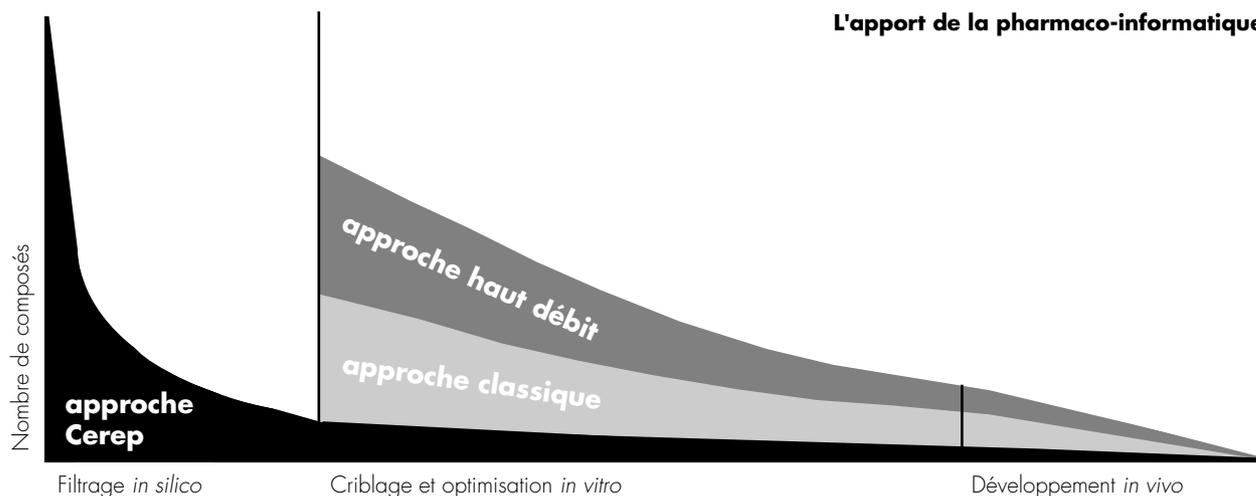
savoir des technologies de profilage, permettant de caractériser *in vitro* tous les produits actifs, aussi bien d'un point de vue pharmacologique (évaluation des effets secondaires par profilage sur un grand nombre de cibles en parallèle) que d'un point de vue pharmaceutique (mesure du passage des barrières biologiques – intestinale par exemple, évaluation du métabolisme, etc.). L'analyse des données ainsi générées n'est possible que pour des produits de grande pureté (au moins égale à 80 %), ce qui accentue le retour à l'utilisation de chimiothèques de taille réduite plus "intelligentes".



L'approche parallèle de la drug discovery

Convaincue que la démarche quantitative (grand nombre de composés/criblage à très haut débit) n'apporte pas une solution efficace au manque de productivité de la recherche pré-clinique, Cerep a très tôt adopté une approche parallèle de la drug discovery privilégiant une sélection approfondie des composés très en amont des phases cliniques. La Société a ainsi développé une plate forme originale permettant, immédiatement après l'étape du criblage à haut débit, de réaliser parallèlement des tests de sélectivité (profilage à haut débit ou "HTP"), de toxicité et de biodisponibilité, afin d'identifier dès les premières étapes de la recherche, les candidats médicaments à fort potentiel de succès et d'écarter le plus tôt possible ceux condamnés à échouer au cours de leur développement. Un pas important a été franchi par Cerep dès 1997, puisque la Société a progressivement développé des technologies pionnières de drug discovery *in silico*. Ces outils informatiques sophistiqués d'assistance à la recherche permettent

de réduire encore le temps et le coût de développement d'un médicament. En 1999, Cerep a initié la construction d'une base de données – BioPrint™ – qui est utilisée pour développer des modèles informatiques prédictifs des propriétés biologiques des futurs médicaments. Cerep peut aujourd'hui modéliser et cribler virtuellement un très grand nombre de composés et délivrer sur les composés retenus pour le développement des informations propres à faciliter la sélection et l'optimisation des candidats médicaments, grâce à sa base de données BioPrint™. De la construction et l'exploitation de sa plateforme technologique, Cerep estime avoir bâti les informations et le savoir-faire qui offrent une réponse pertinente aux besoins de l'industrie pharmaceutique et propres à la positionner comme un acteur privilégié de la drug discovery. Les activités de la Société sont commercialisées sous forme de prestations de services, de souscriptions à BioPrint™ ou d'accords de recherche à moyen et long terme.



L'apport de la pharmaco-informatique

3.4. Construire la plate-forme technologique

La plate-forme technologique de Cerep constitue la base de son développement. Cerep estime disposer d'une plate-forme technologique unique en ce sens qu'elle contient toutes les technologies nécessaires pour mener à bien des programmes de découverte de médicaments et qu'elle inclut également des technologies propres à Cerep. La Société estime en outre avoir été capable de développer une synergie entre les différents constituants de sa plate-forme.

3.4.1. La chimie et la chimio-informatique

La chimie a toujours été au centre des programmes de découverte de médicaments. Les chimistes conçoivent et synthétisent les molécules qui deviendront les médicaments de demain. Un laboratoire de chimie pharmaceutique doit donc regrouper un ensemble de compétences et d'expertises complémentaires :

- des chimio-informaticiens, pour assister les chimistes dans la conception et l'évaluation *in silico*, avant toute synthèse, des molécules les plus "intelligentes" possibles, possédant les caractéristiques d'un médicament.
- des chimistes combinatoires développant des méthodes de synthèse à haut débit les plus efficaces
- des chimistes médicaux, créatifs et expérimentés ;

Cerep possède aujourd'hui un groupe de 40 chimistes qui regroupent ces trois expertises.

La conception des chimiothèques par la chimio-informatique

La chimio-informatique permet de concevoir des chimiothèques et d'en optimiser *in silico* les caractéristiques fondamentales, avant la synthèse : définition des structures des molécules, prédiction de leur conformation dans l'espace, analyse de la diversité d'une collection, évaluation de l'aptitude des molécules à se lier sur des cibles prédéfinies.

Cerep a depuis 1996 consacré une part importante de ses ressources à la chimio-informatique. Son équipe, qui dispose d'un environnement informatique spécialisé, a développé des méthodologies, des modèles et des algorithmes originaux et innovants, dont certains ont fait l'objet d'un dépôt de demande de brevet (voir paragraphe 3.8). Elle permet à Cerep de disposer en permanence d'une chimiothèque virtuelle optimisée et d'un outil de criblage virtuel (voir ci-dessous) utilisés tant en interne que dans des accords commerciaux.

La chimiothèque "virtuelle" de Cerep

Les chimio-informaticiens de Cerep ont réalisé la synthèse virtuelle, *in silico*, de l'ensemble des 80 millions de combinaisons possibles qui constituent la chimiothèque virtuelle de la Société et qui sont synthétisables par Cerep. Une originalité majeure de la chimiothèque virtuelle de Cerep réside dans le fait que les chimio-informaticiens de la Société ont développé une approche informatique permettant de stocker l'ensemble de cette chimiothèque ainsi que la conformation tridimensionnelle de chaque molécule, dans un espace minimal de mémoire selon un procédé propre à la Société.

La chimiothèque virtuelle de Cerep n'est pas disponible commercialement. Elle est utilisée dans le criblage *in silico* et comme source pour la conception de chimiothèques exploratoires ou focalisées pour le compte des partenaires commerciaux de la Société.

Le criblage *in silico*

La modélisation moléculaire permet de représenter chaque molécule dans un espace tridimensionnel, mettant en évidence

Les technologies sont présentées en quatre chapitres :

- la chimie et la chimio-informatique (conception et synthèse des composés)
- le criblage et le profilage pharmacologique (tests *in vitro* des composés)
- le profilage pharmaceutique (évaluation *in vitro* des paramètres d'absorption, de métabolisme et de toxicologie)
- la pharmacologie pré-clinique (vérification des caractéristiques biologiques des candidats médicaments).

les positions relatives des éléments structuraux responsables de l'interaction d'une molécule avec sa cible.

Les logiciels développés par Cerep permettent aujourd'hui de cribler virtuellement – *in silico* – les 80 millions de composés de la chimiothèque virtuelle en deux jours, le criblage incluant la comparaison des représentations tridimensionnelles de tous les composés, leur superposition dans l'espace et leur adaptation à la cible biologique, lorsque celle-ci est connue.

La synthèse des chimiothèques par chimie combinatoire

Une fois conçues grâce aux technologies de chimio-informatique, les molécules sont synthétisées. Les chimiothèques de grande taille sont obtenues par chimie combinatoire.

La chimie combinatoire consiste à assembler séquentiellement des "building blocks", ou monomères. Cerep possède une collection unique de plus de 6000 monomères dont plus de 1500 sont originaux et propres à Cerep. La Société a aussi développé et validé 25 réactions chimiques permettant d'assembler ces monomères. L'ensemble de toutes les combinaisons possibles, mettant en jeu ces 25 réactions et utilisant les 6000 monomères, représente un total d'environ 80 millions de molécules synthétisables par Cerep.

La synthèse des produits est réalisée grâce à une plate-forme robotique conçue par les ingénieurs de Cerep, et qui regroupe trois ensembles de synthèse à haut débit ainsi qu'une station de pesée semi-automatisée. Cette plate-forme se caractérise par sa flexibilité et son haut débit qui répondent aux besoins de l'industrie pharmaceutique. Elle permet en effet de synthétiser jusqu'à 10 000 produits par jour. Chaque produit est synthétisé individuellement à une échelle pouvant aller jusqu'à 10⁻²⁰mg par produit.

Pour s'assurer de la pureté et de la qualité des composés synthétisés, Cerep a développé un laboratoire automatisé capable d'analyser environ 1000 produits par jour.

Cerep possède une chimiothèque qui lui est propre, sa chimiothèque "corporate", et commercialise des chimiothèques sous forme non-exclusive, Odyssey 5000 et des chimiothèques "sur mesure".

La chimiothèque "corporate" de Cerep

La chimiothèque corporate est composée d'un ensemble de 200 000 composés contenant des représentants de toutes les classes chimiques de la chimiothèque virtuelle. Ces composés d'une diversité optimisée ont été synthétisés grâce à la plate-forme robotique à haut débit. Il s'agit d'une chimiothèque exploratoire, c'est à dire destinée à être testée sur toute cible biologique pour laquelle on ne dispose pas d'informations qui permettraient une approche rationnelle.

La chimiothèque corporate de Cerep est utilisée dans les programmes de drug discovery de Cerep et dans les programmes de criblage à haut débit.

Le contenu de la chimiothèque corporate est en constante amélioration, bénéficiant des progrès de BioPrint™, et en particulier des modèles prédictifs qui en découlent (voir ci-dessous).

Odyssey 5000

Cerep a synthétisé et commercialisé plusieurs exemplaires d'une chimiothèque exploratoire de taille plus réduite (5000 composés) : Odyssey 5000. Chaque composé a été sélectionné par les logiciels de la Société comme un "best-of" de sa chimiothèque corporative. La pureté de chaque produit (supérieure à 80 %) a été vérifiée. Les composés répondent aux critères généralement acceptés pour les candidats médicaments.

Les chimiothèques focalisées "sur mesure"

Une fois identifié un hit prometteur à l'issue du criblage d'une chimiothèque exploratoire, le premier pas vers l'optimisation d'un candidat médicament est de concevoir et de synthétiser une chimiothèque focalisée contenant des produits présentant des modifications ciblées et rationnellement définies de ce hit pour identifier des produits plus puissants et plus spécifiques. Ces chimiothèques sont de taille en général plus réduite (quelques centaines de composés). Leur conception peut être optimisée grâce à l'utilisation d'outils tels que le criblage virtuel, le docking ou les modèles prédictifs développés par nos chimio-informaticiens. La synthèse de telles chimiothèques est semi-automatisée.

Vers le médicament par la chimie médicinale

Le chimiste médicinal est l'architecte d'un projet de découverte de nouveaux médicaments. Partant des têtes de série identifiées lors d'une campagne de criblage, il a pour tâche de transformer ces structures en molécule utilisable en clinique : il doit en augmenter l'efficacité, en améliorer la spécificité (pour éviter les effets secondaires indésirables) et en optimiser les paramètres pharmaceutiques. Il s'appuie pour cela sur les modèles des chimio-informaticiens et peut utiliser les technologies de synthèse à haut débit mise au point par les chimistes combinatoires. Cette optimisation se fait au travers de transformations subtiles et progressives de la structure chimique grâce auxquelles le candidat devient plus actif et plus spécifique pour sa cible.

3.4.2. Le criblage des chimiothèques et le profilage pharmacologique des molécules actives

Le criblage à haut débit

Selon les besoins, la Société peut cribler jusqu'à 300 000 composés en dix jours. Les technologies utilisées par Cerep pour mesurer l'interaction des composés avec les cibles biologiques (radioactivité, fluorescence ou encore luminescence) sont robustes en ce sens qu'elles sont rapides à mettre en œuvre et n'utilisent pas de techniques brevetées par des tiers. La plateforme de criblage de Cerep comprend quatre robots, dont trois sont aussi adaptés au profilage à haut débit (voir ci-dessous) – servis par une équipe de huit biologistes et ingénieurs.

La mise au point des modèles est rapide comme le montre le nombre important – plus d'une centaine – de tests robotisés et validés à ce jour.

Les robots conçus par Cerep ont aussi été prévus pour fonctionner tant en mode criblage à haut débit qu'en mode profilage à haut débit, permettant une grande flexibilité d'intervention et une utilisation optimale des ressources.

Le profilage à haut débit (ultraHTP)

Cerep estime qu'elle est à ce jour la seule société à disposer des technologies d'ultraHTP permettant de réaliser en parallèle le profilage de 200 hits par jour, testés sur une cinquantaine de cibles retenues pour leur prédictibilité d'effets secondaires et pense ainsi pouvoir répondre au mieux aux besoins de l'industrie pharmaceutique.

Le design de trois robots de profilage à haut débit a été réalisé par les ingénieurs de Cerep. Ces robots sont fabriqués

Cerep dispose aujourd'hui d'un groupe de 30 chimistes médicaux expérimentés, ayant travaillé au sein de groupes pharmaceutiques tels que Bristol-Myers Squibb, Aventis, Sanofi-Synthelabo, et dont certains ont eu la responsabilité de l'optimisation de molécules aujourd'hui en Phase III de développement clinique.

Les atouts de la chimie de Cerep

Cerep possède un avantage compétitif marqué dans le domaine des modèles prédictifs des propriétés pharmaceutiques, propriétés fondamentales pour l'évaluation des chances d'une molécule à devenir un médicament : biodisponibilité, métabolisme, toxicité, interactions médicament-médicament. Dans le cadre de l'exploitation des données issues de BioPrint™ (voir plus bas), Cerep a mis au point et continue de développer des modèles informatiques qui permettent de prédire certains aspects majeurs de ces propriétés. La Société estime que la capacité prédictive de ses modèles et leur rapidité de calcul les positionnent parmi les meilleurs disponibles aujourd'hui. Ces modèles prédictifs permettent d'optimiser la conception des chimiothèques, afin que les composés synthétisés présentent les caractéristiques d'un médicament telles qu'elles sont déterminées par BioPrint™. La chimiothèque virtuelle de Cerep ne contient que des produits synthétisables par la Société (matière première disponible, réaction chimique validée), ce qui la différencie de la plupart des chimiothèques virtuelles commercialement disponibles. Tous les produits sélectionnés par le logiciel de criblage virtuel de Cerep peuvent ainsi être rapidement synthétisés.

La synthèse se fait dans le strict respect des normes d'assurance qualité adoptées par Cerep. La plate-forme analytique mise en place par Cerep permet de vérifier la pureté de tous les produits synthétisés par les chimistes.

Enfin, la collaboration au sein des mêmes équipes de chimistes médicaux et de chimistes combinatoires, bénéficiant du soutien des chimio-informaticiens, aboutit à une accélération notable de l'optimisation des candidats médicaments.

par une société spécialisée qui s'est obligée à conserver confidentiels tant les procédés divulgués par Cerep pour les besoins de la construction que l'architecture robotique.

La Société considère avoir dans ce domaine une avance technologique certaine considérant le temps raisonnable qu'il faudrait à un tiers pour sélectionner, développer puis valider les modèles utilisés et les systèmes robotiques nécessaires.

Le profil général (HTP)

La caractérisation des hits, des leads ou des candidats médicaments nécessite leur profilage dans des modèles parfois plus spécifiques que les 50 cibles utilisées dans le profilage à haut débit. Cerep a à ce jour développé un catalogue de plus de 400 tests *in vitro* qui lui donne une position concurrentielle avantageuse dans ce domaine. Les modèles sont sélectionnés sur la base de leur intérêt physiologique et les tests effectués donnent des indications fiables sur les effets thérapeutiques et sur les effets indésirables des composés. La Société offre à ses clients de tester leurs produits sur les cibles de leur choix, dans un respect constant des normes de qualité industrielle et dans des délais qui renforcent encore sa position concurrentielle. L'expérience de Cerep en profilage pharmacologique la conduit à jouer un rôle de conseil auprès des laboratoires pharmaceutiques dans la sélection des cibles devant constituer le profil des hits à étudier. Les ressources affectées au HTP sont de 52 techniciens et 12 chercheurs. La Société génère en moyenne quotidiennement près de 2000 résultats sur 82 cibles.

Les atouts du criblage à haut-débit et du profilage pharmacologique de Cerep

Les modèles *in vitro* utilisés pour tester les molécules sont tous parfaitement validés, constants et reproductibles ; leur sélection bénéficie de 12 ans d'expérience de Cerep. Les technologies sont robustes et rapides à mettre en œuvre. Chaque nouveau test ne nécessite que 2 à 4 semaines de mise au point et de validation avant d'être utilisable pour le criblage à haut-débit ou pour le profilage pharmacologique.

3.4.3. Le profilage pharmaceutique *in vitro*

Cerep a mis au point un ensemble de tests permettant l'évaluation précise et rapide des propriétés pharmaceutiques (paramètres physico-chimiques, perméabilité intestinale, métabolisme, toxicité) des candidats médicaments. Ces tests font appel aux mêmes technologies à haut débit que celles développées pour le profilage pharmacologique. Des processus conduits en parallèle permettent de tester plusieurs centaines de composés par an.

Combinées, les activités de profilage pharmacologique et pharmaceutique fournissent un ensemble d'informations complet pour la sélection rationnelle des candidats médicaments optimaux. Ces technologies constituent un élément essentiel de BioPrint™, l'outil pharmaco-informatique d'acquisition de connaissances de Cerep (voir paragraphe 3.5). 18 chercheurs sont affectés aux activités de profilage pharmaceutique *in vitro*.

Les paramètres physico-chimiques

Cerep a mis au point des modèles qui permettent de mesurer précisément et rapidement la solubilité, la lipophilicité et la fixation aux protéines des composés chimiques donnant ainsi une évaluation précoce de leurs paramètres physico-chimiques qui pourraient influencer les résultats des tests biologiques. Ces tests sont réalisés dès la synthèse des composés et avant la détermination de leurs effets biologiques, rendant leur interprétation plus exacte.

La perméabilité intestinale

Cerep a développé un test *in vitro* très performant utilisant le sous-clone TC-7 de la lignée cellulaire Caco-2 originellement dérivée de l'intestin humain, qui fournit des données prédictives sur l'absorption des médicaments dans le tractus gastro-intestinal. Les cellules TC-7 sont cultivées sur un support perméable et le passage des composés à travers la couche de cellules est mesuré. Ce test joue un rôle clé dans l'identification précoce des composés présentant une bonne perméabilité intestinale.

Le métabolisme

Cerep a mis au point un certain nombre de tests *in vitro* qui permettent d'évaluer rapidement la stabilité des médicaments au niveau du foie. Ces tests utilisent des échantillons de foie de toutes les espèces habituellement utilisées dans le cadre des études de développement de médicaments - homme, rat, souris, chien et singe.

Cerep a aussi développé un ensemble de tests qui permettent d'évaluer la capacité d'un médicament à inhiber les enzymes clés impliquées dans le métabolisme des médicaments, les

3.4.4. La pharmacologie *in vivo*

Cerep dispose d'une équipe de 13 pharmacologues spécialisés dans le développement et l'utilisation de modèles animaux. L'ensemble des activités de cette équipe est suivi et contrôlé par un comité d'éthique pour l'expérimentation animale, composé de membres internes et externes à l'équipe d'expérimentation animale de Cerep et se conformant à la charte du

La flexibilité des technologies utilisées par Cerep est en adéquation avec les besoins actuels de l'industrie pharmaceutique et l'utilisation de techniques radioactives, fluorescentes ou luminescentes permet de répondre aux demandes diversifiées des partenaires commerciaux de Cerep.

Toutes les études sont réalisées selon les normes strictes de l'assurance qualité et tous les résultats sont validés par le groupe de contrôle qualité de Cerep.

cytochromes P450. La Société dispose de 7 cytochromes P450 d'origine humaine représentant les enzymes majoritairement responsables du métabolisme des médicaments par le foie. Il est ainsi possible de déterminer la susceptibilité des composés à résister au métabolisme hépatique. Ces tests permettent également la détection rapide des possibles interactions médicament-médicament avant qu'un composé soit testé sur l'homme. On sait depuis longtemps qu'un grand nombre de médicaments affectent de manière distincte différents individus. Une personne pourra ainsi prendre des doses importantes d'un médicament particulier sans ressentir d'effets indésirables alors que de faibles doses du même médicament auront des effets indésirables sur un autre individu. Ces différences proviennent en général du fait que le niveau des enzymes du foie qui métabolisent les médicaments varie d'un individu à l'autre, en fonction de facteurs génétiques, de l'âge et de l'état de santé. Les tests de métabolisme de médicaments développés par Cerep sont utilisés pour identifier lesquelles de ces enzymes sont impliquées dans le métabolisme de tel ou tel médicament. On peut ainsi prédire très tôt les risques de réactions médicamenteuses.

La toxicité prédictive

Pour évaluer le potentiel toxique des composés le plus tôt possible, Cerep a mis au point un ensemble de tests *in vitro* qui portent plus particulièrement sur les mécanismes spécifiques liés à la toxicité. Ces tests utilisent des cellules vivantes essentiellement d'origine humaine. Les mécanismes étudiés sont l'inhibition des fonctions cellulaires fondamentales, la rupture de l'intégrité cellulaire et la mutagénicité. Ces tests constituent un outil efficace pour l'identification précoce des composés susceptibles d'avoir des effets toxiques *in vivo*.

Les atouts du profilage pharmaceutique de Cerep

La complémentarité des tests décrits ci-dessus permet d'optimiser le caractère prédictif du profil pharmaceutique de Cerep. Comme le profilage pharmacologique, le profilage pharmaceutique est réalisé sous le contrôle strict des normes de qualité de Cerep.

Il est important de noter que tous les tests constituant le profilage pharmaceutique de Cerep sont miniaturisés de telle sorte qu'un profil complet ne consomme que quelques milligrammes de chaque composé testé, ce qui les rend compatibles avec leur utilisation précoce dans le processus de drug discovery, c'est à dire à un stade où l'on ne dispose que rarement de plus de 10 à 20 mg de chaque composé.

GRICE (GIRCOR). L'ensemble des installations fait l'objet d'une autorisation et de contrôles réguliers de la part du Ministère de l'agriculture. Dans le courant de l'année 2000, Cerep a porté à son catalogue plus de 40 modèles animaux, dans des domaines thérapeutiques tels que les pathologies des systèmes nerveux, cardiovasculaire, rénal et gastro-intestinal, ainsi que l'inflammation.

3.5. Construire l'information : BioPrint™

La Société pense qu'une approche basée sur l'exploitation rationnelle de l'information est la meilleure stratégie pour atteindre une grande efficacité de la découverte et de sélection de candidats aux essais cliniques.

Cette conviction a été confirmée à l'occasion du développement de BioPrint™ par Cerep. L'approche BioPrint™ est

basée sur l'exploitation de données de grande qualité fournies par la plate-forme technologique de Cerep. Les modèles et relations prédictives qui en découlent sont utilisés pour aider à la conception, à la sélection et à l'optimisation de candidats médicaments.

3.5.1. BioPrint™ : le principe

Les concepts et techniques sous-jacents à l'approche BioPrint™ ont été développés par Cerep au cours des trois dernières années. Ils s'appuient sur l'expérience de la Société en profilage *in vitro* de composés, sur ses avancées en chimio-informatique et sur le développement du savoir-faire de Cerep en pharmacologie *in vivo*.

BioPrint™ se compose de quatre ensembles de données propriétaires, cohérents et de haute qualité, représentant chacun un de ces domaines :

- . la structure chimique des composés
- . les descripteurs numériques de la structure chimique
- . les propriétés biologiques *in vitro* des composés
- . les propriétés *in vivo* des produits

Le domaine de la structure chimique concerne les composés actuellement utilisés comme médicaments, les composés ayant échoué en développement et ceux qui sont représentatifs des chimiothèques exploratoires utilisées pour le criblage à haut débit.

Le domaine des descripteurs numériques contient la représentation de chacun des composés en termes de forme tri-dimensionnelle, de distance, de caractéristiques pharmacophoriques et de propriétés de surface. La "bibliothèque"

de descripteurs de BioPrint™ est composée d'éléments propres à Cerep, d'éléments sous licence et d'éléments du domaine public.

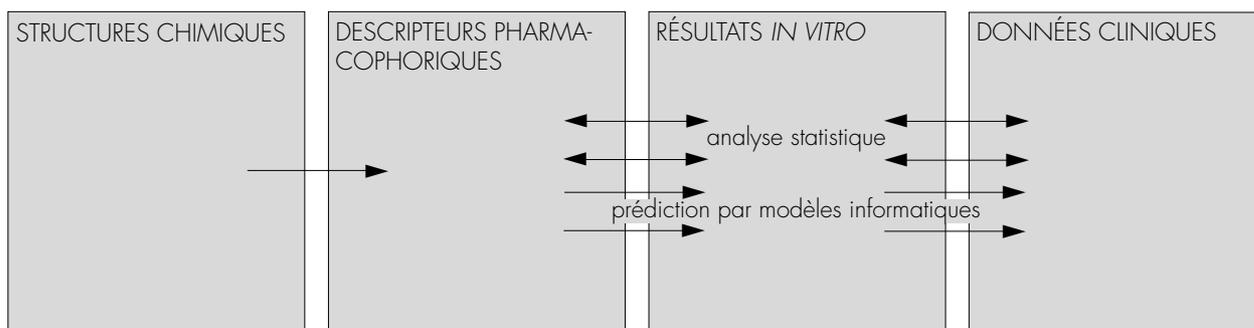
Le domaine des propriétés *in vitro* contient quant à lui les résultats d'un large ensemble de tests biologiques *in vitro* pratiqués sur chacun des composés. Ces résultats de tests sont tous obtenus au sein des laboratoires de Cerep, selon les normes strictes de notre assurance qualité.

Le domaine des propriétés *in vivo* regroupe des données cliniques extraites et classées à partir de documents du domaine public.

Par une approche statistique, des modèles informatiques sont élaborés pour établir les corrélations successives entre ces quatre ensembles de données.

Dès lors que les relations entre ces ensembles de données sont parfaitement comprises, les informations deviennent exploitables. Les modèles qui sont établis peuvent être raisonnablement appliqués à la conception de chimiothèques contenant des composés répondant à ces règles. Il est alors possible de prédire certaines activités biologiques intéressantes des composés.

3.5.2. La génération des données



Cerep a consacré son savoir-faire en matière de pharmacologie, de chimio-informatique et d'informatique dans l'élaboration des ensembles de données de BioPrint™. La Société a acquis les composants actifs (ceux de faible masse moléculaire, à l'exclusion des protéines thérapeutiques et des produits naturels de structure trop complexe) de presque tous les produits pharmaceutiques commercialisés (environ un millier à la fin 2000). La structure de chaque composant actif est représentée en trois dimensions dans une base de données. Les propriétés de chacun de ces médicaments sont alors mesurées dans les laboratoires de Cerep grâce à ses capacités de profilage pharmacologique et pharmaceutique à haut débit. Les pharmacologues expérimentés de la Société rassemblent alors des données sur les propriétés cliniques humaines *in vivo* de ces composés. Toutes les données obtenues sont soigneusement contrôlées.

Les structures chimiques

Les structures chimiques des médicaments qui sont ou ont été sur le marché sont publiquement disponibles. Les chimio-informaticiens utilisent les logiciels de Cerep pour en dériver des représentations tri-dimensionnelles à partir desquelles seront obtenus les descripteurs pharmacophoriques. A la fin de l'année 2000, BioPrint™ intégrait les informations sur 1000 médicaments ou candidats médicaments. Il est prévu de faire évoluer la base de données en augmentant le nombre de produits.

Les descripteurs pharmacophoriques

Les représentations tri-dimensionnelles des médicaments intégrées dans BioPrint™ permettent dans un premier temps d'identifier chacun des atomes de la molécule impliqués dans les interactions biologiques. Ces atomes sont carto-

graphiés dans l'espace. Cette cartographie fournit une description informatique de la structure chimique d'origine. Ce processus combiné est une technologie originale développée par Cerep qui fait l'objet d'une demande de brevet.

Les données pharmacologiques et pharmaceutiques *in vitro*

La base des données *in vitro* contient les résultats détaillés des tests pratiqués sur chaque composé, tests sélectionnés dans le catalogue de modèles de Cerep. A la fin de l'année 2000, tous les produits intégrés dans BioPrint™ étaient testés dans 72 modèles *in vitro*. Le nombre de modèles a été porté à 90 en 2001. Cet ensemble de modèles a été conçu à partir des nombreuses années d'expérience de Cerep en profilage pharmacologique. Chaque protocole est soigneusement caractérisé et contrôlé. L'infrastructure

de profilage à haut débit de la Société est utilisée pour la création de cet ensemble de données. Tous les composés sont d'abord testés à une seule concentration et chaque activité, même très faible, est quantifiée précisément à l'aide d'une courbe dose-réponse.

Les données cliniques

L'ensemble des données *in vivo* est obtenu par une étude approfondie des résultats des tests cliniques effectués sur l'homme et publiquement disponibles. Ces données sont générées à l'occasion de l'essai clinique original précédant l'autorisation de mise sur le marché, ou dans le cadre d'une étude universitaire conduite après la mise sur le marché. Les données cliniques sont recueillies par Cerep. La Société met son expérience en pharmacologie *in vivo* au service de l'interprétation, de l'extraction et de classification des données cliniques.

3.5.3. Validation de l'approche : les premiers modèles prédictifs

La base de données BioPrint™ permet d'obtenir des informations fondamentales de qualité sur les relations entre les structures chimiques et les propriétés biologiques des composés. Ces informations résultent d'abord de l'identification des relations entre différents ensembles de données puis de l'utilisation de ces relations pour produire des modèles prédictifs.

Deux exemples spécifiques sont exposés page suivante. Le

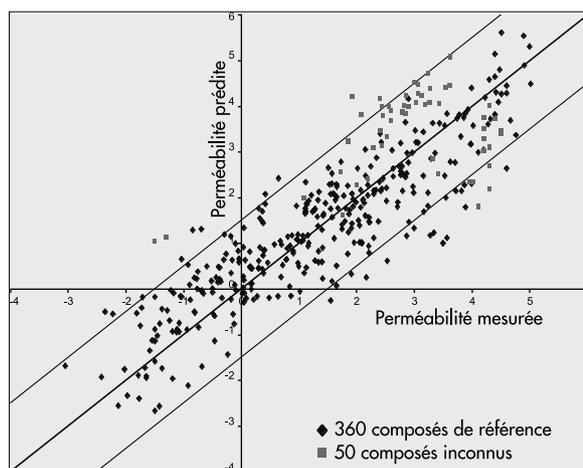
premier décrit l'utilisation de la base de données pour prédire la biodisponibilité humaine d'un médicament à partir d'une combinaison de tests *in vitro*, puis comment BioPrint™ peut être utilisé pour prédire chacun des résultats des tests *in vitro* partant de la structure chimique du composé. Le deuxième exemple décrit l'utilisation possible de la base de données pour concevoir des médicaments présentant moins d'effets secondaires.

EXEMPLE 1 : PRÉDICTION DE LA BIODISPONIBILITÉ

De nombreux composés échouent en développement clinique du fait d'une mauvaise biodisponibilité (le médicament est éliminé trop rapidement par l'organisme ou n'atteint pas le tissu-cible). BioPrint™ a pour objet d'apporter les connaissances permettant une prédiction de la biodisponibilité avant les essais cliniques

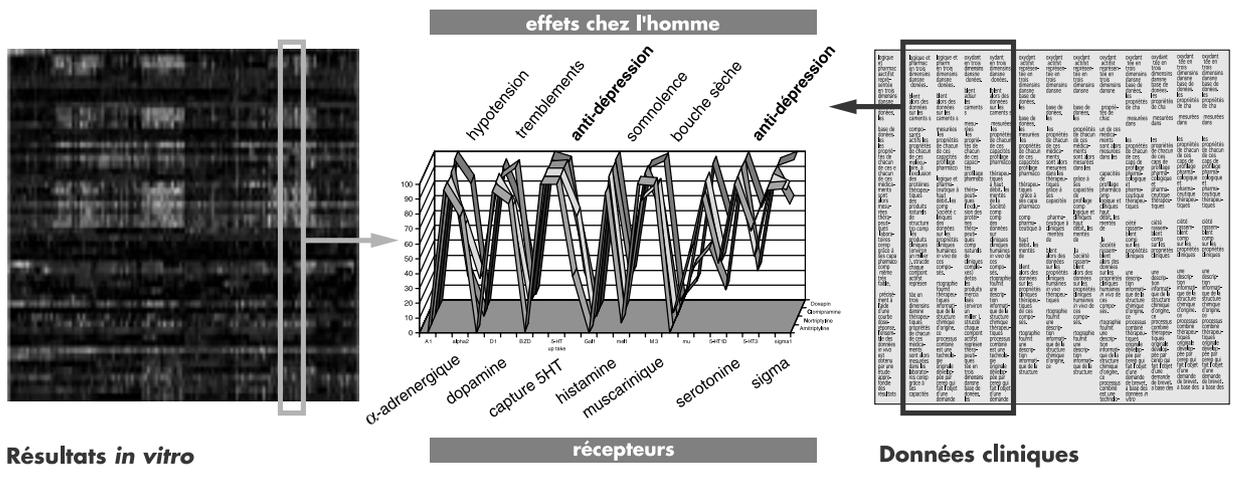
*L'approche BioPrint™ de la biodisponibilité est basée sur les informations combinées de chacun des ensembles de données. L'ensemble des données cliniques contient les informations sur la biodisponibilité effectivement mesurée chez l'homme pour chacun des composés compris dans la base de données. Cerep a aussi conçu une combinaison de modèles *in vitro* (voir ci-dessus), représentant chacun une composante de la biodisponibilité globale. Des techniques statistiques sont utilisées pour corréler toutes les combinaisons possibles des tests *in vitro* aux données *in vivo*. Le résultat final est un modèle mathématique qui permet de prédire la biodisponibilité humaine à partir des résultats des tests *in vitro*.*

*Si le même principe pouvait être appliqué à la prédiction des données biologiques à partir des informations chimiques des composés, il deviendrait possible de prédire la biodisponibilité chez l'homme sans avoir à rassembler les données *in vitro*. La base de données BioPrint™ a été conçue pour relever ce défi. Une fois les relations entre les résultats des tests *in vitro* et la biodisponibilité chez l'homme définies, les relations entre les résultats *in vitro* et les structures chimiques peuvent être définies au moyen des techniques statistiques décrites ci-dessus. Le résultat est un modèle mathématique qui fait le lien entre la structure chimique et les résultats des tests *in vitro* pour permettre de prédire comment un composé se comportera lors des tests *in vitro* et donc *in vivo* chez l'homme.*



EXEMPLE 2 : LA CONCEPTION DE MÉDICAMENTS À FAIBLE RISQUE D'EFFETS SECONDAIRES

La plupart des médicaments ont des effets secondaires. La base de données BioPrint™ permet d'acquérir les connaissances fondamentales qui peuvent être utilisées pour en identifier la base moléculaire. Comme dans l'exemple de la biodisponibilité ci-dessus, l'approche consiste d'abord à comprendre la relation entre l'ensemble des données *in vivo* (dans ce cas les symptômes indésirables) et les résultats des tests *in vitro*, puis d'élargir ces connaissances en définissant la relation entre la structure chimique et les résultats des tests *in vitro* spécifiques. A titre d'exemple, les antidépresseurs de première génération ont tous en commun des effets secondaires tels qu'hypotension orthostatique, symptômes de type parkinsonien, somnolence et bouche sèche. A l'aide des propriétés *in vivo* et des résultats des tests *in vitro* de la base de données BioPrint™, Cerep a recherché les corrélations entre chacun de ces effets secondaires cliniques et les résultats des tests *in vitro* individuels. Cette étude a mis en lumière sans ambiguïté l'influence de la fixation des produits à des récepteurs spécifiques pour chacun des effets secondaires. Il est alors possible de prédire les effets secondaires d'un produit à partir des résultats des tests *in vitro*. L'étape suivante consiste à définir les relations entre chacun de ces résultats *in vitro* et les structures chimiques qui en sont responsables. Le résultat est un modèle mathématique qui relie la structure chimique aux résultats des tests *in vitro* et permet de prédire comment un composé se comportera au cours de tests *in vitro* individuels. Le comportement au cours de tests *in vitro* spécifiques est alors utilisé pour prédire les effets secondaires sur l'homme.



Les exemples ci-dessus montrent comment la base de données BioPrint™ peut être utilisée pour prédire les propriétés biologiques des candidats médicaments.

3.5.4. Applications de BioPrint™

Conception de chimiothèques intelligentes

Les exemples donnés ci-dessus et page 21 permettent de comprendre comment il devient possible d'utiliser BioPrint™ pour concevoir des chimiothèques de plus petite taille contenant exclusivement des composés à forte probabilité de succès, qui auront été sélectionnés *in silico* pour leurs propriétés pharmaceutiques (bonne biodisponibilité, faibles effets secondaires, faible potentiel toxique, etc.). On pourra donc restreindre la synthèse et le criblage des composés.

De la même façon, BioPrint™ peut être utilisée pour concevoir des composés optimisés *in silico* pour un effet clinique visé.

Sélection de candidats médicaments

Une fois identifiés les candidats prometteurs, les chimistes médicaux en charge d'optimiser ces médicaments potentiels disposent avec BioPrint™ d'un support permanent qui les guide dans leurs choix plus rapidement et plus efficacement, en sélectionnant les composés présentant un profil prédictif d'un fort potentiel de succès.

Orientation des produits en développement

Les exemples de produits à fort potentiel commercial dont l'indication a changé en cours de développement ne manquent pas. L'histoire récente du Viagra l'illustre bien. BioPrint™ permet de rationaliser les stratégies de dévelop-

pement, puisque l'analyse du profil *in vitro* rend possible la prédiction des effets physiologiques chez l'homme. BioPrint™ permet la réorientation pour de nouvelles indications thérapeutiques de produits actuellement en cours de développement ou dont le développement a été abandonné.

Validation de nouvelles cibles

Une cible d'intérêt thérapeutique ne peut être réellement validée que si un médicament agissant sur cette cible se révèle efficace. Il faut souvent attendre que des effets pharmacologiques soient observés chez l'animal pour conclure à la validité du choix de la cible. BioPrint™ joue ici un rôle fondamental en permettant l'optimisation rapide et à faible coût de produits actifs et sélectifs, qui administrés chez l'animal, valideront la stratégie thérapeutique envisagée.

Optimisation du processus de drug discovery

Les modèles issus de BioPrint™ peuvent ainsi être utilisés pour optimiser significativement le processus de drug discovery et BioPrint™ est amené à jouer un rôle déterminant dans l'évolution de l'approche moderne de la drug discovery. Appliquée tant en amont, dès la conception des chimiothèques, que plus en aval lors du processus d'optimisation des candidats médicaments par chimie médicinale, BioPrint™ contribuera à une réduction immédiate des coûts et à une accélération du développement des médicaments.

Les avantages de BioPrint™

L'intérêt de l'utilisation de la pharmaco-informatique dans la conception des médicaments a commencé à apparaître récemment (voir paragraphe 3.9 - Concurrence). La Société considère cependant que son approche est unique en ce sens qu'elle traite à la fois les données chimiques, pharmacologiques, pharmaceutiques et cliniques. Un tel projet n'a pu être entrepris que grâce à la plate-forme complète de Cerep qui comprend des logiciels de chimio-informatique,

la capacité à générer et à analyser toutes les données *in vitro* de façon homogène et cohérente et selon des normes d'assurance qualité très strictes. Enfin, l'expérience de pharmaciens confirmés et la capacité à développer des modèles informatiques complexes sont indispensables à un tel projet. Cerep regroupe l'ensemble de ces compétences pour conserver une position concurrentielle forte dans le domaine de la pharmaco-informatique.

3.6. Développer et utiliser l'information : la découverte de nouveaux médicaments

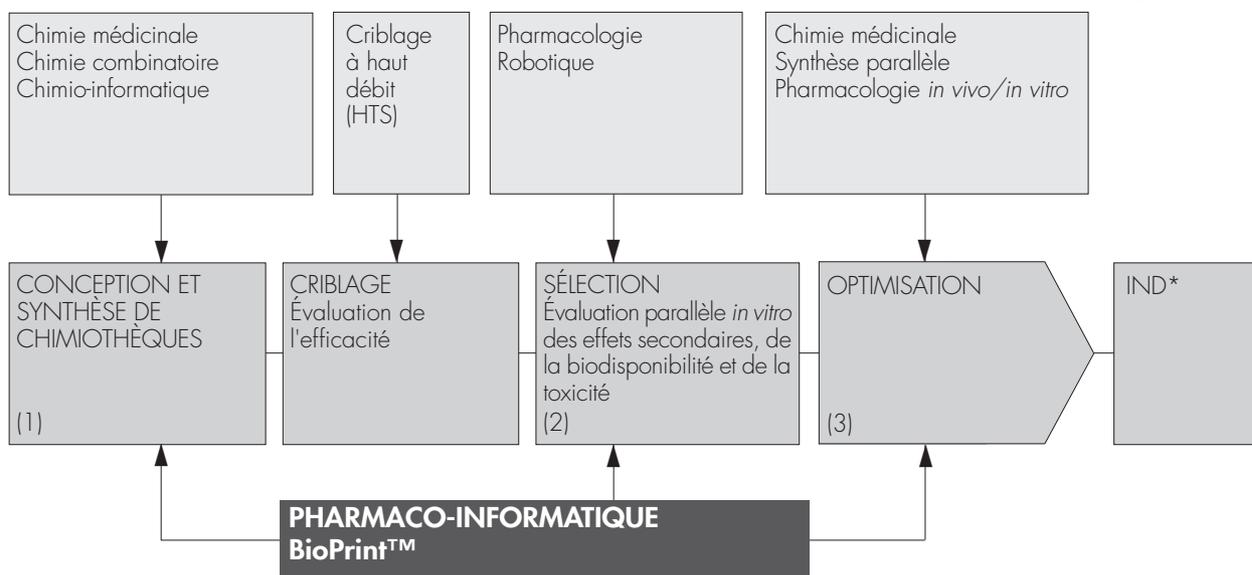
La plate-forme technologique intégrée de Cerep permet de répondre aux besoins des sociétés pharmaceutiques à toutes les étapes du processus de découverte de candidats médicaments : conception de chimiothèques pour le criblage primaire, criblage et profilage à haut débit, identification et sélection de hits, optimisation de leads, jusqu'aux dernières étapes de la recherche préclinique (voir figure).

L'accès à chaque composante de la plate-forme de Cerep et sa flexibilité ne sont pas ses seuls avantages compétitifs. En effet, l'originalité de Cerep ne réside pas tant dans sa collection de technologies, mais plutôt dans sa manière innovante d'aborder et de réaliser les programmes de recherche, à travers l'utilisation d'expertises développées par la Société et particulièrement la détermination rapide du profil pharmaceutique et pharmacologique de tout produit d'intérêt et l'application à la drug discovery d'outils de chimio- et pharmaco-informatique performants et des informations générées par BioPrint™.

Cerep estime que sa plate-forme technologique et l'information qu'elle en tire lui permettent d'accroître l'efficacité, le rendement, tout en diminuant le coût du processus de drug discovery, la Société pouvant identifier très rapidement les composés ayant la plus grande probabilité d'at-

teindre les phases cliniques. En accumulant des informations complètes, prédictives et pertinentes pour chacun des composés sur lesquels Cerep travaille, la Société peut synthétiser des collections chimiques de plus petite taille mais plus "intelligentes", cribler moins de produits mais mieux sélectionnés, optimiser le choix des pistes chimiques sur lesquelles travailler et des stratégies de chimie médicinale, améliorant en conséquence le taux de succès des projets. Cette approche originale constitue un avantage compétitif significatif pour Cerep. Elle permet à la Société d'établir des partenariats stratégiques (voir paragraphe 3.7.3.), au sein desquels l'activité inventive de Cerep est importante et reconnue car la Société détient une part de la propriété intellectuelle sur les candidats médicaments découverts ou qui seraient découverts au titre des collaborations stratégiques déjà conclues par Cerep (cf. accords avec Bristol-Myers Squibb et Sanofi). De plus, les partenaires pharmaceutiques de Cerep qui assureront le développement clinique des produits issus de ces accords, à partir de la Phase I des essais cliniques, s'engagent à verser à Cerep des paiements à la réalisation de certaines des étapes clé du développement (milestones), ainsi que des redevances sur les ventes éventuelles de médicaments.

La plate-forme de Cerep pour optimiser la drug discovery



(1) Chimiothèques plus intelligentes et de taille réduite pour un criblage plus efficace :
· Augmentation du taux de "hits"
· Probabilité accrue de conduire à un candidat-médicament

(2) Sélection des "hits" en fonction de leur profil :
· sélectivité pharmacologique
· propriétés pharmaceutiques

(3) . Choisir la stratégie d'optimisation la mieux adaptée
· Se concentrer sur les composés les plus prometteurs

* IND : autorisation d'essais cliniques

3.7. Commercialisation

3.7.1. Activités de services

Cerep s'est forgé une solide réputation de qualité dans le domaine de la vente de services. Cette reconnaissance s'exprime par le nombre croissant des partenaires commerciaux (160 clients en 2000) et par leur fidélité.

Chimie et chimio-informatique

La plate-forme chimio-informatique est utilisée dans la conception de chimiothèques commercialisées par Cerep. Elle est également essentielle à l'avancée des programmes de recherche de nouvelles molécules actives avec Bristol-Myers Squibb, Sanofi-Synthélabo, Aventis CropScience ou Tibotec NV.

Le criblage *in silico* est mis en œuvre dans les programmes de drug discovery. Cette technologie est au centre de la collaboration avec Aventis CropScience depuis 1999 et fait l'objet de plusieurs autres contrats spécifiques.

Dans le passé Cerep a fourni des chimiothèques exploratoires à plusieurs laboratoires dont Glaxo-Wellcome, Merck KG&A ou Aventis CropScience. Récemment, Cerep a été choisie par quatre laboratoires pharmaceutiques européens (dont font partie Fournier, Grünenthal et Zambon) pour la fourniture d'une chimiothèque exploratoire de plusieurs dizaines de milliers de composés. Dans le cadre de ce contrat conclu en novembre 2000 pour une durée de deux ans, la synthèse des produits est prévue sur 18 mois, tous les composés étant analysés pour leur pureté, qui ne doit pas être inférieure à 85 %.

A ce jour, Cerep a vendu huit exemplaires d'Odyssey 5000 (2 en 1999, 3 en 2000, 3 en 2001).

Cerep a conclu plusieurs accords de conception et synthèse de chimiothèques focalisées dont un avec Aventis CropScience. Ces chimiothèques sont aussi synthétisées dans le cadre des accords de partenariat comme ceux conclus avec Sanofi-Synthélabo, Bristol-Myers Squibb et Tibotec NV. La chimie médicinale de Cerep est impliquée dans l'avancement de tous les programmes de drug discovery de Cerep. Elles est essentielle à l'avancée des collaborations stratégiques avec Bristol-Myers Squibb, Sanofi-Synthélabo et Tibotec NV.

Criblage et profilage pharmacologique

Des campagnes de criblage à haut débit ont été menées pour plusieurs sociétés pharmaceutiques ou biotechnologiques (dont Fournier et Japan Tobacco). Dans le cadre de certains contrats de criblage à haut débit, Cerep crible sa propre chimiothèque "corporate" pour le compte de ses clients. Ces contrats prévoient alors un droit d'accès à la chimiothèque.

La plate-forme de criblage joue aussi un rôle central dans les accords de partenariat tels que ceux conclus avec Sanofi-Synthélabo et Bristol-Myers Squibb.

Cerep met en œuvre sa technologie d'ultraHTP dans ses

programmes de partenariat (Sanofi-Synthélabo, Bristol-Myers Squibb et Tibotec NV) ainsi que dans certains contrats de service.

La qualité des prestations de Cerep en terme de profilage pharmacologique a été reconnue par de très nombreuses sociétés pharmaceutiques, biotechnologiques, cosmétiques et agroalimentaires ; sur la seule année 2000, Cerep a réalisé 1586 études de profilage pour plus de 160 sociétés. Parmi celles-ci, on compte la presque totalité des grands laboratoires pharmaceutiques dont Pfizer, avec qui Cerep a conclu en 1999 un accord mondial de 3 ans, Bristol-Myers Squibb (accord mondial de 5 ans), Roche (accord mondial de 3 ans), Sanofi-Synthélabo, Boehringer-Ingelheim, Solvay, etc.

Profilage pharmaceutique

Outre le rôle majeur qu'ils jouent dans les accords de drug discovery avec Bristol-Myers Squibb, Sanofi-Synthélabo et Tibotec NV, les modèles de profilage pharmaceutique ont fait l'objet de contrats de service pour plus de 45 laboratoires pharmaceutiques au cours de l'année 2000.

La pharmacologie pré-clinique

Cerep a également établi des contrats de partenariats à long terme avec plusieurs clients pour lesquels ont été développés à façon des modèles animaux avec lesquels sont testées de grandes séries de composés issus de la recherche interne de ces partenaires. Ces contrats représentent des campagnes d'expérimentation de plusieurs mois. Enfin, la pharmacologie animale constitue un élément fondamental des accords de recherche de médicaments comme celui établi avec Bristol-Myers Squibb.

L'assurance qualité

Pour réussir la commercialisation de ses services et produits, Cerep recherche la perfection dans l'ensemble de ses activités afin d'obtenir la satisfaction totale de ses clients.

Pour définir sa politique qualité, Cerep considère que le succès de l'entreprise dépend de sa capacité à aider et à accompagner le mieux possible ses clients dans leur programme de recherche.

Dans ce sens, la Société a mis en place sur chaque site un système d'assurance qualité qui a pour base la norme ISO 9001 version 1994. De plus, chaque système est adapté aux particularités de chaque activité de services et aux besoins particuliers des clients. C'est pourquoi, pour les activités de pharmacologie *in vitro* et *in vivo*, les principes des Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) font partie des exigences de qualité de Cerep.

La politique qualité de Cerep se veut réaliste et efficace ; elle implique le concours de l'ensemble du personnel, conscient que l'objectif principal est la satisfaction du client.

3.7.2. Le développement commercial de BioPrint™

Des projets pilotes initiaux ont été utilisés en 1998 pour affiner le concept de BioPrint™ et sélectionner les modèles *in vitro* composant le profilage des composés utilisés dans BioPrint™. Cerep a commencé dès 1999 à partager ces résultats initiaux avec la direction scientifique de plusieurs laboratoires pharmaceutiques. L'objectif était d'assurer la validation externe de la stratégie de la Société et d'entamer

une commercialisation limitée de la base de données. La direction de Bristol-Myers Squibb a rapidement pris conscience du potentiel de l'approche BioPrint™ et a souscrit à la base de données. Dès la première année, les relations avec Bristol-Myers Squibb ont évolué en une collaboration étroite portant sur le développement de la base de données et des techniques utilisées pour extraire des informations utiles à la drug

discovery. Le contrat conclu prévoit que Bristol-Myers Squibb participera au programme BioPrint™ pendant une durée de cinq ans. Le montant de la participation financière de Bristol-Myers Squibb au projet est confidentiel et est inclus dans le montant total de la collaboration décrite ci-dessous.

Les données de BioPrint™ et toutes les connaissances que Cerep extrait de leur analyse restent la propriété de la Société. L'accès à la base et aux informations qui en découlent est proposé de manière sélective et strictement délimitée à des laboratoires pharmaceutiques dans le cadre de souscriptions ou d'accords de découverte de médicaments.

Les exemples cités dans le chapitre consacré à la description de BioPrint™ montrent comment les informations dérivées de BioPrint™ sont utilisées par Cerep comme éléments clés d'ac-

cords de drug discovery. Ces informations sont également utilisées de manière sélective pour apporter de la valeur aux différentes technologies de la Société. On peut citer par exemple la conception de chimiothèques plus intelligentes, de profils *in vitro* permettant de prédire des résultats *in vivo* spécifiques et l'interprétation, basée sur l'information rationalisée par Cerep et son savoir-faire, des résultats du profilage *in vitro*. Dans ces cas, aucun droit d'accès à la base de données ou aux technologies dérivées n'est accordé aux partenaires, mais Cerep les utilise pour leur compte.

La société poursuivra le développement commercial de BioPrint™ par le biais de souscriptions et d'accords de drug discovery tout en utilisant les connaissances dérivées pour ajouter de la valeur à nos différentes technologies.

3.7.3. Programmes de drug discovery

Projets de recherche en partenariat

Cerep mène aujourd'hui huit programmes de recherche en partenariat, trois avec Bristol-Myers Squibb, quatre avec Sanofi-Synthélabo, un avec Aventis CropScience. Les détails concernant ces projets sont confidentiels, mais leurs grandes lignes sont exposées ci-dessous.

. Bristol-Myers Squibb

Cerep mène aujourd'hui avec Bristol-Myers Squibb trois programmes de drug discovery, autour de cibles proposées par Bristol-Myers Squibb. L'objectif est de mener les programmes depuis l'identification des hits jusqu'à l'optimisation des candidats prêts à entrer en phases de développement clinique. Cerep engage dans cette collaboration l'ensemble de sa plate-forme, incluant la chimie combinatoire et médicinale, la chimie et pharmacoinformatique, la pharmacologie *in vitro* et *in vivo*.

Les projets ont été initiés en novembre 1999, et les premières demandes de brevets autour de leads identifiés dans ces programmes ont été déposées au second semestre 2000 (Cerep et Bristol-Myers Squibb détiennent conjointement les brevets).

La collaboration a été signée pour cinq ans pendant lesquels Bristol-Myers Squibb finance les efforts de recherche de Cerep à hauteur de 5 millions de dollars par an (incluant la souscription à BioPrint™). En plus de ces paiements, Cerep recevra des paiements forfaitaires à des étapes clé du développement (milestones). Le montant total des paiements pourrait s'élever à 40 millions de dollars si deux des trois projets réussissaient. L'accord prévoit également le versement de redevances sur les ventes des médicaments découverts par Cerep dans le cadre de cette collaboration.

. Sanofi-Synthélabo

Cerep mène aujourd'hui avec Sanofi-Synthélabo quatre programmes de recherche de médicament, autour de cibles sélectionnées par Sanofi-Synthélabo. L'objectif est d'aller de la conception de chimiothèques primaires à des candidats à l'IND. Cerep engage dans cette collaboration l'ensemble de sa plate-forme, incluant la chimie combinatoire et médicinale, la chimie et pharmacoinformatique, la pharmacologie *in vitro* et *in vivo*. Ces projets ont été initiés en janvier 1998 pour une durée de quatre ans.

Sanofi-Synthélabo finance une partie des frais de recherche de Cerep et s'est engagée à verser des

milestones à certaines étapes clé du développement. Le montant total des paiements effectués par Sanofi-Synthélabo pourrait atteindre 30 millions de dollars si deux des quatre projets aboutissaient à la mise sur le marché d'un médicament. L'accord prévoit également le versement à Cerep de redevances sur les ventes de ces médicaments.

Dans le cadre du contrat de collaboration liant Cerep et Sanofi-Synthélabo, Cerep a fourni à son partenaire une chimiothèque exploratoire de grande taille que Sanofi-Synthélabo utilise dans ses propres programmes de drug discovery. Cerep percevra également des milestones et des redevances sur les ventes des médicaments découverts à partir de cette chimiothèque.

. Aventis CropScience

Cerep mène aujourd'hui avec Aventis CropScience un programme de recherche de molécules dans le domaine agrochimique. Cerep engage dans cette collaboration ses technologies de chimie combinatoire ainsi que sa chimie et pharmacoinformatique.

Projets de recherche propres

Cerep a engagé, en collaboration avec la société Tibotec NV, un projet de recherche de médicament dans le domaine du sida. L'objectif est de découvrir des molécules antivirales agissant selon un mécanisme original (i.e. dont le mode d'action n'est ni anti-protéase, ni anti-reverse transcriptase), de manière à répondre aux problèmes de résistance aux thérapies existantes, résistances qui touchent 70 % des patients. Tibotec NV a développé une expertise pour le criblage anti-viraux dans un environnement confiné (P3) et possède la plus grande collection disponible au monde de souches virales résistantes (un millier), éléments qui représentent un avantage compétitif important pour ce projet. Ce programme de recherche a reçu le label Euréka en 2000.

A la différence des partenariats en collaboration avec Bristol-Myers Squibb, Sanofi-Synthélabo et Aventis CropScience, Cerep ne reçoit pas de financement de son partenaire dans le cadre de ce projet. L'accord prévoit que les coûts ainsi que les revenus éventuels sont partagés à parts égales entre Cerep et Tibotec NV. Cerep a toutefois reçu un soutien financier de l'ANVAR pour ce projet (avance remboursable en cas de succès commercial), d'un montant d'environ 760 000 euros.

3.8. Informations relatives aux brevets et autres droits de propriété intellectuelle

Brevets

Cerep a déposé plusieurs demandes de brevets couvrant certaines technologies de criblage, de profilage et de chimio-informatique. Ces demandes ont fait l'objet d'extensions internationales, y compris en Europe, aux États-Unis, au Canada, au Japon et en Australie (demandes WO99/23587 et WO99/15894). Les rapports de recherche préliminaires de l'Office européen des brevets n'ont à ce jour pas mis en évidence un état de l'art antérieur qui pourrait faire obstacle à la délivrance des brevets ci-dessus mentionnés. Plus particulièrement, le rapport d'examen préliminaire international établi pour la demande WO99/23587 qui porte notamment sur les algorithmes originaux et les descripteurs pharmacophoriques développés par Cerep, reconnaît le caractère nouveau et inventif (c'est à dire le caractère brevetable) de la technologie revendiquée.

Cerep continue par ailleurs de déposer des demandes de brevets couvrant différents aspects de sa plate-forme de découverte de médicaments et/ou de têtes de série ou de candidats médicaments d'intérêt. Dans ce contexte, Cerep

a plus récemment déposé conjointement plusieurs demandes de brevets portant sur des familles de composés ayant des propriétés biologiques avantageuses, dont deux demandes déposées conjointement avec Bristol-Myers Squibb. A l'avenir, Cerep continuera de développer et consolider sa propriété industrielle tant sur ses outils et plate-forme technologiques que sur les molécules chimiques innovantes résultant de leur mise en œuvre.

A ce jour, aucun brevet portant sur la base de données BioPrint™ n'a été déposé, la base de données étant protégée par le secret.

Marques

Cerep a déposé, aux États-Unis uniquement, plusieurs demandes de marques portant sur : BioPrint, Cerep Discovery et Cerep.

A ce jour, aucun dépôt similaire n'a été effectué en Europe. La marque Cerep a été acceptée et enregistrée.

La marque Cerep Discovery a été acceptée et est en cours d'enregistrement.

La marque BioPrint est en cours d'examen.

3.9. Concurrence

La concurrence entre les sociétés des domaines pharmaceutique et biotechnologique qui tentent d'identifier des composés appelés à être développés est intense. Compte tenu du fait que la plate-forme de découverte de médicaments de Cerep est destinée à intégrer un certain nombre de technologies différentes, Cerep se trouve en concurrence dans plusieurs domaines, y compris le criblage à haut débit, la découverte de médicaments à partir d'outils informatiques d'aide à la décision et la chimie combinatoire. Les concurrents de Cerep sont les départements internes de recherche

et de développement des sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques, ainsi que certains instituts de recherche et certaines universités.

Cerep doit principalement faire face à une concurrence sur deux fronts : de la part de sociétés proposant des prestations de services ; et de la part de sociétés engagées dans des activités de drug discovery pour le compte de laboratoires pharmaceutiques, de sociétés de biotechnologies et d'organismes de recherche.

3.9.1. Activités de service

Dans le domaine des activités de services, le principal concurrent de Cerep est MDS Panlabs. La plate-forme technologique de MDS Panlabs comprend le profilage pharmacologique et la pharmacologie *in vivo* ainsi que d'autres activités non concurrentielles. D'autres sociétés fournissent des services concurrents de ceux de Cerep, notamment Oceanix qui conduit des activités de profilage pharmacologique. Ces deux sociétés ne disposent pas, à la connaissance de Cerep, de la technologie de profilage à haut débit.

Aurora Biosciences, Discovery Partners, et Evotec OAI, dé-

veloppent des technologies de criblage à haut et très haut débit qui sont en concurrence avec les activités de criblage à haut débit proposées par Cerep.

En outre, la Société doit faire face à une concurrence de la part d'autres sociétés conduisant des activités de chimie combinatoire, telles que Discovery Partners, Evotec OAI, Albany Molecular Research, ainsi que Tripos, Millenium, Pharmacoepia, LION Bioscience, Array Biopharma et ArQule qui ont étendu leurs activités à la pharmaco-informatique.

3.9.2. Découverte de médicaments

Certaines sociétés telles que Neurogen, Pharmacoepia, Vertex, et Tularik ont développé des plate-formes plus ou moins complètes et intégrées pour la découverte de médicaments qui viennent concurrencer la plate-forme intégrée de Cerep. Neurogen et Pharmacoepia, par exemple, synthétisent de petites molécules par chimie combinatoire, réalisent le criblage de ces molécules sur un certain nombre de cibles et peuvent modéliser des molécules.

D'autres concurrents de Cerep sont des sociétés intervenant dans le domaine de la génomique fonctionnelle, telles que Ligand Pharmaceutical et OSI Pharmaceuticals, qui utilisent le criblage à haut débit associé à la chimie combinatoire, afin de découvrir des petites molécules susceptibles d'avoir un impact sur la transmission des signaux cellulaires à travers des récepteurs de membranes intercellulaires.

3.10. Fabrication et marketing

En Europe et aux États-Unis, Cerep commercialise ses produits et ses services directement auprès des sociétés pharmaceutiques, biotechnologiques, agro-chimiques et cosmétiques.

Au Japon, la Société est représentée par Iwaki en vertu d'un accord de commercialisation et de vente qui couvre toutes les activités de Cerep.

3.11. Locaux

Dans le cadre de l'accord conclu le 20 octobre 1999, la filiale de Bristol-Myers Squibb, UPSA, a mis à la disposition de Cerep des locaux situés à Rueil-Malmaison, France, soit environ 6 700 mètres carrés de bureaux et de laboratoires dont la Société est locataire et qui abritent son siège social. Le bail expire en 2008. Cerep est aussi locataire de bureaux et d'espaces de laboratoire dans un autre site en France et dans un site aux États-Unis sous des contrats séparés : un

près de Poitiers (Celle L'Évescault - France) d'environ 2 460 mètres carrés, où Cerep conduit des activités de profil pharmacologique et un à Redmond, près de Seattle (États-Unis), où Cerep occupe approximativement 1 200 mètres carrés pour son siège américain et ses laboratoires. A Poitiers, le bail expire en 2014, date à partir de laquelle Cerep sera entièrement propriétaire des locaux et du terrain ; à Seattle, le bail expire en 2004.

3.12. Effectif

A la fin de l'année 1999, Cerep a repris 41 employés, pour la plupart chercheurs, de la filiale à 100 % de Bristol-Myers Squibb, UPSA. Au 31 décembre 2000, l'effectif de la Société et de sa filiale à 100 %, Cerep, Inc., se compo-

sait de 212 salariés, dont 85 étaient cadres, 84 techniciens et 43 employés. La filiale seule employait 24 personnes. L'ensemble du groupe compte 42 PhD.

3.13. Principaux facteurs de risques

Le document de référence peut contenir des informations prévisionnelles impliquant certains risques et incertitudes. Les résultats réels de Cerep pourraient être significativement différents de ceux anticipés de façon prévisionnelle et présen-

tés dans ce document de référence, en raison de certains facteurs, y compris ceux qui sont exposés ci-dessous parmi les facteurs de risques, outre ceux qui sont présentés à tout autre endroit du présent document de référence.

3.13.1. Une plate-forme technologique originale

Les différents outils composant la plate-forme de drug discovery développée par Cerep ont été validés. Quoique l'utilisation de la plate-forme technologique de Cerep n'ait pas encore abouti à ce jour à des médicaments commercialisés, elle a déjà conduit à l'identification de produits en cours de développement préclinique. Cerep entend utiliser ses propres logiciels dans les domaines de l'élaboration de chimiothèques combinatoires, du criblage virtuel, de la chimie d'assemblage, de la synthèse organique parallèle à haut débit, des tests cellulaires, du criblage à haut débit (HTS) et du profil pharmacologique à haut débit (HTP), en vue de déve-

lopper des composés destinés à ses partenaires commerciaux ainsi qu'à ses partenaires stratégiques. La base de données BioPrint™ commercialisée pour la première fois par la Société en octobre 1999, n'a pas encore été validée, en ce sens qu'elle n'a pas encore conduit à l'identification de composés en cours d'optimisation. La capacité de la Société à valider BioPrint™ en tant qu'outil efficace et original de drug discovery et à dégager des profits de sa commercialisation dépend de sa capacité à identifier des composés à l'aide de BioPrint™ ainsi qu'à convaincre de nouveaux souscripteurs (autre que Bristol-Myers Squibb).

3.13.2. Dépendance vis-à-vis des partenariats commerciaux

Historiquement, la stratégie commerciale de Cerep a reposé sur la conclusion de partenariats commerciaux, aux termes desquels la Société, en qualité de prestataire de services, (i) obtient des composés de ses partenaires pour en effectuer le criblage sur une ou plusieurs cibles, le profilage pharmacologique ou pharmaceutique, ou (ii) entreprend des recherches dans le domaine de la chimie combinatoire, de

la modélisation moléculaire ou du screening virtuel. Quoique déjà reconnue en qualité d'acteur de la drug discovery moderne, Cerep devra continuer à convaincre ses partenaires commerciaux avec lesquels elle intervient aujourd'hui en qualité de prestataire de services, d'optimiser davantage la plate-forme de découverte de médicaments de la Société et de conclure avec elle des contrats de collaboration stratégique.

3.13.3. Dépendance vis-à-vis des accords de collaboration stratégique

Le succès de la stratégie commerciale de Cerep dépend également de la réussite à mettre en place plusieurs accords de collaboration stratégique avec des tiers. A ce jour, la

Société a déjà conclu plusieurs accords de ce type et notamment avec Sanofi-Synthelabo, Bristol-Myers Squibb, Aventis CropScience.

Il n'est pas possible de garantir que la Société sera capable de conclure de nouveaux accords de collaboration, ni que ces accords seront conclus dans des termes favorables à Cerep. Il n'est en outre pas possible de prédire si les accords de collaboration existants ou futurs seront couronnés de succès à terme quoique ces accords aient déjà permis d'identifier des composés actifs en cours d'optimisation et/ou qui ont fait l'objet de demandes de brevets (deux demandes de brevets ont été déposées conjointement avec Bristol-Myers Squibb). L'échec de Cerep à pouvoir conclure d'autres accords de collaboration à des termes favorables aurait un effet négatif significatif sur les activités, la situation financière et le résultat opérationnel de Cerep. En outre, la perception par Cerep de revenus provenant des accords de collaboration existants ou futurs, autres que les revenus provenant du financement de la recherche, dépend de facteurs temporels liés aux efforts déployés par la Société et ses partenaires, ainsi qu'à la durée d'identification de composés actifs par Cerep. Les produits et les services de la Société ne résulteront de la commercialisation de produits pharmaceutiques générateurs de redevances qu'à partir du moment où un nombre significatif d'essais précliniques et cliniques auront été réalisés avec succès, que les autorisations réglementaires nécessaires auront été obtenues, et que les partenaires de Cerep auront réussi la fabrication et la commercialisation des candidats médicaments découverts par la Société. A ce jour, Cerep n'entend pas conduire les ultimes

étapes du développement des composés découverts, ni la fabrication, la vente ou la commercialisation de ces composés. C'est la raison pour laquelle la Société sera dépendante de l'expertise de, ainsi que de la fourniture de ressources suffisantes par, ses partenaires en vue de finaliser le développement et la commercialisation de produits basés sur les composés découverts par Cerep. Il n'est pas possible de garantir que les efforts de développement et de commercialisation des partenaires de la Société aboutiront. Au cas où un accord de collaboration n'aboutirait pas au développement ou à la commercialisation d'un composé pour lequel Cerep dispose des droits de redevance, la Société pourra ne pas recevoir pour l'avenir le paiement d'avances sur redevances et de redevances associées audit composé. Il n'est pas possible de garantir que des conflits ne naîtront pas entre les partenaires s'agissant des droits de propriété attachés à des composés particuliers, dans le cadre des chimiothèques produites par Cerep. Le montant des ressources et le temps que les partenaires présents ou futurs, s'il devait en exister, consacrent aux accords de collaboration avec Cerep ne sont pas déterminés par cette dernière, et il n'est pas possible de garantir que ces partenaires rempliront leurs obligations comme prévu. En outre, les accords de collaboration de la Société sont susceptibles d'être résiliés par ses partenaires, ce qui pourrait entraîner des conséquences négatives significatives sur les activités, la situation financière et le résultat d'exploitation de Cerep.

3.13.4. Dépendance vis-à-vis des fournisseurs stratégiques

Cerep repose, à ce jour, sur un fournisseur, Zymark, pour la fourniture des logiciels et la maintenance de ses robots de criblage et de synthèse de chimie organique à haut débit. En outre, la Société compte sur un nombre limité de fournisseurs, afin de lui procurer des réactifs spécialement adaptés aux besoins de synthèse de ses chimiothèques. Il n'est pas possible de garantir que Cerep puisse continuer d'obtenir des fournitures en logiciels, en réactifs ou autres ingrédients appropriés à des prix raisonnables. Un échec de la Société à pouvoir conclure à l'avenir de tels contrats avec des fournisseurs pourrait affecter de manière négative sa capacité à poursuivre ses partenariats commerciaux aux termes desquels

elle intervient en qualité de prestataire de services et/ou ses accords de collaboration pour la découverte de médicaments. Un tel échec pourrait avoir un effet négatif significatif sur les activités, la situation financière et le résultat d'exploitation de Cerep. La Société n'est pas dépendante d'un fournisseur unique pour ses besoins en matières premières. Elle a par ailleurs mis en place un système de gestion permettant d'avoir, à tout moment, pour un matériel donné, plus d'un fournisseur identifié afin de prévenir toute défaillance. En outre la Société a recruté des ingénieurs roboticiens pour limiter la sous-traitance de la maintenance des robots qu'elle utilise.

3.13.5. Concurrence et évolution technologique

Les sociétés des domaines pharmaceutique et biotechnologique, les instituts universitaires, les agences gouvernementales et les autres organisations de recherche conduisent des recherches dans divers domaines qui correspondent à des parties de la plate-forme technologique de la Société, indépendamment ou en collaboration avec d'autres. Il n'est pas possible de garantir que les sociétés et autres organismes qui se trouvent actuellement en concurrence avec Cerep dans des domaines spécifiques ne fusionneront pas

ou ne concluront pas de joint-ventures ou d'autres types d'alliance entre elles, et qu'elles ne deviendront pas en conséquence des concurrents à activités multiples intégrées, ni que les partenaires de la Société ne créeront pas leur propre plate-forme intégrée de découverte de médicaments. Le processus utilisé par Cerep peut être par ailleurs rendu obsolète ou non rentable du fait d'avancées technologiques ou d'approches entièrement différentes développées par un ou plusieurs des concurrents de la Société.

3.13.6. Incertitude liée à la profitabilité future

La capacité de Cerep à parvenir à court terme à maintenir ses profits, pour un même niveau d'investissement, dépend d'une part de la conclusion de nouveaux accords de collaboration stratégique avec des entreprises des domaines pharmaceutique, agro-pharmaceutique et biotechnologique, et d'autre part à conserver et à développer les partenariats commerciaux et les accords de collaboration déjà existants. La capacité de la Société à réussir dépend aussi de l'acceptation par de nouveaux partenaires de sa plate-forme de drug discovery en tant qu'instrument efficace pour la décou-

verte de nouveaux médicaments. Un échec de Cerep à pouvoir faire évoluer ses relations contractuelles avec un nombre croissant de ses partenaires commerciaux actuels, à pouvoir conclure des accords de collaboration, à pouvoir conduire avec succès plusieurs partenariats commerciaux, existants et futurs, et à pouvoir maintenir la confidentialité entre ces partenariats pourrait conduire à des pertes financières et/ou à des litiges pouvant résulter, entre autres, en une réduction significative des ressources d'encadrement, en des procédures judiciaires impliquant des pertes consi-

dérables en temps, en argent et en réputation, en des pertes de capitaux ou en une perte de partenaires commerciaux existant ou futurs, chacune de ces conséquences étant sus-

3.13.7. Besoin d'attirer et de fidéliser le personnel-cléf

Cerep est en position de dépendance vis à vis des membres principaux de son équipe scientifique et de direction. La perte de l'un ou plus des membres de l'équipe scientifique et de direction de la Société serait susceptible d'entraîner des effets négatifs significatifs sur les activités, la situation financière et le résultat d'exploitation de Cerep. La Société est à l'heure actuelle désireuse d'engager du personnel qualifié supplémentaire dans les domaines scientifique, de l'ingénierie de conception, de la pharmaco-informatique et de l'encadrement, afin qu'il se livre à des activités de recherche et développement tant en France qu'aux États-

3.13.8. Utilisation de produits dangereux

Les processus de recherche et de développement utilisés par Cerep nécessitent l'utilisation contrôlée de produits chimiques dangereux ainsi que de composés radioactifs. La Société est soumise aux lois et règlements français et d'autres pays relatifs à l'utilisation, la fabrication, l'entreposage, la manipulation et la suppression de ces matériels et de certains déchets. Nonobstant le fait que Cerep considère que les procédures de sécurité qu'elle a mises en place sont en conformité avec les critères posés par ces lois et règlements, tout risque de contamination accidentelle ou de blessure liée à ces matériels ne peut pas être éliminé. Au cas où un

ceptible d'entraîner un effet négatif significatif sur les activités, la situation financière et le résultat d'exploitation de la Société.

Unis. Il existe une concurrence intense, tant en France qu'aux États-Unis, pour de tels individus qualifiés, de la part d'un grand nombre de sociétés des domaines pharmaceutique et biotechnologique, ainsi que de la part des universités et d'autres instituts de recherche. Il n'est pas possible de garantir que Cerep sera capable de continuer d'attirer et de fidéliser ce personnel nécessaire au développement des activités de la Société. L'échec de Cerep à pouvoir attirer et fidéliser ce personnel clé pourrait avoir des effets négatifs significatifs sur les activités, la situation financière et le résultat d'exploitation de la Société.

tel accident surviendrait, Cerep pourrait être tenue pour responsable de tous dommages qui en résulteraient et le montant de cette responsabilité pourrait excéder les ressources de Cerep. En outre, il n'est pas possible de garantir que Cerep ne sera pas obligée d'encourir des frais significatifs afin, à l'avenir, de se conformer avec les lois et réglementations européennes relatives à l'environnement et dont la portée est très large. La survenance de l'un quelconque de ces événements pourrait entraîner des conséquences négatives significatives sur les activités, la situation financière et le résultat d'exploitation de la Société.

3.14. Évolution récente

La Société a dégagé des bénéfices en 2000 tout en ayant maintenu un programme ambitieux de R&D.

En janvier 2001, la Société a annoncé la signature de quatre accords de chimie combinatoire et médicinale conclus au quatrième trimestre 2000. Ces accords de deux ans, qui fonctionneront à la manière d'un consortium, prévoient que les quatre sociétés pharmaceutiques recevront des produits synthétisés par Cerep selon des critères pré-établis de pureté et de diversité.

A la même période, la Société a annoncé la signature d'un accord de partenariat mondial avec Roche portant sur l'utilisation des services de la plate-forme technologi-

que de Cerep dans le domaine du criblage à haut débit, du profilage pharmacologique et pharmaceutique, et de la pharmacologie classique, pour les besoins de sa recherche pré-clinique.

La Société a également initié une série de recrutements visant à renforcer son équipe commerciale en Europe. A ce titre deux commerciaux ont récemment rejoint Cerep.

Le catalogue 2001 présentant les services de Cerep a été publié au mois de janvier. Il présente pour la première fois la liste des modèles de pharmacologie *in vivo* développés et validés depuis l'intégration des équipes d'UPSA par la Société.

3.15. Perspectives d'avenir

Cerep entend continuer à étendre sa plate-forme technologique en développant les technologies actuellement intégrées à sa plate-forme et en y ajoutant des technologies que la Société jugerait complémentaires et utiles à la drug discovery.

A ce titre, Cerep étend sans cesse la gamme de ses modèles de profilages pharmacologique et pharmaceutique et développe de nouveaux modèles animaux.

Les progrès de Cerep en pharmaco-informatique, et spécialement les avancées de BioPrint™, sont utilisés pour améliorer en permanence la chimiothèque "corporate" de Cerep. Celle-ci contient donc les composés que la Société estime

avoir le plus de chance de succès en développement au fur et à mesure que nous comprenons les règles de prédiction des effets biologiques des molécules à partir de leur structure.

Le développement de BioPrint™ se poursuivra en 2001 et dans les années à venir. Il est prévu d'ajouter environ 1000 nouveaux médicaments ou produits ayant échoué en clinique durant l'année 2001 et de tester tous les composés sur de nouvelles cibles et modèles biologiques *in vitro*. Un effort particulier sera porté sur la génération de nouveaux modèles informatiques et statistiques afin d'améliorer les capacités de BioPrint™ à prédire les effets biologiques des candidats médicaments à partir de leur structure chimique.

D'un point de vue commercial, Cerep entend continuer à développer son activité de services et de fourniture de produits à l'industrie pharmaceutique et aux sociétés biotechnologiques et cherchera encore à étendre l'utilisation de sa plateforme à d'autres domaines tels que la cosmétique, l'agrochimie et la chimie. BioPrint™ devrait permettre à Cerep d'accroître son potentiel de revenus tirés de la vente de services et de fourniture de chimiothèques. La Société estime que la croissance du chiffre d'affaires des activités de service devrait être d'au moins 30 % en 2001.

Cerep cherchera aussi à signer d'autres accords de souscription à sa base de données BioPrint™.

En 2001 et dans les années suivantes, la Société entend initier d'autres programmes de drug discovery en collabora-

tion avec des partenaires pharmaceutiques et biotechnologiques sous forme de partenariat stratégique incluant le versement de milestones et/ou de redevances sur les ventes des médicaments issus des programmes de recherche.

Cerep pourrait aussi à l'avenir initier ses propres programmes de drug discovery dans le but de construire un portefeuille de candidats médicaments qui seront licenciés à des industries pharmaceutiques avant les phases de développement clinique. Cerep n'entend pas développer ses propres médicaments au delà de la Phase I clinique ou au maximum de la Phase IIa. Cerep estime que BioPrint™ lui confère un avantage compétitif significatif et n'exclut pas de l'utiliser dans ses propres programmes de recherche de candidats médicaments jusqu'aux phases de développement clinique.

3.16. Chiffre d'affaires du premier trimestre 2001

Le chiffre d'affaires consolidé de Cerep au premier trimestre 2001 a atteint 6,3 millions d'euros contre 4 millions d'euros au premier trimestre 2000, soit une augmentation de 57 %. Le chiffre d'affaires des activités de services s'élève à 4,4 millions d'euros en augmentation de 90 % par rapport aux 2,3 millions d'euros enregistrés au cours de la même période de l'exercice précédent. Les collaborations stratégiques ont, quant à elles, généré un chiffre d'affaires en hausse de 12 %, soit 1,9 million d'euros au 31 mars 2001 contre

1,7 million d'euros en 2000.

Le résultat d'exploitation du premier trimestre 2001 est positif et s'établit à 0,6 million d'euros. Le résultat d'exploitation pour la même période en 2000 n'est pas disponible, mais Cerep avait enregistré au premier semestre 2000 une perte d'exploitation de 1,3 million d'euros avec un chiffre d'affaires de 8,1 millions d'euros.

Au 31 mars 2001, la trésorerie s'élève à 9 millions d'euros contre 8 millions d'euros au 31 décembre 2000.

4.1. Commentaires des dirigeants sur la situation financière et les résultats de la Société

4.1.1. Présentation générale

Cerep a connu une croissance rapide au cours de ces dernières années. Des accords de collaboration pluriannuels ont été signés avec Sanofi-Synthélabo en décembre 1997 et avec Bristol-Myers Squibb au troisième trimestre 1999. Ces accords de recherche couvre des domaines thérapeutiques variés – la Société travaillant sur trois cibles dans le cas de Bristol-Myers Squibb et sur quatre cibles dans le cas de Sanofi-Synthélabo. La collaboration avec Bristol-Myers Squibb comprend un accord de souscription pluriannuel à BioPrint™. Dans le cadre de cette collaboration, Cerep a également repris 41 employés de la filiale de Bristol-Myers Squibb, UPSA, étendant ainsi ses activités à la chimie médicale et à la biologie pré-clinique. Cette collaboration prévoyait également la mise à disposition de Cerep, selon des termes financiers avantageux, de locaux situés à Rueil-Malmaison comprenant des bureaux et des laboratoires équipés. Ces locaux ont permis à Cerep de fermer ses locaux de Paris et de Lille et de largement regrouper ses activités à Rueil-Malmaison permettant ainsi de réduire dès 2000 et pour les années à venir ses dépenses opérationnelles.

La Société poursuit également un programme de recherche financé par Aventis CropScience, et un programme de recherche non financé, en collaboration avec la société belge Tibotec NV, dans le domaine du sida.

Plus récemment, Cerep a signé des accords pluriannuels de services avec les sociétés Roche et Solvay, aux termes des-

quels ces sociétés ont accès aux technologies de Cerep disponibles sous forme de prestations de services, contribuant ainsi à assurer la récurrence du chiffre d'affaires de la Société dans ce domaine. Cerep a également conclu des accords dans le domaine de la chimie avec quatre sociétés pharmaceutiques dont les laboratoires Fournier, Grünenthal et Zambon, ces accords fonctionnant à la manière d'un consortium.

Cerep a actuellement trois principales sources de revenus :

- des revenus récurrents à court terme provenant des prestations de services de Cerep dans les domaines des tests pharmacologiques, pharmaceutiques et pré-cliniques et des ventes de chimiothèques. Cerep compte en 2000 plus de 160 clients notamment Pfizer, SmithKline Beecham, Abbott et Aventis.
- des revenus provenant du financement des programmes de recherche dans le cadre des collaborations stratégiques conclues avec Sanofi-Synthélabo, Bristol-Myers Squibb et Aventis CropScience.
- des droits de souscription à la base de données BioPrint™.

A ces revenus peuvent s'ajouter des revenus long terme potentiels provenant des collaborations conclues avec Sanofi-Synthélabo, Bristol-Myers Squibb, Aventis CropScience et Tibotec NV, qui prévoient le paiement de milestones et/ou de redevances. A ce jour la Société n'a reçu ni milestones ni redevances.

4.1.2. Commentaires sur les résultats

4.1.2.1. Commentaires sur les résultats sociaux

Exercice clos les 31 décembre 2000 et 31 décembre 1999

Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires 2000 s'est élevé à 17,1 millions d'euros en augmentation de 62 % par rapport au chiffre d'affaires de 1999 de 10,6 millions d'euros. Le chiffre d'affaires provenant des collaborations stratégiques a augmenté de 110 % et s'est élevé à 7 millions d'euros contre 3,3 millions d'euros en 1999. Cette augmentation est largement due à l'accord de collaboration conclu en octobre 1999 avec Bristol-Myers Squibb, comptabilisé en 2000 pour l'exercice complet. Les activités de services ont généré un revenu de 9,9 millions d'euros soit une croissance de 40 % par rapport aux 7,1 millions d'euros enregistrés en 1999. Cette augmentation est particulièrement due aux activités de profilage pharmacologique de Cerep, mais également aux activités plus récemment intégrées que sont les tests de pharmacologie pré-clinique.

Charges d'exploitation

Les charges d'exploitation se sont élevées à 18 millions d'euros en 2000 contre 15,3 millions d'euros en 1999, soit une croissance de 17 %, principalement en raison de l'augmentation des charges salariales et de la consommation des matières premières. Les charges salariales ont augmenté de 38 %, et se sont élevées à 7,6 millions d'euros en 2000 contre 5,5 millions d'euros en 1999. Elles reflètent

l'augmentation du nombre de salariés de 163 à la fin de l'exercice 1999 à 188 à la fin 2000, mais également l'intégration de 41 employés d'UPSA à la fin de l'exercice 1999, dans le cadre de la collaboration avec Bristol-Myers Squibb. L'augmentation des charges salariales reflète aussi la croissance du volume du chiffre d'affaires et des efforts plus soutenus en R&D et en marketing. La consommation des matières premières a augmenté de 35 % pour s'établir à 2,8 millions d'euros à la fin de l'exercice 2000 contre 2,1 millions d'euros en 1999 ; néanmoins en pourcentage du chiffre d'affaires, cette consommation est en baisse, représentant 17 % du chiffre d'affaires en 2000 contre 20 % en 1999. Cette amélioration a été obtenue grâce aux économies d'échelle et à la diversification des activités.

Résultat d'exploitation

Le résultat d'exploitation est une perte de 0,1 million d'euros en 2000 contre une perte de 4 millions d'euros en 1999.

Autres résultats

Le résultat financier de l'exercice écoulé est une perte de 0,9 million d'euros contre une perte de 1,1 million d'euros en 1999. La perte reflète notamment une provision relative à un prêt consenti à la filiale Cerep, Inc. d'un montant de 1,8 million d'euros et des intérêts d'emprunts de 0,1 million d'euros partiellement compensés par les produits financiers constitués des intérêts de placements de 0,5 million d'euros, d'un gain de change de 0,1 million d'euros et de produits de cession de valeurs mobilières de 0,3 million d'euros.

Le résultat exceptionnel est insignifiant en 2000, alors que l'exercice 1999 enregistrait une perte exceptionnelle de 1 million d'euros. Cette perte correspondait à une provision pour les coûts associés à la fermeture des sites de Paris et de Lille et à la centralisation des activités à Rueil-Malmaison. Le crédit d'impôt est essentiellement le crédit d'impôt recherche et s'élève à 1,1 million d'euros en 2000 contre 0,9 million d'euros en 1999. Le crédit d'impôt peut venir en compensation de l'impôt dû ou être remboursé à l'issue d'une période de quatre ans après sa constatation.

Résultat net

Le résultat net de Cerep en 2000 est un bénéfice de 0,1 million d'euros contre une perte de 5,2 millions d'euros en 1999.

Exercice clos les 31 décembre 1999 et 31 décembre 1998

Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires de l'exercice 1999 s'est élevé à 10,6 millions d'euros en augmentation de 23 % par rapport aux 8,6 millions d'euros enregistrés en 1998. Les activités de profilage pharmacologique, les accords de collaboration et la commercialisation d'Odyssey 5000 ont contribué à cette augmentation.

Les activités de profilage pharmaceutique réalisées par la filiale Cerep, Inc. ne sont pas comprises dans ce montant.

Charges d'exploitation

Les charges d'exploitation ont augmenté de 48,6 % et s'établissent à 15,3 millions d'euros en 1999 contre 10,3 millions d'euros en 1998. Cette augmentation provient essentiellement des charges salariales qui ont augmenté de 1,5 million d'euros en raison du recrutement de techniciens, chercheurs et de membres de l'équipe dirigeante, aux dépréciations plus élevées de 0,2 million d'euros, ainsi qu'à des

4.1.2.2. Commentaires sur les résultats consolidés

Exercice clos les 31 décembre 2000 et 31 décembre 1999

Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires 2000 a atteint 18,3 millions d'euros en augmentation de 70 % par rapport au chiffre d'affaires de 1999 de 10,8 millions d'euros. Le chiffre d'affaires des collaborations stratégiques a augmenté de 117 % et s'est élevé à 7,2 millions d'euros contre 3,3 millions d'euros en 1999. Cette augmentation est largement due à l'accord de collaboration conclu en octobre 1999 avec Bristol-Myers Squibb, comptabilisé en 2000 pour l'exercice complet. Les activités de services ont généré un revenu de 11 millions d'euros soit une croissance de 49 % par rapport au 7,4 millions d'euros enregistré en 1999. Cette augmentation est particulièrement due aux activités de profilage pharmacologique de Cerep, mais également aux activités plus récemment intégrées que sont les tests de profilage pharmaceutique et de pharmacologie pré-clinique.

Charges d'exploitation

Les charges d'exploitation se sont élevées à 20,1 millions d'euros en 2000 contre 17 millions d'euros en 1999, soit une croissance de 18 %, principalement en raison de l'augmentation des charges salariales et de la consommation des matières premières. Les charges salariales ont augmenté de 37 %, et se sont élevées à 9,9 millions d'euros en 2000 contre 7,2 millions d'euros en 1999. Elles reflètent l'augmentation du nombre de salariés de 183 à la fin de l'exercice 1999 à 212 à la fin 2000, mais également l'intégration de 41 employés d'UPSA à la fin de l'exercice 1999,

charges non récurrentes de 0,5 million d'euros liées à l'intégration d'une équipe de chercheurs dans le cadre de la collaboration globale avec Bristol-Myers Squibb et de la centralisation des activités de la Société. Les charges d'exploitation pour 1999 comprennent également l'acquisition d'un nouveau système robotique, le développement et la validation de nouveaux tests biologiques, des coûts liés à des travaux d'agrandissement du site de Celle l'Évescault (Poitiers) ainsi que le développement de la base de données BioPrint™.

Résultat d'exploitation

Le résultat d'exploitation de Cerep pour l'exercice 1999 est une perte de 4 millions d'euros contre une perte de 1,5 million d'euros en 1998.

Autres résultats

Une charge exceptionnelle de 1 million d'euros a été enregistrée en 1999 et reflète les coûts associés à la fermeture des sites de Paris et de Lille et la centralisation des opérations à Rueil-Malmaison. Le crédit d'impôt constaté en 1999 est de 0,9 million d'euros contre 0,3 million d'euros en 1998. Le crédit d'impôt est essentiellement le crédit d'impôt recherche accordé par le gouvernement français.

Le résultat financier est une perte de 1,1 million d'euros, et comprend une provision relative à un prêt consenti à Cerep, Inc. d'un montant de 2 millions d'euros, des intérêts d'emprunt de 0,2 million d'euros, des intérêts et produits de cession de valeurs mobilières de placements de 0,9 million d'euros et de gain de change de 0,2 million d'euros.

Résultat net

Le résultat net de Cerep est une perte qui s'est élevée à 5,2 millions d'euros en 1999 contre une perte de 2,5 millions d'euros en 1998.

dans le cadre de la collaboration avec Bristol-Myers Squibb. L'augmentation des charges salariales reflète aussi la croissance du volume du chiffre d'affaires et des efforts plus soutenus en R&D et en marketing. La consommation des matières premières a augmenté de 27 % pour s'établir à 3,2 millions d'euros à la fin de l'exercice 2000 contre 2,5 millions d'euros en 1999 ; néanmoins en pourcentage du chiffre d'affaires, cette consommation est en baisse, représentant 17,2 % du chiffre d'affaires en 2000 contre 23 % en 1999. Cette amélioration a été obtenue grâce aux économies d'échelle et à la diversification des activités.

Résultat d'exploitation

Le résultat d'exploitation est une perte de 1 million d'euros en 2000 contre une perte de 5,4 millions d'euros en 1999.

Autres résultats

Le résultat financier de l'exercice écoulé est un bénéfice de 0,1 million d'euros contre un bénéfice de 0,6 million d'euros en 1999 ; la baisse est principalement due à une perte de change de 0,2 million d'euros contre un gain de change du même montant au cours de l'exercice précédent.

Le résultat exceptionnel est insignifiant en 2000, alors que l'exercice 1999 enregistrait une perte exceptionnelle de 1 million d'euros. Cette perte correspondait à une provision pour les coûts associés à la fermeture des sites de Paris et de Lille et à la centralisation des activités à Rueil-Malmaison.

Le crédit d'impôt est essentiellement le crédit d'impôt recherche et s'élève à 1,1 million d'euros en 2000 contre 1 million d'euros en 1999. Le crédit d'impôt peut venir en com-

pensation de l'impôt dû ou être remboursé à l'issue d'une période de quatre ans après sa constatation.

Résultat net

Le résultat net de Cerep en 2000 est un bénéfice de 0,2 million d'euros contre une perte de 4,9 millions d'euros en 1999.

Exercice clos les 31 décembre 1999 et 31 décembre 1998

Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires de l'exercice 1999 s'est élevé à 10,8 millions d'euros en augmentation de 26 % par rapport aux 8,6 millions d'euros enregistrés en 1998. Les activités de profilage pharmacologique, les accords de collaboration et la commercialisation d'Odyssey 5000 ont contribué à cette augmentation.

Charges d'exploitation

Les charges d'exploitation ont augmenté de 48 % et s'établissent à 17 millions d'euros en 1999 contre 11,4 millions d'euros en 1998. Cette augmentation provient essentiellement des charges salariales qui ont augmenté de 2,4 millions d'euros en raison du recrutement de techniciens, chercheurs et de membres de l'équipe dirigeante, aux dépréciations plus élevées de 0,6 million d'euros ; de plus des charges non récurrentes de 0,5 million d'euros liées à l'intégration d'une équipe de chercheurs dans le cadre de la collaboration globale avec Bristol-Myers Squibb et de la centralisation des activités de la Société ont été constatées au cours de l'exercice. Les charges d'exploitation pour 1999 intègrent également l'acquisition d'un nouveau système robotique, le développement et la validation de nouveaux tests biologiques, des coûts liés à des travaux d'agrandissement

4.1.3. Recherche et développement

Les frais de recherche et développement du groupe ont augmenté de 94 % pour atteindre 10,3 millions d'euros en 2000 contre 5,3 millions d'euros en 1999 et 3,3 millions d'euros en 1998. Pour Cerep SA seulement les frais de R&D ont atteint 8,1 millions d'euros en 2000, contre 4,6 millions d'euros en 1999 et 2,3 millions d'euros en 1998.

4.1.4. Trésorerie et ressources en capitaux

De la Société

Au 31 décembre 2000, la trésorerie de la Société (y compris les placements de valeurs mobilières) s'élève à 7,5 millions d'euros contre 9,4 millions d'euros au 31 décembre 1999. Le fond de roulement s'établit 10,2 millions d'euros à la fin de l'exercice 2000, contre 9,8 millions d'euros un an plus tôt.

Au 31 décembre 2000, les emprunts et dettes auprès des établissements de crédit totalisent 1,8 million d'euros. De plus, 1 million d'euros sont dus à l'ANVAR (Agence nationale de valorisation de la recherche). Cette aide est remboursable sans intérêt en cas de succès commercial de certains projets de recherche.

Du groupe

Au 31 décembre 2000, la trésorerie de la Société (y compris les placements de valeurs mobilières) s'élève à 8 millions d'euros contre 9,6 millions d'euros au 31 décembre 1999. Le fond de roulement s'établit 11,3 millions d'euros à la fin de l'exercice 2000, contre 10,3 millions d'euros un an plus tôt.

Depuis l'introduction en bourse de la Société en février 1998, Cerep a financé ses activités grâce à ses revenus des activités

du site de Celle L'Evescault (Poitiers) ainsi que le développement de la base de données BioPrint™.

Résultat d'exploitation

Le résultat d'exploitation de Cerep pour l'exercice 1999 est une perte de 5,4 millions d'euros contre une perte de 2,6 millions d'euros en 1998.

Autres résultats

Le résultat financier est un bénéfice de 0,6 million d'euros, et reflète un gain de change de 0,2 million d'euros, des intérêts et produits de cession de valeurs mobilières de placements de 0,6 million d'euros partiellement compensés par des intérêts d'emprunt de 0,2 million d'euros. En 1998, le résultat financier était faiblement positif, les pertes de change de 0,2 million d'euros et les intérêts d'emprunt de 0,1 million d'euros ayant été compensés par les intérêts de placement et de prêt.

Une charge exceptionnelle d'un montant de 1 million d'euros a également été enregistrée en 1999 et correspond à une provision pour les coûts associés à la fermeture des sites de Paris et de Lille et à la centralisation des activités à Rueil-Malmaison.

Le crédit d'impôt constaté en 1999 est de 1 million d'euros contre 0,3 million d'euros en 1998. Le crédit d'impôt est essentiellement le crédit d'impôt recherche, qui reflète l'augmentation des activités de R&D de la Société.

Résultat net

Le résultat net de Cerep est une perte qui s'est élevée à 4,9 millions d'euros en 1999 contre une perte de 2,3 millions d'euros en 1998.

Ces frais sont valorisés selon la méthode du coût complet, à savoir que les charges indirectes et les charges de structure sont réparties au prorata du temps passé par les chercheurs en R&D.

Les frais de R&D sont comptabilisés en charges d'exploitation de la Société.

de services et de la participation au financement de la recherche convenue dans certains accords de collaboration stratégique, la prise de participation de Bristol-Myers Squibb au capital de Cerep d'un montant de 3 millions de dollars, ainsi que le financement d'une partie des équipements.

À la fin de l'exercice 2000, les emprunts et dettes auprès des établissements de crédit totalisent 3,8 millions d'euros, dont 2 millions d'euros reflètent le crédit bail relatif aux laboratoires de Celle l'Evescault et à divers équipements. De plus, 1 million d'euros sont dus à l'ANVAR (Agence nationale de valorisation de la recherche). Cette aide est remboursable sans intérêt en cas de succès commercial de certains projets de recherche.

Bien que Cerep soit profitable en 2000 et que la position de trésorerie se soit améliorée au second semestre 2000, la capacité de la Société à maintenir sa profitabilité à niveau d'investissement stable, dépend de nombreux facteurs dont la capacité à augmenter ses activités et son chiffre d'affaires en services ou à conclure de nouveaux accords stratégiques de drug discovery. Par ailleurs, il n'est pas possible de garantir que les accords de collaboration signés ou futurs seront couronnés de succès et en conséquence aboutiront au versement

de milestones et de redevances. La résiliation des accords de collaboration stratégique existants ou futurs ou l'échec de Cerep à pouvoir conclure d'autres accords de collaboration à des termes favorables et à générer des revenus suffisants des acti-

vités de services, pourraient avoir un effet négatif significatif sur les activités, la situation financière et le résultat opérationnel de Cerep.

4.1.5. Impact des fluctuations monétaires

La principale devise utilisée par Cerep pour ses activités commerciales est l'euro. Toutefois une part significative des produits et charges du Groupe est exprimée en monnaies étrangères, principalement en dollar américain. En 2000, environ 11 millions d'euros de produits et 4,8 millions d'euros de charges d'exploitation, comprenant essentiellement celles de la filiale américaine Cerep, Inc., ont été exprimés en dollars. Par conséquent, les fluctuations du dollar par rapport à l'euro peuvent affecter de façon significative le résultat financier et le résultat d'exploitation du Groupe. La Société a conclu un nombre limité de contrats de change pour réduire son exposition à ce risque dans le

cadre de la gestion de ses placements, mais aucun contrat n'a été conclu pour couvrir des créances ou des dettes, ni des ventes ou des achats futurs exprimés en devises.

La conversion des états financiers de Cerep, Inc. a un effet mineur sur le résultat consolidé dans la mesure où les écarts de conversion en résultant sont enregistrés dans les capitaux propres consolidés. Les écarts de conversion sur les avances faites en dollars à Cerep, Inc. peuvent avoir un impact significatif sur le résultat social de Cerep dans la mesure où les éventuelles pertes de change latentes font l'objet de provisions pour risques dans les comptes sociaux.

4.1.6. Euro

Cerep publie ses états financiers en euro et en franc. Depuis le 1^{er} janvier 1999, le franc est une subdivision de l'euro avec un taux de conversion fixe de 6,55957 francs pour 1 euro. A la fin de l'année 2001, Cerep adoptera l'euro

comme unité monétaire dans la préparation de ses comptes. La Société estime que l'impact financier du passage à l'euro est non significatif.

4.1.7. Filiales

Cerep détient à 100 % une filiale aux Etats-Unis (Cerep, Inc.). Cerep, Inc. réalise des activités de profilage pharmaceutique (ADME/toxicité) à la fois sous forme d'activités de services et dans le cadre des collaborations stratégiques conclues par Cerep. La filiale fournit également

un support pharmaceutique et analytique dans le développement de BioPrintTM ainsi que des services commerciaux et des activités de R&D pour la société mère. A la fin de l'année 2000, Cerep, Inc. employait 24 personnes dont 18 chercheurs.

Tableau des filiales et participations (en milliers d'euros)

Filiale	Cerep, Inc.
Capital	597
Capitaux propres autres que le capital	- 4 284
Quote-part du capital détenu	100 %
Valeur des titres détenus :	
. brut	597
. net	-
Prêts et avances	5 908
Montant des cautions et avals donnés par la Société	234
Chiffre d'affaires	1 372
Résultat 2000	- 1 322

4.1.8. Résultat par action (consolidé)

K€	2000	1999
Résultat net	235	(4 866)
Nombre moyen d'actions	2 133 483	1 946 237
Résultat par action	0,11	(2,50)
Nombre moyen d'actions (après toutes dilutions)	2 300 483	2 099 703
Résultat par action (après toutes dilutions)	0,10	(2,32)

4.2 États financiers

4.2.1. Comptes sociaux

4.2.1.1. Résultats de la Société au cours des 5 derniers exercices (en Euros)

Nature des indications	31.12.96	31.12.97	31.12.98	31.12.99	31.12.00
Capital en fin d'exercice					
Capital social	740 573	2 272 759	2 912 865	3 214 470	3 212 943
Nombre des actions ordinaires existantes	20 241	1 490 832	1 910 714	2 108 554	2 141 962
Nombre des actions à dividende prioritaire (sans droit de vote) existantes					
Nombre moyen pondéré d'actions	13 647	655 956	1 871 122	1 946 237	2 133 483
Nombre maximal d'actions futures à créer :					
. par conversion d'obligations					
. par exercice de droits de souscription	959	116 208	139 996	153 466	167 248
Opérations et résultats de l'exercice					
Chiffre d'affaires hors taxes	3 762 750	7 371 256	8 620 497	10 557 113	17 130 545
Résultat avant impôt, participation et charges calculées (amortissements et provisions)	846 896	989 735	-379 924	-2 152 026	1 307 542
Impôt sur les bénéfices	128 666	-26 333	-347 146	-898 197	-1 097 605
Participation des salariés due au titre de l'exercice		31 888			
Résultat après impôt et charges calculées (amortissements et provisions)	375 870	142 684	-2 467 897	-5 195 904	144 246
Résultat distribué					
Résultat par action					
Résultat après impôt, mais avant charges calculées (amortissements et provisions)	35,48	0,68	-0,02	-0,59	1,13
Résultat après impôt et charges calculées (amortissements et provisions)	18,57	0,10	-1,29	-2,46	0,07
Dividende distribué à chaque action					
Personnel					
Effectif moyen des salariés pendant l'exercice	34	71	112	127	171
Montant de la masse salariale	1 042 107	2 013 162	2 729 538	3 656 455	5 197 403
Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux	401 883	893 586	1 308 968	1 856 059	2 412 106

4.2.1.2. Bilan au 31 décembre 2000 (en Euros)

Actif

	Montant brut	Amortissements	Net 31.12.00	Net 31.12.99
Capital souscrit non appelé				
Immobilisations incorporelles				
Frais d'établissement				
Frais de recherche et développement				
Concession, brevets, droits similaires	130 989	71 638	59 352	77 093
Fonds commercial				
Autres immobilisations incorporelles	709 470	567 648	141 822	51 058
Avances, acomptes/immobil. Incorpor.				
Immobilisations corporelles				
Terrains				
Constructions	271 460	86 217	185 243	929 322
Installations techniques, outillage	3 386 204	1 818 712	1 567 491	1 827 186
Autres immobilisations corporelles	1 363 554	785 471	578 083	620 590
Immobilisations en cours	274 325		274 325	
Avances et acomptes	60 000		60 000	7 851
Immobilisations financières				
Participations par M.E.				
Autres participations	596 897	596 897		
Créances rattachées à participations	5 907 549	4 284 153	1 623 396	1 432 958
Autres titres immobilisés				
Prêts				
Autres immobilisations financières	2 434		2 434	28 447
Actif immobilisé	12 702 883	8 210 737	4 492 146	4 974 505
Stocks et en-cours				
Stocks de matières premières	1 161 651		1 161 651	888 946
Stocks d'en-cours de production biens				40 178
Stocks d'en-cours production services				
Stocks produits intermédiaires, finis	243 921	100 101	143 820	125 664
Stocks de marchandises				
Avances, acomptes versés sur commandes	6 840		6 840	
Créances				
Créances clients et comptes rattachés	4 759 494	100 418	4 659 077	2 716 205
Autres créances	3 598 551		3 598 551	2 363 562
Capital souscrit, appelé non versé				
Valeurs mobilières de placement	6 073 343	6 073 343		6 210 110
Disponibilités	1 453 750		1 453 750	3 219 686
Comptes de régularisation				
Charges constatées d'avance	143 965		143 965	137 859
Actif circulant	17 441 517	200 519	17 240 998	15 702 209
Charges à répartir sur plusieurs exercices				
Primes de remboursement des obligations				
Ecart de conversion actif	327 555		327 555	3 234
Total général	30 471 955	8 411 256	22 060 699	20 679 949

Passif

	31.12.00	31.12.99
Capital social ou individuel <i>dont versé</i> 3 312 943	3 212 943	3 214 470
Primes d'émission, de fusion, d'apport	14 856 839	14 802 209
Ecarts de réévaluation		
Réserve légale	216 741	216 741
Réserves statutaires ou contractuelles		
Réserves réglementées	76 008	44 228
Autres réserves	450 417	450 417
Report à nouveau	<7 744 806>	<2 548 902>
Résultat de l'exercice (bénéfice ou perte)	144 246	<5 195 904>
Subventions d'investissement		
Provisions réglementées		
Capitaux propres	11 212 387	10 983 258
Produits des émissions de titres participatifs		
Avances conditionnées		
Autres fonds propres		
Provisions pour risques	310 170	331 914
Provisions pour charges	414 158	628 878
Provisions risques et charges	724 328	960 792
Dettes financières		
Emprunts obligataires convertibles		
Autres emprunts obligataires		
Emprunts et dettes auprès d'établissements de crédit	1 766 383	2 365 372
Emprunts et dettes financières divers	1 036 653	457 347
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours	645 524	383 727
Dettes d'exploitation		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 959 297	1 303 674
Dettes fiscales et sociales	1 568 749	1 245 294
Dettes diverses		
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	70 984	134 316
Autres dettes	133 393	70 736
Comptes de régularisation		
Produits constatés d'avances	2 215 868	2 464 230
Dettes	9 396 853	8 424 696
Ecarts de conversion passif	727 131	311 202
Total général	22 060 699	20 679 949

4.2.1.3. Compte de résultat au 31 décembre 2000 (en Euros)

Compte de résultat

	France	Export	31.12.00	31.12.99
Vente de marchandises				
Production vendue de biens	85 236	222 941	308 177	469 561
Production vendue de services	4 164 454	12 657 913	16 822 368	10 087 552
Chiffre d'affaires net	4 249 690	12 880 854	17 130 545	10 557 113
Production stockée			<37 048>	147 915
Subventions d'exploitation			473 978	111 593
Reprises amortissements, provisions, transfert et charges			282 969	494 530
Autres produits			12 403	26 633
Produits d'exploitation			17 862 847	11 337 784
Achat de marchandises (et droits de douane)				
Achats matières premières, approvisionnements			3 117 343	2 332 264
Variation stocks (matières premières, approvisionnements)			<272 705>	<236 122>
Autres achats et charges externes			5 846 230	5 729 822
Impôts, taxes et versements assimilés			423 148	232 751
Salaires et traitements			5 197 403	3 656 455
Charges sociales			2 412 106	1 856 059
Dotations amortissements sur immobilisations			1 008 689	1 148 144
Dotations aux provisions sur immobilisations				
Dotations aux provisions sur actif circulant			11 271	204 275
Dotations provisions pour risques et charges			110 938	358 484
Autres charges			99 796	40 367
Charges d'exploitation			17 954 219	15 322 497
Résultat d'exploitation			<91 372>	<3 984 713>
Bénéfice attribué ou perte transférée				
Perte supportée ou bénéfice transféré				
Produits financiers de participation			378 759	211 485
Autres intérêts et produits assimilés			152 791	232 441
Reprises sur provisions et transferts de charges			40 539	187 057
Différences positives de change			337 595	320 100
Produits nets cession valeurs mobilières placement			563 419	238 237
Produits financiers			1 473 102	1 189 320
Dotations financières amortissements et provisions			1 809 414	1 958 901
Intérêts et charges assimilées			114 855	170 108
Différences négatives de change			182 961	138 769
Charges nettes cession valeurs mobilières placement			229 161	20 735
Charges financières			2 336 392	2 288 514
Résultat financier			<863 290>	<1 099 193>
Résultat courant avant impôts			<954 662>	<5 083 906>
Produits exceptionnels sur opérations de gestion				
Produits exceptionnels sur opérations en capital			559 793	58 357
Reprises sur provisions et transferts de charges			396 672	3 811
Produits exceptionnels			956 465	62 168
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion			54	
Charges exceptionnelles sur opérations en capital			939 864	561 354
Dotations exceptionnelles amortissements, provisions			15 245	511 009
Charges exceptionnelles			955 163	1 072 363
Résultat exceptionnel			1 302	<1 010 195>
Impôts sur les bénéfices			<1 097 605>	<898 197>
Total des produits			20 292 414	12 589 272
Total des charges			20 148 169	17 785 176
Bénéfice ou perte			144 246	<5 195 904>

4.2.1.4. Tableau des flux de trésorerie (en euros)

Flux de trésorerie

	31.12.00	31.12.99
Résultat net	144 246	<5 195 904>
Amortissement et provisions	2 301 959	3 715 553
Plus-values de cession	<237 423>	<445 449>
Marge brute d'auto-financement	2 683 627	<1 034 902>
Variation de stocks	250 683	268 910
Variation de créance d'exploitation	2 529 842	<327 511>
Variation des créances hors exploitation	782 791	1 571 389
Variation des dettes d'exploitation	1 472 643	1 846 279
Variation des dettes hors exploitation	<63 332>	<372 780>
Variation du besoin en fonds de roulement	<2 154 006>	<39 289>
Flux de trésorerie liés à l'activité	529 621	<1 074 190>
Acquisition d'immobilisations	3 091 124	3 170 402
Cession d'immobilisations	586 152	58 606
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement	<2 504 972>	<3 111 796>
Augmentations de capital en numéraire	84 883	2 801 788
Emission d'emprunts	670 776	484 026
Remboursements d'emprunts	687 353	609 749
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement	68 307	2 676 064
Variation de trésorerie	<1 907 044>	<1 509 922>
Trésorerie d'ouverture	9 416 560	10 926 481
Trésorerie de clôture	7 509 516	9 416 560

A. Règles et méthodes comptables

A.1. Principes de base

Les conventions comptables ont été appliquées dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses de base :

- . continuité de l'exploitation ;
- . permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre ;
- . indépendance des exercices,

et conformément aux règles générales, définies par le Plan comptable général, d'établissement et de présentation des comptes annuels.

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

Les comptes sont établis en euros.

A.2. Titres de participation

La valeur brute est constituée par le coût d'achat hors frais accessoires. Lorsque la valeur d'inventaire est inférieure à la valeur brute, une provision pour dépréciation est constituée du montant de la différence.

A.3. Frais de recherche et développement

Les frais de recherche et développement sont comptabilisés en charges.

A.4. Chiffre d'affaires

La société applique la méthode dite "à l'avancement", pour la valorisation des contrats de prestations de services en cours à la clôture de l'exercice.

L'ajustement du chiffre d'affaires (constitué par les produits facturés aux clients selon les modalités contractuelles) sur les produits réellement acquis, compte tenu de l'avancement des travaux réalisés, est constaté selon le cas en facture à établir ou en produit constaté d'avance.

Pour les prestations continues, notamment les contrats de partenariat à long terme, les produits sont comptabilisés prorata temporis dès lors qu'ils correspondent à une contribution contractuellement acquise au titre de l'exercice considéré.

A.5. Provision pour indemnités de départ à la retraite

La provision pour indemnités de départ à la retraite comptabilisée pour un montant de 303 KEuros est calculée selon la méthode rétrospective sur la base des hypothèses suivantes :

. âge de départ à la retraite	60 ans
. taux de progression des salaires	1,50 %
. taux moyen des charges sociales	42,82 %
. taux d'actualisation	4,00 %

B. Faits significatifs de l'exercice

B.1. Transfert du siège social

L'assemblée générale du 10 mai 2000 a ratifié le transfert du siège social à Rueil-Malmaison (92500) 128, rue Danton.

B.2. Réorganisation des sites

Conformément à la décision du conseil d'administration du 21 décembre 1999 les établissements de Paris et Lille ont été fermés au cours du premier trimestre 2000 et les activités ont été transférées à Rueil-Malmaison.

Les conséquences de cette réorganisation ont été enregistrées en résultat exceptionnel (voir D.3).

B.3. Liste des filiales et participations

K€	Informations financières			
	Capital	Capitaux propres autres que le capital	Quote-part du capital détenu	Résultats (bénéfice ou perte de l'exercice 2000)
Cerep, Inc. 15318 NE 95 th Street Redmond, WA, 98052 - USA	597	- 4 284	100,00 %	- 1 322

2.4. Actifs et passifs libellés en devises

Risque de change en K€	Monnaies			Total
	USD	GBP	CHF	
Actifs				
Immobilisations financières	5 908 ⁽¹⁾			5 908
Créances clients	2 338			2 338
Trésorerie	2 099			2 099
Passifs				
Fournisseurs	245	24		269
Différentiel	10 100	- 24		10 076

(1) Ce chiffre concerne exclusivement la filiale Cerep, Inc.

Un contrat de couverture de change portant sur un montant de 1 000 000 de dollars a été souscrit au mois de novembre 2000 avec une date d'échéance fixée en mai 2001.

Ce contrat garantit un taux du dollar compris entre 0,864 euro et 0,900 euro.

Le taux de rémunération est de 7,50 %.

C. Compléments d'informations relatifs au bilan

C.1. Bilan actif

C.1.1. Immobilisations incorporelles

Tableau de variation

K€	01.01.00	Augmentation	Diminution	31.12.00
Valeurs brutes				
Brevets, Licences	125	6		131
Logiciels	555	278	124	709
Avances et acomptes		1		1
Total	680	285	124	840
Amortissements				
Brevets, Licences	48	24		72
Logiciels	504	187	123	568
Total	551	211	123	639

Commentaires

. Frais de recherche et développement

Aucun frais de recherche et de développement n'a été immobilisé au cours de l'exercice.

Les frais de recherche et développement engagés au cours de l'exercice et comptabilisés en charges sont évalués à 8 108 KEuros contre 4 564 KEuros pour l'exercice précédent.

Ces frais sont valorisés selon la méthode du coût complet, les charges indirectes et les charges de structure étant réparties au prorata du temps passé par les chercheurs en recherche.

Ils comprennent 2 631 KEuros de main d'œuvre, 1 132 KEuros de matières et fournitures, 2 926 KEuros de charges indirectes et de structure réparties ainsi que 1 419 KEuros de sous-traitance auprès de Cerep, Inc.

Les matières et fournitures valorisées au prix de revient sont celles consommées à l'occasion de travaux

. Brevets et licences

Il s'agit de licences non exclusives, avec des droits et redevances, portant principalement sur l'utilisation de récepteurs spécifiques et acquises auprès d'universités et de centres de recherche.

Les licences sont amorties selon le mode linéaire sur 5 ou 10 ans.

. Logiciels

Les acquisitions de l'exercice concernent principalement un logiciel de chimie combinatoire d'un montant de 102 KEuros et des logiciels de bureautique classiques.

Les logiciels sont amortis selon le mode linéaire sur 1 ou 3 ans.

C.1.2. Immobilisations corporelles

Tableau de variation

K€	01.01.00	Augmentation	Diminution	31.12.00
Valeurs brutes				
Agencements de constructions	1 244	69	1 042	272
Matériel et Outillage	3 136	252	2	3 386
Autres immobilisations corp.	1 170	226	32	1 363
Immobilisations en-cours		274		274
Avances et acomptes	8	60	8	60
Total	5 558	882	1 084	5 355
Amortissements				
Agencements de constructions	314	35	263	86
Matériel et Outillage	1 309	512	2	1 819
Autres immobilisations corp.	549	251	15	786
Total	2 173	798	280	2 690

Commentaires

. Agencements des constructions

Les diminutions de l'exercice proviennent principalement de la fermeture du site de Lille.

. Matériel et outillage

Les augmentations de l'exercice, d'un montant de 252 KEuros, comprennent 8 KEuros provenant des acomptes sur immobilisations versés au cours de l'exercice précédent, et concernent des matériels d'exploitation divers.

. Autres immobilisations corporelles

Les acquisitions de l'exercice concernent des investissements en matériel informatique et en mobilier.

Les immobilisations en cours sont essentiellement des robots livrés et non mis en service à la date de clôture de l'exercice.

Les avances et acomptes versés concernent l'acquisition d'un robot.

. Méthodes d'amortissement

Seul l'amortissement linéaire est pratiqué. Selon les comptes d'immobilisations, les durées d'amortissement pratiquées sont les suivantes :

. Installations et agencements des constructions	10 ans
. Matériel et outillage	entre 3 et 10 ans
. Matériel informatique et mobilier	entre 3 et 10 ans

C.1.3. Immobilisations financières

Elles sont constituées par :

. le capital de la filiale Cerep, Inc.	597 KEuros
. les avances faites à la filiale	5 908 KEuros
. des dépôts et cautionnements	2 KEuros
Total	6 507 KEuros

C.1.4. Stocks et en-cours

Ventilation par nature et par site

K€		31.12.99	31.12.00	Variations
Matières premières et fournitures				
Celle l'Evescault		355	569	214
Lille		525		-525
Rueil-Malmaison		9	593	584
Total		889	1 162	273
Production en cours	Lille	40		-40
Produits finis	Lille	241		-241
Produits finis	Rueil-Malmaison		244	244

- . Le site de Lille a été fermé au cours du premier trimestre 2000.
- . Les matières premières sont des produits chimiques et des monomères achetés.
- . Les fournitures sont des consommables utilisés lors des tests.
- . Les produits finis sont constitués de monomères fabriqués et de bibliothèques de molécules chimiques.

Méthodes d'évaluation

Les stocks de matières, fournitures et produits achetés sont valorisés selon la méthode du coût moyen pondéré. La valeur brute comprend le prix d'achat et les frais accessoires à l'exception de toute valeur ajoutée.

Les stocks de produits finis sont valorisés au coût de production, incluant le coût de matières et fournitures utilisées ainsi que la main-d'œuvre directe. Les coûts indirects incorporables sont valorisés par l'application d'un coefficient au coût de la main-d'œuvre.

Une provision pour dépréciation des stocks égale à la différence entre la valeur brute déterminée suivant les modalités indiquées ci-dessus et le cours du jour ou la valeur de réalisation déduction faite des frais proportionnels de vente, est effectuée lorsque cette valeur brute est supérieure à l'autre terme énoncé.

C.1.5. Créances

Echéances des créances

K€	Montant brut	< 1 an	> 1 an
Immobilisations financières	2		2
Clients et comptes rattachés	4 759	4 659	100
Créances fiscales et sociales	2 882	531	2 351
Autres créances	723	403	320
Charges constatées d'avance	144	144	
Total	8 511	5 737	2 774

Autres informations

- . Les créances sont valorisées à leur valeur nominale. Une provision pour dépréciation est pratiquée lorsque la valeur d'inventaire est inférieure à la valeur comptable.
- . Les créances libellées en monnaie étrangère sont converties au cours du jour de la clôture. Des écarts de conversion sont constatés dans les comptes, représentant la différence entre le cours historique de la créance (taux de change du mois de la comptabilisation) et l'évaluation selon les cours des devises au 31 décembre.

C.1.6. Provisions pour dépréciation d'actifs

K€	01.01.00	Augmentation	Diminution	31.12.00
Immobilisations financières	3 351	1 530		4 881
Stocks produits finis	115		15	100
Clients	89	11		100
Valeurs mobilières de placement	37		37	
Total	3 593	1 541	52	5 082

Les titres de participation ainsi que les avances faites à la filiale Cerep, Inc. font l'objet d'une provision pour dépréciation d'un montant total de 4 881 KEuros. Elle correspond à la situation nette négative de la filiale au 31 décembre 2000 et a été imputée en priorité sur les titres de participation (597 KEuros) puis sur les créances vis-à-vis de la filiale (4 284 KEuros).

C.1.7. Disponibilités

La valeur brute des valeurs mobilières de placement est constituée par le coût d'achat hors frais accessoires.

Constituant une réserve de liquidité, la moins-value latente sur certaines valeurs mobilières de placement n'a pas fait l'objet d'une provision pour dépréciation lorsqu'elle est couverte par une plus-value latente sur d'autres titres.

Les pertes de change latentes sur les dépôts à terme en devises ne sont provisionnées qu'à hauteur de la perte non-couverte par les instruments de couverture de trésorerie.

Les comptes bancaires et la caisse en devises représentaient 2 099 KEuros au 31 décembre 2000 (principalement constitués de dépôt à terme en USD pour 1 080 KEuros et de comptes bancaires en USD pour 1 010 KEuros).

C.1.8. Produits à recevoir (en milliers d'euros)

. Clients, factures à établir	1 423
. Subventions d'exploitation	105
. Autres	60
Total	1 588

Les subventions d'exploitation à recevoir correspondent à des subventions pour création d'emploi (DATAR et CIE).

C.2. Bilan passif

C.2.1. Fonds propres (en milliers d'euros)

	Situation 31.12.99	Affectation du résultat au 31.12.99	Conversion de BSA et d'OSA	Conversion du capital en Euros	Résultat de l'exercice	Situation 31.12.00
Capital social	3 214		50	- 52		3 213
Prime d'émission	14 802		55			14 587
Réserve légale	217					217
Réserves indisponibles	23		- 20	52		55
Réserve spéciale PVL	21					21
Autres réserves	450					450
Report à nouveau	- 2 549	- 5 196				- 7 745
Résultat	- 5 196	5 196			144	144
Total	10 983		85		144	11 212

Le capital social est composé de 2 141 962 actions de 1,5 euro de nominal.

Le tableau ci-après récapitule les bons de souscription d'action et les options de souscription qui restent à convertir en actions.

Assemblée générale	Conseil d'administration	Nombre	Nombre d'actions à créer	Prix de souscription par action	Date limite d'exercice
Bons de souscription d'action					
07.10.96		12	216	16,667 F	06 oct.01
31.01.97		39	2 808	16,667 F	30 jan.02
Options de souscription d'actions					
31.01.97	31.01.97	172	12 384	16,667 F	30.01.02
31.01.97	02.07.97	70	5 040	16,667 F	01.07.02
31.01.97	08.10.97	500	36 000	16,667 F	07.10.02
26.06.98	07.09.98	43 300	43 300	262,447 F ⁽¹⁾ 276,260 F ⁽²⁾	06.09.05
26.06.98	21.01.99	2 000	2 000	23,543€ ⁽¹⁾ 24,782€ ⁽²⁾	20.01.06
26.06.98	07.07.99	17 990	17 990	15,185€ ⁽¹⁾ 15,985€ ⁽²⁾	06.07.06
26.06.98	24.09.99	320	320	15,789€	23.09.06
26.06.98	19.01.00	30 610	30 610	20,553€ ⁽¹⁾ 21,635€ ⁽²⁾	18.01.07
26.06.98	13.06.00	6 680	6 680	73,578€ ⁽¹⁾ 77,450€ ⁽²⁾	12.06.07
10.05.00	20.12.00	9 900	9 900	78,753€ ⁽¹⁾ 82,898€ ⁽²⁾	19.12.07
Nombre total d'actions restant à créer			167 248		

(1) pour les bénéficiaires résidant en France

(2) pour les bénéficiaires résidant aux Etats-Unis

C.2.2. Les provisions

K€	01.01.00	Augmentation	Diminution	31.12.00
Provisions pour risques	332	295	317	310
Provisions pour charges	629	111	326	414
Total	961	406	642	724

La provision pour risques correspond principalement au risque de perte de change sur les créances clients (280 KEuros).

La provision pour charges est relative à :

- . l'engagement de retraite des salariés de l'entreprise pour 303 KEuros
- . un litige avec un salarié pour 69 KEuros
- . l'enlèvement des déchets radioactifs pour 42 KEuros

Ces déchets qui ne présentent qu'une faible activité radioactive sont temporairement stockés dans un local homologué en attente d'enlèvement par l'ANDRA et ne présentent aucun danger pour l'environnement.

C.2.3. État des dettes

K€	Montant brut	- 1 an	+ 1 à 5 ans	+ 5 ans
Etablissement de crédit	1 766	626	1 141	
Dettes financières diverses	1 037	137	899	
Acomptes reçus sur commandes	645	645		
Fournisseurs et rattachés	1 959	1 959		
Dettes fiscales et sociales	1 569	1 569		
Dettes sur immobilisations	71	71		
Autres dettes	133	133		
Produits constatés d'avance	2 216	2 216		
Total	9 397	7 357	2 040	

Les dettes auprès des établissements de crédit sont souscrites :

. à un taux variable Euribor 3 mois + 0,80 % avec un swap de taux fixe à 4,78 % pour les emprunts souscrits au cours de l'année 1998, arrivant à échéance au mois de novembre 2005, d'un montant de 1 089 KEuros ;

. à taux fixe (5,30 % à 7,45 %) pour les autres emprunts.

Certaines de ces dettes bénéficient d'une garantie de la SOFARIS à hauteur de 174 KEuros.

Les dettes financières diverses sont une aide à l'innovation, remboursable sur 4 ans de l'ANVAR concernant un programme défini.

C.2.4. Charges à payer (en milliers d'euros)

. Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	9
. Fournisseurs	332
. Dettes fiscales et sociales	906
. Autres	132
Total	1 379

Les charges à payer aux fournisseurs comprennent essentiellement des factures non parvenues mais pour lesquelles la charge est enregistrée sur l'exercice (biens livrés ou prestations effectuées).

Les postes les plus importants des dettes fiscales et sociales sont relatifs aux congés payés (623 KEuros).

D. Notes sur le compte de résultat

D.1. Chiffre d'affaires

K€	1999	2000	Variations	
			Valeurs	%
Celle l'Evescault				
Ventes de produits finis	10	5	- 5	- 49 %
Prestations de services	7 037	10 044	3 007	43 %
Total	7 047	10 049	3 002	43 %
Rueil-Malmaison⁽¹⁾				
Ventes de produits finis	459	303	- 156	- 34 %
Prestations de services	2 512	5 649	3 137	125 %
Total	2 972	5 952	2 981	100 %
Autres prestations	388	954	566	146 %
Frais de gestion facturés à la filiale	150	175	25	16 %
Total de la Société				
Ventes de produits finis	470	308	- 161	- 34 %
Prestations de services	10 088	16 822	6 735	67 %
Total	10 557	17 131	6 573	62 %

(1) y compris Lille pour sa période d'activité

Les prestations sont constituées :

. de services à très haute valeur ajoutée destinés à l'industrie pharmaceutique, aux différentes étapes du processus de découverte de nouveaux médicaments ;

- . de prestations de recherche dans le cadre de collaborations stratégiques ;
- . du développement d'une base de données relationnelle établie à partir de composés de référence dans le but de déterminer les propriétés pharmacologiques et physico-chimiques des médicaments de demain.

Détail du chiffre d'affaires export

K€	1999	2000	Variations	
			Valeurs	%
Europe	2 539	3 025	486	19,12 %
Amérique du Nord	2 814	9 155	6 341	225,37 %
Asie	905	702	-203	-22,47 %
Total Export	6 258	12 881	6 623	105,84 %
%	59 %	75 %		
Total France	4 299	4 250	- 50	- 1,16 %
%	41 %	25 %		
Total	10 557	17 131	6 573	62,27 %
%	100 %	100 %		

D.2. Rémunération des dirigeants

La somme n'est pas mentionnée car elle ferait état de salaires individualisés.

D.3. Résultat exceptionnel (en milliers d'euros)

	2000	1999
Reprise sur provisions liées au transfert des sites	397	4
Produits de cession d'actif	559	58
Total des produits exceptionnels	956	62
Charges liées au transfert des sites	143	57
Provision pour risque de non récupération de l'IFA	15	511
Valeur nette comptable des actifs cédés ou sortis	797	504
Total des charges exceptionnelles	955	1 072
Résultat exceptionnel	1	- 1 010

D.4. Impôts (en milliers d'euros)

Ventilation de l'impôt sur les bénéfices

	Résultat avant impôt	Impôt	Résultat net après impôt
Résultat courant	- 955	4	- 959
Résultat exceptionnel	1	3	- 2
Crédit d'impôt recherche		- 1 105	1 105
Résultat net comptable	- 954	- 1 098	144

Incidence des évaluations fiscales dérogatoires : non applicable

Accroissements et allègements de la dette future d'impôt

	Montant	Impôt
Accroissements		Non applicable
Allègements		
Provisions non déductibles l'année de leur comptabilisation	22	8
Produits taxés d'avance	74	26
Participation des salariés aux fruits de l'expansion		
Déficits reportables (échéance 2004)	1 975	698
Amortissements réputés différés	3 055	1 079
Total des allègements	5 126	1 811

E. Autres informations

E.1. Effectif

L'effectif moyen de l'exercice est de 171 salariés.

Personnel salarié au 31 décembre 2000

	Celle l'Evescault	Rueil-Malmaison	Total
Cadres	24	44	68
Techniciens	49	29	78
Employés	36	6	42
Total	109	79	188

E.2. Instruments de couverture de change

Un contrat "tunnel" permettant de limiter la variation du dollar a été souscrit pour couvrir un dépôt à terme d'un montant de 1 million de dollars du 09 novembre 2000 au 9 mai 2001.

Ce contrat permet de vendre le dollar à un taux maximum de 0,864 euro et à un taux minimum de 0,900 euro.

E.3. Engagements donnés (en milliers d'euros)

E.3.1. Crédit-bail

. Redevances de crédit-bail mobilier restant à payer	300
. Redevances de crédit-bail immobilier restant à payer	2 133

K€	Constructions	Matériel & Outillage	Autres	Total
Valeur d'origine	1 677	353	45	2 075
Amortissements				
Cumuls antérieurs	75	56	21	152
Dotations de l'exercice	112	77	9	198
Total	186	133	30	350
Redevances payées				
Cumuls antérieurs	121	65	25	210
Exercice	161	97	10	268
Total	282	162	35	478
Redevances à payer				
à 1 an au plus	161	104	10	275
de 1 an à 5 ans	644	180	6	830
à plus de 5 ans	1 328			1 328
Total	2 133	284	16	2 433
Valeurs résiduelles				
à 1 an au plus				
de 1 an à 5 ans		4	0	4
à plus de 5 ans				
Total		4	0	4

Les contrats de crédit-bail sont souscrits à taux fixes :

- . 5,13 % pour la construction ;
- . 4,90 % à 5,60 % pour le matériel et le mobilier.

E.3.2. Dettes garanties par des suretés réelles

. Montant garanti

2 069 KEuros

Les garanties données sont constituées de matériels de laboratoire, de matériels informatique, de mobilier ainsi que de nantissements sur les instruments de trésorerie.

E.3.3. Cautions accordées

Garantie donnée par Cerep SA au profit de sa filiale Cerep, Inc. 235 K\$, soit 234 KEuros.

E.4. Éléments concernant les entreprises liées

Postes	Montant concernant les entreprises liées (KEuros)
Participations	597
Créances rattachées à des participations	5 908
Créances d'exploitation	464
Dettes d'exploitation	229
Produits sur créances rattachées	379

Les chiffres ci-dessus concernent les financement et gestion de la société Cerep, Inc., filiale à 100 % de Cerep SA.

Exercice clos le 31 décembre 2000

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2000, sur :

- . le contrôle des comptes annuels de la Société Cerep, établis en francs, conformément aux règles et principes comptables applicables en France, tels qu'ils sont joints au présent rapport,
- . les vérifications spécifiques et les informations prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

I. Opinion sur les comptes annuels

Nous avons effectué notre audit selon les normes professionnelles applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à examiner, par sondages, les éléments probants justifiant les données contenues dans ces comptes. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis et les estimations significatives retenues pour l'arrêté des comptes et à apprécier leur présentation d'ensemble. Nous estimons que nos contrôles fournissent une base raisonnable à l'opinion exprimée ci-après.

Nous certifions que les comptes annuels, établis conformément aux règles et principes comptables applicables en France, sont réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

II. Vérifications et informations spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes professionnelles applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du conseil d'administration et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

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

Le 4 avril 2001

Les Commissaires aux Comptes

GROUPE Y Audit et Conseil
Membre de la Compagnie Régionale de Poitiers

Michel Aimé

ERNST & YOUNG Audit
Membre de la Compagnie Régionale de Paris

Claude Hazard

Rapport spécial des Commissaires aux comptes sur les conventions réglementées

Exercice clos le 31 décembre 2000

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées. En application de l'article L. 225-40 du Code de commerce, nous avons été avisés des conventions qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre conseil d'administration.

Il ne nous appartient pas de rechercher l'existence éventuelle d'autres conventions mais de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles de celles dont nous avons été avisés, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé. Il vous appartient, selon les termes de l'article 92 du décret du 23 mars 1967, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Nous avons effectué nos travaux selon les normes de la profession ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences destinées à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

I. Conventions autorisées au cours de l'exercice

1.1. Prêts à la société Cerep, Inc.

Administrateur concerné : Thierry Jean, Président du Conseil d'administration des deux sociétés.
Autorisation du Conseil d'administration du 19 janvier 2000.

a - Prêts remboursables en actions de la société Cerep, Inc. ou *in fine*

- Nature et objet . Prêt du 19 janvier 2000 de 476 246 dollars, remboursable en actions de la société Cerep, Inc., lors de la prochaine augmentation de capital ou remboursable *in fine* au plus tard le 31 décembre 2005.
- Modalités . Ce prêt n'a pas fait l'objet d'une conversion en actions de la société Cerep, Inc. au cours de l'exercice 2000.

b - Prêt remboursable *in fine*.

- Nature et objet . Prêt du 19 janvier 2000 de 1 428 737 dollars, remboursable *in fine* au plus tard le 31 décembre 2005, garanti par du matériel acquis par la filiale.
- Modalités . Prêt rémunéré au taux d'intérêt maximum fiscalement déductible en France jusqu'au 31 décembre 2000, puis au taux correspondant à la moyenne des taux de rendement offerts à Cerep SA par les banques commerciales pour les placements à court terme, majorés de 0,50 %.
- . Les intérêts comptabilisés au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2000 s'élèvent à 607 334 F.
- . Solde du prêt au 31 décembre 2000 : 1 428 737 dollars, soit 10 071 881 F (cours de clôture 2000).

1.2 - Convention de résiliation avec l'Institut Pasteur de Lille ("IPL")

Administrateur concerné : Institut Pasteur de Lille
Autorisation du Conseil d'administration du 20 décembre 2000.

- Nature et objet . Convention de résiliation du bail commercial et de divers contrats de prestations.
- Modalités . Le bail commercial entre Cerep et l'Institut Pasteur de Lille a été résilié en date du 20 décembre 2000. Les matériels et aménagements ont été repris par IPL pour un montant de 3,5 MF à verser sur une période de 5 ans à compter de 2000.
- . La convention met fin également à divers contrats de prestations (entretien et gardiennage, entreposage, élimination des déchets, réalisation de contrôles et analyses par Résonance Magnétique Nucléaire).

2. Conventions conclues au cours d'exercices antérieurs

Par ailleurs, en application du décret du 23 mars 1967, nous avons été informés que l'exécution des conventions suivantes, approuvées au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours du dernier exercice.

2.1. Contrat d'assurance "responsabilité mandataires sociaux"

Personnes concernées : dirigeants et mandataires sociaux
Autorisation du Conseil d'administration du 19 janvier 1999.

- Nature et objet . Assurance visant à couvrir la responsabilité civile des mandataires sociaux et des dirigeants de la société.
- Modalités . Convention applicable à compter du 1^{er} février 1999 jusqu'au 31 décembre 1999, renouvelable ensuite par tacite reconduction par périodes annuelles.

2.2. Convention avec l'Institut Pasteur de Lille ("IPL")

Administrateur concerné : l'IPL, représenté par André Capron.
Autorisation du conseil d'administration du 7 avril 1999.

2.2.1. Contrat de prestations

- Nature et objet . Convention portant sur l'utilisation des locaux et procédures de l'IPL pour l'entreposage et l'élimination des déchets radioactifs et des déchets liquides chimiques de Cerep SA.
- Modalités . Deux conventions conclues le 7 avril 1999 pour une durée indéterminée se sont arrêtées suivant la convention de résiliation du 20 décembre 2000.

2.2.2. Contrat " RMN "

- Nature et objet . Réalisation par l'IPL des contrôles et analyses par Résonance Magnétique Nucléaire (" RMN ") de produits de synthèse combinatoire et mise au point de nouvelles méthodes adaptées à ces produits.
- Modalités . Contrat conclu le 1^{er} décembre 1997 pour trois années.
. Cet accord s'est arrêté le 20 décembre 2000 suite à la convention de résiliation entre IPL et Cerep.

2.3. Convention de collaboration avec la société Cerep, Inc.

- Administrateur concerné : Thierry Jean, Président du Conseil d'administration des deux sociétés.
Autorisation du Conseil d'administration du 21 décembre 1999.
- Nature et objet . Prestations réalisées par Cerep, Inc., dans le cadre de sa collaboration avec Cerep SA.
- Modalités . Convention applicable à compter du 1^{er} novembre 1999 pour une durée indéterminée.
. Charge comptabilisée au titre de l'exercice 4 264 138 F ht.

2.4. Conventions avec Cerep, Inc.

a - Prêt du 30 décembre 1997

- Nature et objet . Prêt de 272 250 dollars remboursable *in fine*.
- Modalités . Rémunération au taux d'intérêt maximum fiscalement déductible en France.
. Intérêts comptabilisés au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2000, s'élèvent à 115 730 F.
. Solde du prêt au 31 décembre 2000 : 272 250 dollars, soit 1 919 226 F.

b - Prêt remboursable *in fine*.

- Nature et objet . Prêt du 21 janvier 1999 de 1 816 947 dollars, remboursable *in fine* au plus tard le 31 décembre 2004, garanti par du matériel acquis par la filiale.
- Modalités . Prêt rémunéré au taux d'intérêt maximum fiscalement déductible en France jusqu'au 31 décembre 2000, puis au taux correspondant à la moyenne des taux de rendement offerts à Cerep SA par les banques commerciales pour les placements à court terme, majorés de 0,50 %.
. Intérêts comptabilisés au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2000 s'élèvent à 772 357 F.
. Solde du prêt au 31 décembre 2000 : 1 816 947 dollars, soit 12 808 568 F.

c - Avances en compte courant réalisées en 2000

- Nature et objet . Avances en dollars réalisées au cours de l'exercice 2000 par votre société à sa filiale.
- Modalités . Montant des avances au 31/12/2000 : 1 979 048 dollars, soit 13 951 299 F.
. Les intérêts comptabilisés au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2000, s'élèvent à 989 072 F.

d - "Research Agreement"

- Nature et objet . Facturation par Cerep, Inc. de travaux de recherche et développement effectués pour le compte de Cerep SA
- Modalités . Convention applicable à compter du 1^{er} juillet 1998 pour une durée indéterminée.
. Paiement par Cerep SA à Cerep, Inc. d'une quote-part des frais de recherche et développement supportés par cette dernière soit 5 041 861 F ht cet exercice.

e - "Marketing Agreement"

- Nature et objet . Rémunération de Cerep, Inc. au titre des prestations commerciales qu'elle réalise au profit de Cerep SA, sur le marché nord-américain.
- Modalités . Convention applicable à compter du 1^{er} juillet 1998 pour une durée indéterminée.
. Facturation par Cerep, Inc. de 5 218 444 F cet exercice.

f - "Management Agreement"

- Nature et objet . Rémunération de Cerep SA au titre des prestations de management qu'elle réalise au profit de sa filiale, en matière stratégique, financière, juridique et scientifique ainsi que pour la gestion des ressources humaines, l'informatique et les communications.
- Modalités . Convention applicable à compter du 1^{er} juillet 1998 pour une durée indéterminée.
. Facturation à Cerep, Inc. de 1 147 889 F cet exercice.

Le 4 avril 2001

Les Commissaires aux Comptes

GROUPE Y Audit et Conseil
Membre de la Compagnie
Régionale de Poitiers

Michel Aimé

ERNST & YOUNG Audit
Membre de la Compagnie
Régionale de Paris

Claude Hazard

4.2.2. Comptes consolidés

4.2.2.1. Résultats de la société au cours des trois derniers exercices (en euros)

Nature des indications	31.12.98	31.12.99	31.12.00
Capital en fin d'exercice			
Capital social	2 912 865	3 214 470	3 212 943
Nombre des actions ordinaires existantes	1 910 714	2 108 554	2 141 962
Nombre des actions à dividende prioritaire (sans droit de vote) existantes			
Nombre moyen pondéré d'actions	1 871 122	1 946 237	2 133 483
Nombre maximal d'actions futures à créer :			
. par conversion d'obligations			
. par exercice de droits de souscription	139 996	153 466	167 248
Opérations et résultats de l'exercice			
Chiffre d'affaires hors taxes	8 551 408	10 762 441	18 284 241
Résultat avant impôt, participation et charges calculées (amortissements et provisions)	- 1 565 837	- 3 356 488	291 849
Impôt sur les bénéfices	- 322 834	- 987 150	-1 143 065
Résultat après impôt et charges calculées (amortissements et provisions)	- 2 338 250	- 4 866 068	- 234 950
Résultat de base par action			
Résultat après impôt, mais avant charges calculées (amortissements et provisions)	- 0,66	- 1,22	0,67
Résultat après impôt et charges calculées (amortissements et provisions)	- 1,25	- 2,50	0,11
Résultat dilué par action			
Résultat après impôt, mais avant charges calculées (amortissements et provisions)	- 0,62	- 1,13	0,62
Résultat après impôt et charges calculées (amortissements et provisions)	- 1,16	- 2,32	0,10
Personnel			
Effectif moyen des salariés pendant l'exercice	130	147	194
Montant de la masse salariale	3 438 133	5 145 342	7 170 486
Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux	1 399 709	2 086 918	2 752 362

4.2.2.2. Bilan au 31 décembre 2000 (en milliers d'euros)

Actif

	Montant brut	Amortissements et provisions	Montant net	Exercice précédent
Capital souscrit non appelé				
Immobilisations incorporelles				
Frais d'établissement				
Frais de recherche et développement				
Concession, brevets, droits similaires	131	72	59	77
Fonds commercial				
Ecart d'acquisition				
Autres immobilisations incorporelles	779	616	163	86
Avances, acomptes/immobil. Incorpor.				
Immobilisations corporelles				
Terrains				
Constructions	1 948	282	1 667	2 523
Installations techniques, outillage	5 513	2 720	2 793	2 732
Autres immobilisations corporelles	2 227	1 216	1 011	1 073
Immobilisations en cours	139		139	
Avances et acomptes	60		60	8
Immobilisations financières				
Titres de participation				
Autres participations				
Créances rattachées à participations				
Autres titres immobilisés				
Prêts				
Autres immobilisations financières	19		19	44
Actif immobilisé	10 816	4 906	5 911	6 542
Stocks et en-cours				
Stocks de matières premières	1 162		1 162	889
Stocks d'en-cours de production biens				40
Stocks d'en-cours production de services				
Stocks produits intermédiaires, finis	244	100	144	126
Stocks de marchandises				
Avances, acomptes versés sur commandes	7		7	
Créances				
Créances clients et comptes rattachés	4 718	127	4 590	2 877
Impôts différés actif	168		168	127
Autres créances	3 552		3 552	2 263
Capital souscrit, appelé non versé				
Valeurs mobilières de placement	6 073		6 073	6 210
Disponibilités	1 918		1 918	3 452
Comptes de régularisation				
Charges constatées d'avance	144		144	155
Actif circulant	17 985	227	17 757	16 139
Charges à répartir sur plusieurs exercices				
Primes de remboursement des obligations				
Total général	28 801	5 133	23 668	22 681

Passif

	Montant	Exercice précédent
Capital social	3 213	3 214
Primes d'émission	14 857	14 802
Ecart de réévaluation		
Réserve légale	217	217
Réserves statutaires ou contractuelles		
Réserves réglementées	76	44
Autres réserves	450	450
Report à nouveau	<7 745>	<2 549>
Réserves groupe	346	17
Ecart de conversion groupe	321	59
Résultat - Part du groupe	235	<4 866>
Autres		
Capitaux propres	11 970	11 389
Réserves - parts des minoritaires		
Intérêts hors groupe		
Résultat - Part des minoritaires		
Intérêts minoritaires		
Produit des émissions de titres participatifs		
Avances conditionnées		
Autres fonds propres		
Ecart d'acquisition négatifs		
Provisions pour risques	30	329
Provisions pour charges	414	629
Provisions pour impôts différés		
Provisions pour risques et charges	445	958
Emprunts obligataires convertibles		
Autres emprunts obligataires		
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	3 773	4 084
Emprunts et dettes financières divers	1 037	457
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours	646	384
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 639	1 390
Dettes fiscales et sociales	1 652	1 303
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	71	134
Autres dettes	220	118
Produits constatés d'avance	2 216	2 464
Dettes et régularisations	11 254	10 335
Total général	23 668	22 681

4.2.2.3. Compte de résultat au 31 décembre 2000 (en milliers d'euros)

Compte de résultat • première partie

	Montant	Exercice précédent
Ventes de marchandises		
Production vendue de biens	308	470
Production vendue de services	17 976	10 293
Chiffre d'affaires net	18 284	10 762
Production stockée	<37>	148
Production immobilisée		
Subventions d'exploitation	474	112
Reprises amortissements, provisions, transferts de charges	283	495
Autres produits	12	27
Produits d'exploitation	19 017	11 543
Achats de marchandises		
Variation de stock de marchandises		
Achats matières premières, approvisionnements	3 425	2 714
Variation stocks (matières premières, approvisionnements)	<273>	<236>
Autres achats, charges externes	4 482	4 750
Impôts et taxes et versements assimilés	491	284
Salaires et traitements	7 170	5 145
Charges sociales	2 752	2 087
Dotations amortissements sur immobilisations	1 737	1 616
Dotations aux provisions sur immobilisations		
Dotations aux provisions sur actif circulant	29	213
Dotations provisions pour risques et charges	111	358
Autres charges	141	49
Charges d'exploitation	20 066	16 981
Résultat d'exploitation	<1 049>	<5 438>
Bénéfice attribué ou perte transférée		
Perte supportée ou bénéfice transféré		
Produits financiers de participation		
Produits autres valeurs mobilières, créances immob.		
Autres intérêts et produits assimilés	223	245
Reprises sur provisions et transferts de charges	37	187
Différences positives de change	329	358
Produits nets cessions valeurs mobilières de placement	563	238
Ecart de conversion		
Produits financiers	1 153	1 028

Compte de résultat • deuxième partie

	Montant	Exercice précédent
Dotations financières amortissements, provisions		37
Intérêts et charges assimilées	223	228
Différences négatives de change	551	142
Charges nettes cessions valeurs mobilières de placement	229	21
Charges financières	1 003	428
Résultat financier	149	600
Résultat courant des entreprises intégrées	<900>	<4 838>
Produits exceptionnels sur opérations de gestion		58
Produits exceptionnels sur opérations en capital	561	4
Reprises sur provisions et transferts de charges	397	4
Produits exceptionnels	958	62
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	5	63
Charges exceptionnelles sur opérations en capital	946	504
Dotations exceptionnelles amortissements, provisions	15	511
Charges exceptionnelles	966	1 078
Résultat exceptionnel	<8>	<1 015>
Impôts sur les bénéfices	<1 098>	<898>
Impôts différés sur les bénéfices	<45>	<89>
Résultat net des entreprises intégrées	235	<4 866>
Quote-part dans les résultats des entreprises mises en équivalence		
Dotations aux amortissements des écarts d'acquisition		
Résultat net de l'ensemble consolidé	235	<4 866>
Intérêts minoritaires		
Résultat net part du groupe	235	<4 866>
Résultat par action en euro	0,11	<2,50>
Résultat dilué par action en euro	0,10	<2,32>

4.2.2.3. Tableau des flux de trésorerie (en milliers d'euros)

Flux de trésorerie

	31.12.00	31.12.99
Résultat net	235	<4 866>
Amortissement et provisions	1 224	2 262
Variation des impôts différés	<41>	<84>
Plus-values de cession	<235>	<445>
Marge brute d'auto-financement	1 653	<2 243>
Variation des stocks	251	269
Variation des créances d'exploitation	2 728	1 288
Variation des dettes d'exploitation	1 048	1 323
Variation du besoin en fonds de roulement	<1 931>	<234>
Flux de trésorerie liés à l'activité	<278>	<2 477>
Acquisition d'immobilisations	1 822	2 932
Cession d'immobilisations	587	59
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement	<1 235>	<2 874>
Augmentations de capital en numéraire	85	2 802
Emission d'emprunts	631	1 852
Remboursements d'emprunts	891	702
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement	<175>	3 952
Variation de trésorerie	<1 687>	<1 398>
Trésorerie d'ouverture	9 662	11 036
Trésorerie de clôture	7 991	9 662
Incidence des variations des cours des devises	16	24

A. Périmètre de consolidation

Entreprises	Siège	N° Siren	Contrôle	Méthode
SA Cerep	128, rue Danton 92500 Rueil-Malmaison	35318984800040	100 %	Société mère
Cerep, Inc.	NE 95th Street Redmond, WA. USA	étrangère	100 %	I.G.

Cerep, Inc. a été créée par Cerep SA en 1997.
Les deux sociétés opèrent dans le même secteur d'activité.

B. Principes et méthodes de consolidation

B.1. Principes et modalités de consolidation

B.1.1. Méthodes de consolidation

La méthode utilisée est l'intégration globale (I.G.).

B.1.2. Date de clôture des comptes

Les entreprises consolidées ont arrêté les comptes à la date du 31 décembre 2000.

B.1.3. Méthode de conversion des comptes de la filiale étrangère

Les comptes ont été convertis en euros selon la méthode du cours de clôture. Les comptes de bilan sont traduits au cours de clôture de l'exercice, à l'exception des capitaux propres qui sont traduits au cours historique. Les charges et les produits ainsi que le résultat sont convertis au cours moyen.

Les écarts de conversion résultant de la transformation des comptes de la filiale sont affectés en capitaux propres.

Pour les avances à la filiale consolidée Cerep, Inc. dont le règlement n'est ni planifié, ni susceptible d'intervenir dans un avenir prévisible, les différences de change sont portées en capitaux propres.

B.2. Principes comptables et méthodes d'évaluation

Les comptes sont consolidés dans le respect des principes comptables :

- . prudence
- . coûts historiques
- . continuité de l'exploitation
- . permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre
- . indépendance des exercices

en appliquant les règles prévues en France par le règlement CRC N° 99.02 relatif aux comptes consolidés.

La première application de ces règles à compter de l'exercice clos le 31 décembre 2000 n'a entraîné aucun changement de méthode comptable et n'a en conséquence pas eu d'effets sur les résultats et les capitaux propres consolidés de l'exercice précédent.

Conformément à la nouvelle réglementation, sont présentés pour la première fois un tableau des flux de trésorerie et les résultats par action consolidés. Les chiffres comparatifs pour l'exercice précédent ont été présentés selon les mêmes modalités.

Les comptes sont établis en euros.

B.2.1. Provision pour indemnités de départ à la retraite

La provision pour indemnités de départ à la retraite comptabilisée pour un montant de 303 KEuros est calculée selon la méthode rétrospective sur la base des hypothèses suivantes :

. âge de départ à la retraite	60 ans
. taux de progression des salaires	1,50 %
. taux moyen des charges sociales	42,82 %
. taux d'actualisation	4,00 %

S'agissant de la filiale Cerep, Inc., la société verse des cotisations destinées à couvrir la retraite de ses salariés et n'est soumise par ailleurs à aucun engagement nécessitant la constitution d'une provision à ce titre.

B.2.2. Immobilisations

Les immobilisations sont évaluées à leur coût d'acquisition et sont amorties selon le linéaire sur leurs durées de vie usuelles :

. Brevet, concessions, licences	5 à 10 ans
. Logiciels	1 à 3 ans
. Constructions et agencements des constructions	10 à 15 ans
. Matériel et outillage	2 à 5 ans
. Agencements divers	10 à 15 ans
. Matériel de transport	3 à 5 ans
. Matériel de bureau et informatique	3 à 5 ans
. Mobilier	5 à 7 ans

Les frais de recherche et développement sont comptabilisés en charge.

Les biens financés par location financière sont portés à l'actif du bilan comme s'ils avaient été financés par emprunt.

Les immobilisations financières sont présentées pour leur coût d'achat hors frais accessoires. Lorsque la valeur d'inventaire est inférieure à la valeur brute, une provision pour dépréciation est constituée du montant de la différence.

B.2.3. Stocks

Les stocks de matières, fournitures et produits achetés sont valorisés selon la méthode du coût moyen pondéré. La valeur brute comprend le prix d'achat et les frais accessoires à l'exception de toute valeur ajoutée.

Les stocks de produits finis sont valorisés au coût de production, incluant le coût de matières et fournitures utilisées ainsi que la main-d'œuvre directe. Les coûts indirects incorporables sont valorisés par l'application d'un coefficient au coût de la main-d'œuvre.

Une provision pour dépréciation des stocks égale à la différence entre la valeur brute déterminée suivant les modalités indiquées ci-dessus et le cours du jour ou la valeur de réalisation déduction faite des frais proportionnels de vente, est effectuée lorsque cette valeur brute est supérieure à l'autre terme énoncé.

B.2.4. Opérations en devises

Les dettes et actifs circulants en monnaies étrangères de la société mère sont convertis au cours de clôture de l'exercice. Les écarts résultant de cette conversion sont comptabilisés en résultat financier.

Les produits et charges résultant de l'utilisation d'instruments de couverture sont constatés en résultat de manière symétrique à l'enregistrement des produits et charges des opérations couvertes.

B.2.5. Créances

Les créances sont valorisées à leur valeur nominale. Une provision pour dépréciation est pratiquée lorsque la valeur d'inventaire est inférieure à la valeur comptable.

B.2.6. Chiffre d'affaires

La société applique la méthode dite "à l'avancement", pour la valorisation des contrats de prestations de services en cours à la clôture de l'exercice.

L'ajustement du chiffre d'affaires (constitué par les produits facturés aux clients selon les modalités contractuelles) sur les produits réellement acquis, compte tenu de l'avancement des travaux réalisés, est constaté selon le cas en facture à établir ou en produit constaté d'avance.

Pour les prestations continues, notamment les contrats de partenariat à long terme, les produits sont comptabilisés prorata temporis dès lors qu'ils correspondent à une contribution contractuellement acquise au titre de l'exercice considéré.

B.2.7. Impôts différés

Le groupe comptabilise des impôts différés pour l'ensemble des différences temporaires entre les valeurs fiscales et comptables des actifs et passifs au bilan consolidé.

Selon la méthode du report variable, les impôts différés sont calculés en appliquant le dernier taux d'impôt voté à la date de clôture et applicable à la période de renversement des différences temporaires.

Les actifs d'impôts différés sur différences temporaires ou sur déficits et les crédits d'impôt reportables ne sont comptabilisés que lorsque leur réalisation est jugée probable.

B.2.8. Résultat par action

Le calcul est réalisé conformément à l'avis n° 27 de l'Ordre des experts-comptables.

Le nombre d'actions retenu pour le calcul du résultat de base est le nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice.

Le résultat dilué par action est calculé en rajoutant au nombre moyen pondéré d'actions ci-dessus le nombre d'actions à créer par la conversion des bons de souscription d'actions et des options de souscription d'actions décrits au paragraphe D.2.1.

C. Faits significatifs de l'exercice

C.1. Transfert du siège social

L'assemblée générale du 10 mai 2000 a ratifié le transfert du siège social à Rueil-Malmaison (92500) 128, rue Danton.

C.2. Réorganisation des sites

Conformément à la décision du Conseil d'administration du 21 décembre 1999 les établissements de Paris et Lille ont été fermés au cours du premier trimestre 2000 et les activités ont été transférées à Rueil-Malmaison.

Les conséquences de cette réorganisation ont été enregistrées en résultat exceptionnel.

D. Compléments d'informations relatifs au bilan

D.1. Bilan actif

D.1.1. Immobilisations incorporelles

Tableau de variation

K€	01.01.00	Augmentations	Diminutions	31.12.00
Valeurs brutes				
Brevets, Licences	125	6		131
Autres immobilisations incorporelles	614	294	129	779
Total	739	300	129	910
Amortissements				
Brevets, Licences	48	24		72
Autres immobilisations incorporelles	526	216	126	616
Total	574	240	126	688

Commentaires

D.1.1.1. Frais de recherche et développement

Aucun frais de recherche et de développement n'a été immobilisé au cours de l'exercice.

Les frais de recherche et développement engagés au cours de l'exercice et comptabilisés en charges sont évalués à 10 347 KEuros contre 5 327 KEuros pour l'exercice précédent.

Ces frais sont valorisés selon la méthode du coût complet, les charges indirectes et les charges de structure étant réparties au prorata du temps passé par les chercheurs en recherche.

Ils comprennent 3 852 KEuros de main d'œuvre, 1 321 KEuros de matières et fournitures et 5 174 KEuros de charges indirectes et de structure.

Les matières et fournitures, valorisées au prix de revient, sont celles consommées à l'occasion des travaux.

D.1.1.2. Brevets et licences

Il s'agit de licences non exclusives, avec des droits et royalties, portant principalement sur l'utilisation de récepteurs spécifiques et acquises auprès d'universités et de centres de recherche.

D.1.1.3. Autres immobilisations incorporelles

Il s'agit de logiciels de bureautique classiques et de logiciels de chimie combinatoire.

D.1.2. Immobilisations corporelles

K€	01.01.00	Augmentation	Diminution	31.12.00
Valeurs brutes				
Constructions et Agencements	2 921	69	1 042	1 948
<i>dont location financière</i>	1 677		1 677	
Matériel et Outillage	4 620	896	2	5 513
<i>dont location financière</i>	258	492	750	
Autres immobilisations corporelles	1 899	368	39	2 227
<i>dont location financière</i>	50		50	
Immobilisations en cours		139		139
Avances et acomptes	8	60	8	60
Total	9 447	1 532	1 091	9 887
Amortissements				
Constructions et Agencements	398	147	263	282
<i>dont location financière</i>	84	112	196	
Matériel et Outillage	1 820	902	2	2 720
<i>dont location financière</i>	189	125	314	
Autres immobilisations corporelles	792	443	19	1 216
<i>dont location financière</i>	27	9	36	
Total	3 010	1 492	284	4 218

Commentaires

Les acquisitions de l'exercice concernent principalement des matériels d'exploitation divers ainsi que des investissements en matériels informatique et en mobilier.

Les avances et acomptes versés concernent l'acquisition d'un robot.

Immobilisations par lieu géographique

K€	France		Etats-Unis		Total	
	01.01.00	31.12.00	01.01.00	31.12.00	01.01.00	31.12.00
Valeurs brutes						
Immobilisations incorporelles	680	840	60	70	739	910
Immobilisations corporelles	7 543	7 697	1 904	2 190	9 447	9 887
<i>dont location-financière</i>	1 985	2 477			1 985	2 477
Immobilisations financières	29	2	15	17	44	19
Total	8 251	8 539	1 979	2 277	10 230	10 816
Amortissements						
Immobilisations incorporelles	551	639	22	48	574	688
Immobilisations corporelles	2 472	3 236	538	982	3 010	4 218
<i>dont location financière</i>	300	546			300	546
Immobilisations financières						
Total	3 024	3 875	560	1 030	3 583	4 906

D.1.3. Immobilisations financières

Elles sont constituées par les dépôts et cautionnements versés.

D.1.4. Stocks et en-cours

Ventilation par nature et par lieu géographique (en milliers d'euros)

K€	01.01.00	31.12.00	Variations
Matières premières et fournitures	889	1 162	273
Produits en-cours	40		- 40
Produits finis	241	244	3

L'ensemble des stocks figurant au bilan est localisé en France.

- Les matières premières sont des produits chimiques et des monomères achetés.
- Les fournitures sont des consommables utilisés lors des tests.
- Les produits finis sont constitués de monomères fabriqués et de bibliothèques de molécules chimiques.

D.1.5. Créances

Echéances des créances (en milliers d'euros)

K€	Montant brut	- 1 an	1 à 5 ans	+ 5 ans
Immobilisations financières	19			19
Clients et comptes rattachés	4 718	4 590	127	
Impôts différés	168	32	7	129
Autres créances	3 559	872	2 686	
Charges constatées d'avance	144	144		
Total	8 607	5 639	2 820	148

Autres informations

Les créances libellées en devises de la société mère représentaient une contre-valeur en francs d'un montant de 2 439 KEuros.

La charge financière liée à la conversion au taux de clôture de ces créances s'élève à 229 KEuros.

Détail des impôts différés actif (en milliers d'euros)

Provision pour indemnités de départ à la retraite	107
Produits taxés d'avance	24
Retraitement des locations financières	27
Divers	10
Total	168

D.1.6. Valeurs mobilières de placements (en milliers d'euros)

Montant des valeurs mobilières de placement	6 073
Valeur à la date de clôture	6 078
Plus-value latente globale non comptabilisée en produits	5

La valeur brute des valeurs mobilières de placement est constituée par le coût d'achat hors frais accessoires.

Constituant une réserve de liquidité, la moins-value latente sur certaines valeurs mobilières de placement n'a pas fait l'objet d'une provision pour dépréciation lorsqu'elle est couverte par une plus-value latente sur d'autres titres.

Ce poste inclut un dépôt à terme en dollars d'un montant de 1 000 K\$ rémunéré à un taux de 7,5 % à échéance au 29 mai 2001 adossé à un contrat tunnel garantissant un taux du dollar compris entre 0,864 euro et 0,900 euro.

D.1.7. Produits à recevoir (en milliers d'euros)

Clients, factures à établir	1 423
Subventions d'exploitation	105
Autres	53
Total	1 581

Les subventions d'exploitation à recevoir correspondent à des aides à la création d'emplois (DATAR, ANVAR, CIE).

D.2. Bilan passif

D.2.1. Tableau de variation des capitaux propres - part du groupe (en milliers d'euros)

	31.12.00	31.12.99
Capitaux propres consolidés à l'ouverture	11 389	13 423
Variation de capital	85	2 802
Bons de souscription d'actions	50	
Options de souscription d'actions	35	
Résultat net - part du groupe	235	- 4 866
Variation des écarts de conversion	262	30
Autres variations	-1	0
Capitaux propres consolidés à la clôture	11 970	11 389

Le tableau ci-après récapitule les bons de souscription d'action et les options de souscription qui restent à convertir en actions.

Assemblée générale	Conseil d'administration	Nombre	Nombre d'actions à créer	Prix de souscription par action	Date limite d'exercice
Bons de souscription d'action					
07.10.96		12	216	16,667 F	06.10.01
31.01.97		39	2 808	16,667 F	30.01.02
Options de souscription d'actions					
31.01.97	31.01.97	172	12 384	16,667 F	30.01.02
31.01.97	02.07.97	70	5 040	16,667 F	01.07.02
31.01.97	08.10.97	500	36 000	16,667 F	07.10.02
26.06.98	07.09.98	43 300	43 300	262,447 F ⁽¹⁾ 276,260 F ⁽²⁾	06.09.05
26.06.98	21.01.99	2 000	2 000	23,543€ ⁽¹⁾ 24,782€ ⁽²⁾	20.01.06
26.06.98	07.07.99	17 990	17 990	15,185€ ⁽¹⁾ 15,985€ ⁽²⁾	06.07.06
26.06.98	24.09.99	320	320	15,789€	23.09.06
26.06.98	19.01.00	30 610	30 610	20,553€ ⁽¹⁾ 21,635€ ⁽²⁾	18.01.07
26.06.98	13.06.00	6 680	6 680	73,578€ ⁽¹⁾ 77,450€ ⁽²⁾	12.06.07
10.05.00	20.12.00	9 900	9 900	78,753€ ⁽¹⁾ 82,898€ ⁽²⁾	19.12.07
Nombre total d'actions restant à créer			167 248		

(1) pour les bénéficiaires résidant en France

(2) pour les bénéficiaires résidant aux Etats-Unis

D.2.2. Les provisions (en milliers d'euros)

K€	01.01.00	Augmentation	Diminution	31.12.00
Provisions pour risques	329	15	313	30
Provisions pour charges	629	111	326	414
Total	958	126	639	445

La provision pour risques correspond au risque de non-récupération de l'IFA.

La provision pour charges est relative à :

- . l'engagement de retraite des salariés de l'entreprise pour 303 KEuros
- . un litige avec un salarié pour 69 KEuros
- . l'enlèvement des déchets radioactifs pour 42 KEuros

Ces déchets qui ne présentent qu'un faible activité radioactive sont temporairement stockés dans un local homologué en attente d'enlèvement par un organisme spécialisé et ne présentent aucun danger pour l'environnement.

D.2.3. Etat des dettes (en milliers d'euros)

K€	Montant brut	- 1 an	+ 1 à 5 ans	+ 5 ans
Etablissement de crédit	3 773	849	1 841	1 083
<i>dont location financière</i>	<i>2007</i>	<i>224</i>	<i>700</i>	<i>1 083</i>
Dettes financières diverses	1 037	137	899	
Acomptes reçus sur commandes	646	646		
Fournisseurs et rattachés	1 639	1 639		
Dettes fiscales et sociales	1 652	1 652		
Dettes sur immobilisations	71	71		
Autres dettes	220	220		
Produits constatés d'avance	2 216	2 216		
Total	11 254	7 430	2 740	1 083

Les dettes auprès des établissements de crédit sont souscrites :

- . à un taux variable Pibor 3 mois +0,80 % avec un swap de taux fixe à 4,78 % pour les emprunts souscrits au cours de l'année 1998, arrivant à échéance au mois de novembre 2005 d'un montant de 1 089 KEuros ;
- . à taux fixe (5,40 % à 7,45 %) pour les autres emprunts.

Certaines de ces dettes bénéficient d'une garantie de la SOFARIS à hauteur de 174 KEuros

Le montant des dettes financières auprès des établissements de crédit garanties par des sûretés réelles s'élève à 4 076 KEuros
dont location financière : 2 007 KEuros

Les garanties données sont constituées de constructions, de matériels de laboratoire, de matériels informatiques, de mobilier ainsi que de nantissements sur les instruments de trésorerie.

- . Les dettes financières diverses sont une aide remboursable de l'ANVAR à l'innovation, concernant un programme défini.
- . Les dettes fournisseurs libellées en monnaie étrangère de la société mère représentent 268 KEuros.

La charge financière liée à la conversion au taux de clôture de ces dettes s'élève à 23 KEuros.

D.2.4. Charges à payer (en milliers d'euros)

Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	9
Fournisseurs	399
Dettes fiscales et sociales	990
Autres	169
Total	1 567

Les charges à payer aux fournisseurs comprennent essentiellement des factures non parvenues.

Les postes les plus importants des dettes fiscales et sociales sont les congés payés (688 KEuros).

E. Notes sur le compte de résultat

E.1. Chiffre d'affaires

E.1.1. Chiffre d'affaires par entité

K€	1999	2000	Variations	
			Valeurs	%
Cerep SA	10 396	16 912	6 517	62,69 %
Cerep, Inc.	367	1 372	1 005	274,06 %
Total	10 762	18 284	7 522	69,89%

E.1.2. Chiffre d'affaires par pays

K€	1999		2000		Variations	
	Valeurs	%	Valeurs	%	Valeurs	%
France	4 369	40,59 %	4 290	23,46%	-79	-1,80%
Europe	2 586	24,03 %	3 225	17,64 %	638	24,67 %
Amérique du Nord	2 899	26,94 %	9 820	53,71 %	6 921	238,72 %
Asie	908	8,44 %	722	3,95 %	- 186	- 20,50 %
Autres			228	1,25 %	228	
Total	10 762	100,00 %	18 284	100,00 %	7 522	69,89 %

E.1.3. Chiffre d'affaires par activité

K€	1999		2000		Variations	
	Valeurs	%	Valeurs	%	Valeurs	%
Services	7 427	69,01%	11 040	60,38 %	3 613	48,64%
Recherche	3 335	30,99 %	7 245	39,62 %	3 909	117,20 %
Total	10 762	100,00 %	18 284	100,00 %	7 522	69,89 %

Les services sont constitués de prestations à très haute valeur ajoutée destinées à l'industrie pharmaceutique, aux différentes étapes du processus de découverte de nouveaux médicaments.

La recherche est composée :

- . de prestations dans le cadre de collaborations stratégiques ;
- . du développement d'une base de données relationnelle établie à partir de composés de référence dans le but de déterminer les propriétés pharmacologiques et physico-chimiques des médicaments de demain.

E.2. Subventions

Les subventions inscrites au compte de résultat sont liées à certains recrutements (CIE, ANVAR, DATAR).

E.3. Charges d'exploitation

L'augmentation des charges d'exploitation (+18 %) provient essentiellement des charges de personnel (+ 37 %) traduisant les importants efforts commerciaux et le développement de la recherche.

E.4. Effectif

L'effectif moyen de l'exercice est de 194 salariés.

Personnel salarié au 31.12.00	France	Etats-Unis	Total 2000	Total 1999
Cadres	68	17	85	69
Techniciens	78	6	84	72
Employés	42	1	43	42
Total	188	24	212	183

E.5. Rémunération des dirigeants

La somme n'est pas mentionnée car elle ferait état de salaires individualisés.

E.6. Résultat exceptionnel

K€	2000	1999
Produits de cession d'actif	561	58
Reprise sur provisions exceptionnelles	397	4
Total des produits exceptionnels	958	62
Charges liées au transfert des sites	143	58
Perte sur report d'impôt	5	5
Valeur nette comptable des actifs cédés ou sortis	803	504
Dotations aux provisions pour charges exceptionnelles	0	244
Dotations aux provisions pour risques exceptionnels	15	267
Total des charges exceptionnelles	966	1 078
Résultat exceptionnel	- 8	- 1 015

E.7. Preuve d'impôt

Résultat net de l'ensemble consolidé		235
Produit d'impôt courant	1 098	
Produit d'impôt différé	45	
Produit d'impôt total		1 143
Résultat comptable avant impôt		- 908
Taux d'impôt de la société mère		0
Produit d'impôt théorique		333
Crédit d'impôt recherche		1 105
Impôt forfaitaire		- 8
Utilisation des déficits fiscaux de la mère		357
Ecart de taux de la société mère		- 6
Différences permanentes		- 154
Déficit de la filiale		- 450
Ecart de taux de la filiale		- 35
Produit d'impôt effectif		1 143

Aucun actif d'impôt différé sur les déficits reportables et les amortissements réputés différés n'a été comptabilisé.

Les déficits fiscaux reportables expirent en 2004 pour ceux réalisés en France (1 975 KEuros) et commencent à expirer en 2012 pour ceux réalisés aux Etats-Unis (3 976 KEuros).

Les amortissements réputés différés indéfiniment reportables, de la société mère s'élèvent à 3 055 KEuros au 31 décembre 2000.

F. Autres informations

F.1. Instruments de couverture

Un contrat "tunnel" permettant de limiter la variation du dollar a été souscrit pour couvrir un dépôt à terme d'un montant de 1 million de dollars du 9 novembre 2000 au 9 mai 2001.

Ce contrat permet de vendre le dollar à un taux maximum de 0,864 euro et à un taux minimum de 0,900 euro.

F.2. Contributions au résultat consolidé

K€	Cerep SA	Cerep, Inc.	Total
Résultats nets sociaux de l'exercice	144	- 1 322	- 1 178
Retraitements et éliminations			
Locations financières net d'impôt différé	- 28		- 28
Ecart de conversion actif et passif	- 377		- 377
Provisions risque de change	276		276
Impôts différés	24		24
Cession internes d'actifs	- 5	- 7	- 12
Provisions pour dépréciation	1 530		1 530
Résultat du groupe	1 565	- 1 330	235

Renseignements complémentaires aux annexes aux comptes consolidés

Le poste "Autres créances" mentionné à l'actif du bilan correspond pour l'essentiel au crédit d'impôt (principalement le crédit d'impôt recherche) pour 2 421 KEuros, à la TVA à décaisser pour 444 KEuros et à des cessions d'immobilisations dans le cadre de la convention de résiliation du bail des locaux occupés par Cerep sur son site lillois pour un montant de 531 KEuros.

Le poste "Autres achats et charges externes" figurant dans le compte de résultat correspond pour l'essentiel aux charges locatives, aux honoraires, aux frais de voyages, aux frais de maintenance et de fluides (électricité etc...) supportés par la Société.

Renseignements complémentaires relatifs à l'activité et au chiffre d'affaires consolidé de la Société

Evolution du chiffre d'affaires au cours des deux derniers exercices

K€	1999	2000	Variation
Services	7 427	11 040	48,64 %
Recherche	3 335	7 245	117,20 %
Total	10 762	18 284	69,89 %
Dont contributions nettes après éliminations intercompagnies			
. Cerep SA	10 396	16 912	62,69 %
. Cerep, Inc.	367	1 372	274,06 %

Commentaires

Est comptabilisé en recherche le chiffre d'affaires généré par les accords de collaborations stratégiques ainsi que les droits de souscription à la base de données BioPrint™. Les premiers droits de souscription ont été perçus en 1999.

Le chiffre d'affaires provenant des autres activités sont comptabilisé en services. Sont notamment comptabilisés en services les prestations de recherche effectuées par la Société pour le compte de tiers dans le domaine du profilage et du criblage *in vivo* et *in vitro* et les ventes de chimiothèques (production vendue de biens).

En fin d'exercice, est comptabilisé à l'avancement le chiffre d'affaires correspondant aux travaux d'activités de services effectués par la Société pour le compte de clients et pour lesquels Cerep peut fournir les résultats finaux des tests qu'elle a effectivement réalisés. Au 31 décembre 2000, le chiffre d'affaires valorisé à l'avancement représente environ 450 KEuros.

L'accord de collaboration stratégique conclu en octobre 1999 avec Bristol-Myers Squibb prévoit un versement annuel pendant toute la durée des contrats (un contrat de drug discovery et un contrat de souscription à BioPrint™) qui a été comptabilisé *pro rata temporis* en 1999 contre 12 mois en 2000, ce qui explique largement la croissance du chiffre d'affaires des collaborations stratégiques en 2000 par rapport à l'exercice précédent.

Le chiffre d'affaires réalisé par Cerep, Inc., essentiellement en services, a très significativement augmenté en 2000. Cerep, Inc., qui a démarré ses activités commerciales en 1999, a bénéficié en 2000 de la même manière que Cerep SA du renforcement des équipes commerciales aux Etats-Unis. Une partie du chiffre d'affaires de Cerep, Inc. relatif à des prestations réalisées pour le compte de la société mère s'élimine en consolidation.

En ce qui concerne l'évolution géographique du chiffre d'affaires, la part du chiffre d'affaires réalisé en Amérique du Nord a fortement augmenté en 2000 et représente plus de 50 % du chiffre d'affaires pour l'exercice 2000. Cette augmentation est due à l'accord conclu fin 1999 avec Bristol-Myers Squibb, à la montée en puissance de la filiale et à l'augmentation du nombre de clients grâce aux efforts commerciaux soutenus sur ce territoire.

Clients et partenaires

Les premier et deuxième plus importants partenaires commerciaux de la Société (toutes activités confondues) représentent chacun plus de 10 % du chiffre d'affaires réalisé en 2000 par Cerep. Cette part relative devrait diminuer en 2001 avec la croissance globale du chiffre d'affaires (la Société enregistre une croissance de chiffre d'affaires de 57% au premier trimestre 2001).

Outre que les principaux accords de collaboration de la Société sont pluriannuels, la récurrence du chiffre d'affaires est confortée par le nombre significatif de clients et partenaires de la Société (160 en 2000 contre 130 en 1999).

Les délais de paiement varient entre 30 et 90 jours. La Société n'a constaté aucun impayé en 2000.

Rapport des Commissaires aux comptes - comptes consolidés

Exercice clos le 31 décembre 2000

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous avons procédé au contrôle des comptes consolidés de la Société Cerep relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2000, établis en francs, conformément aux règles et principes comptables applicables en France, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

Nous avons effectué notre audit selon les normes professionnelles applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à examiner, par sondages, les éléments probants justifiant les données contenues dans ces comptes. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis et les estimations significatives retenues pour l'arrêté des comptes et à apprécier leur présentation d'ensemble. Nous estimons que nos contrôles fournissent une base raisonnable à l'opinion exprimée ci-après.

Nous certifions que les comptes consolidés, établis conformément aux règles et principes comptables applicables en France, sont réguliers et sincères et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière, ainsi que du résultat de l'ensemble constitué par les entreprises comprises dans la consolidation.

Par ailleurs, nous avons également procédé à la vérification des informations relatives au groupe, données dans le rapport de gestion.

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

Le 4 avril 2001

Les Commissaires aux Comptes

GROUPE Y Audit et Conseil
Membre de la Compagnie Régionale de Poitiers

Michel Aimé

ERNST & YOUNG Audit
Membre de la Compagnie Régionale de Paris

Claude Hazard

5.1. Conseil d'administration

Membres*

Président

Thierry Jean est Président directeur général depuis 1989 ; 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 2004.

Autres membres du Conseil d'administration

Éric Belot est administrateur depuis 1999 ; 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 2004. Eric Belot est également Président du conseil d'administration de High Tech Consult (conseil en finance et en stratégie), Président de BGA Pharma SAS (laboratoire pharmaceutique) et membre du conseil de surveillance des Laboratoires Entéris SA (laboratoire pharmaceutique).

Jean-Paul Boulan est administrateur depuis 1989 ; 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 2004. Jean-Paul Boulan est également Président du conseil de surveillance de Digiplug (ser-

vice de téléphonie mobile), membre du directoire de Cellpep (société de développement de médicaments à base de peptides), administrateur de Jouan (matériels de laboratoires) et de ABC (société de conseil informatique).

Georges Hibon est administrateur depuis 2000 ; 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 2005. Georges Hibon est également administrateur de Protein Sciences (biotechnologies - Etats-Unis) et de Apton (biotechnologies - Etats-Unis).

L'Institut Pasteur de Lille, représenté par André Capron, est administrateur depuis 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 2001. L'Institut Pasteur est également administrateur de ISTAC (laboratoire de recherche) et de Cellial Technologies (laboratoire de recherche).

Pierre Simon est administrateur depuis 1997 ; 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 2002, est également administrateur de Sanofi-Synthélabo (société pharmaceutique).

** A la connaissance de la Société, les administrateurs ne sont membres d'aucun autre Conseil d'administration, comité de direction et/ou de surveillance d'une société française ou étrangère que ceux indiqués au présent paragraphe.*

5.2. Comités

5.2.1. Comité stratégique

Thierry Jean, docteur en biochimie

Président directeur général

Thierry Jean est Président directeur général de Cerep, qu'il a fondée en 1989. Auparavant, il était chercheur au CNRS. Docteur en biochimie, diplômé de l'Université de Paris en 1983, Thierry Jean a accompli une spécialité de trois ans d'études post-doctorales au National Cancer Institute de Bethesda, Maryland (Etats-Unis).

Mark S. Crawford, docteur en biochimie

Executive Vice-President Business Development, Président de Cerep, Inc.

Mark Crawford a été nommé Président de Cerep, Inc. en 1998, après avoir occupé les fonctions de Directeur général depuis 1997. Avant de rejoindre Cerep, il a été Vice-Président de Lasure & Crawford Inc. et Directeur drug discovery au sein de Panlabs. Titulaire d'un doctorat de l'Université de l'Iowa, il a entrepris des études post-doctorales à l'Université du Colorado et à l'Université de l'Etat de Washington (Etats-Unis).

John Dwyer

Directeur financier

John Dwyer, expert comptable, possède une longue expérience internationale de la gestion financière acquise en 20 ans de carrière aux Etats-Unis et en France. Avant de rejoind-

re Cerep, il était Directeur de l'administration, de l'organisation et des finances chez Limagrain. Il a également occupé des fonctions au Conseil d'administration de Gene Shears, une société de biotechnologie australienne.

Frédéric Revah, docteur en pharmacologie moléculaire

Directeur Scientifique Drug Discovery

Frédéric Revah est chargé du développement des programmes de découverte et développement de médicaments. Avant de rejoindre Cerep, il a occupé différents postes au sein du groupe Aventis, dont les plus récents en qualité de responsable R&D à Vitry, Directeur des départements de Thérapie génique/Système nerveux central et de neurochimie. Frédéric Revah a complété sa formation d'ingénieur de l'École polytechnique par un doctorat de pharmacologie moléculaire à l'Institut Pasteur.

Michael Entzeroth, docteur en biochimie

Vice-President Technology Development

Michael Entzeroth a plus de 15 ans d'expérience de la recherche développement dans l'industrie pharmaceutique. Auparavant, il dirigeait le groupe international de coordination du criblage de Boehringer Ingelheim et était chargé du développement, de la mise en place et de l'intégration des nouvelles technologies de découverte de médicaments. Il est titulaire d'un doctorat en biochimie de l'Université de Cologne, Allemagne.

5.2.2. Comité de rémunérations

Éric Belot

Jean-Paul Boulan

5.3. Rémunération des dirigeants

Le montant total des rémunérations brutes versées par Cerep SA et Cerep, Inc. aux membres du Comité Stratégique s'élève à 751 089 euros en 2000.

Les membres du Comité Stratégique sont bénéficiaires d'op-

tions de souscription d'actions tel qu'indiqué au paragraphe 2.2.3. Capital potentiel du présent document de référence. Il a été versé 37 350 euros aux administrateurs en 2000 au titre des jetons de présence.

Projet de résolutions de l'assemblée générale ordinaire appelée à se tenir le 5 juin 2001

Première résolution

L'assemblée générale, après avoir entendu la lecture des rapports du Conseil d'administration et des commissaires aux comptes, approuve les comptes annuels arrêtés à la date du 31 décembre 2000 comportant le bilan, le compte de résultat et l'annexe ainsi que les opérations traduites dans ces comptes ou résumées dans ces rapports.

L'Assemblée générale prend acte que les dépenses visées par les articles 39.4 et 223 quater du Code général des impôts, non admises en charges déductibles pour la détermination de l'impôt sur les sociétés, s'élèvent pour l'exercice 2000 à 42 616 francs.

En conséquence, elle donne aux administrateurs quitus entier et sans réserve de l'exécution de leur mandat pour ledit exercice.

Deuxième résolution

L'assemblée générale décide d'affecter en totalité le bénéfice de l'exercice d'un montant de 946 189 francs de la façon suivante :

Origine

Report à nouveau antérieur	- 50 802 600 francs
Résultat de l'exercice	946 189 francs

Affectation

Report à nouveau	- 49 856 411 francs
------------------	---------------------

L'Assemblée générale prend acte qu'il n'a pas été distribué de dividendes au titre des trois derniers exercices.

Troisième résolution

L'Assemblée générale, connaissance prise du rapport spécial des commissaires aux comptes sur les opérations visées à l'article L. 225-38 du Code de commerce, approuve les conclusions dudit rapport et la convention de résiliation qui y est mentionnée conclue entre la Société et l'Institut Pasteur de Lille, portant sur la résiliation du bail commercial des locaux occupés par Cerep à Lille, et la reprise par l'Institut Pasteur

de Lille du matériel et des aménagements laissés dans ces locaux par Cerep. La convention met également fin à divers contrats de prestations (entretien et gardiennage des locaux, entreposage et élimination des déchets radioactifs et des déchets liquides chimiques de Cerep) et au contrat de collaboration avec le Laboratoire de Résonance Magnétique Nucléaire conclu au cours de l'exercice 1997.

Quatrième résolution

L'Assemblée générale, connaissance prise du rapport spécial des commissaires aux comptes sur les opérations visées à l'article L. 225-38 du Code de commerce, approuve les conclusions dudit rapport et la convention de prêt qui y est mentionnée conclue entre la Société et sa filiale Cerep, Inc.

Cinquième résolution

L'Assemblée générale, connaissance prise du rapport spécial des commissaires aux comptes sur les opérations visées à l'article L. 225-38 du Code de commerce, approuve les conclusions dudit rapport et les conditions d'exécution des conventions conclues au cours des exercices précédents qui y sont exposées.

Sixième résolution

L'Assemblée générale fixe à 500 000 francs le montant global et maximum des jetons de présence qui seront alloués au conseil d'administration au titre de l'exercice 2001 et donne tout pouvoir au Conseil d'administration aux fins d'allouer en tout ou partie et selon les modalités qu'il fixera les jetons de présence.

Septième résolution

L'Assemblée générale donne tous pouvoirs au porteur d'une copie ou d'un extrait certifié conforme du présent procès verbal à l'effet d'accomplir toutes formalités afférentes aux résolutions ci-dessus adoptées.

Calendrier indicatif des dates de publication des informations financières semestrielles et annuelles

Etats financiers consolidés intérimaire au 30 juin 2001 : 25 septembre 2001

Comptes consolidés de l'exercice clos au 31 décembre 2001 : 10 avril 2002



128 rue Danton - 92500 Rueil-Malmaison - France
tél. +33 (0)1 55 94 84 00 - fax +33(0)1 55 94 84 10