



document de référence 2001

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	9
2.3.	Engagement de l'actionnaire dirigeant	13
2.4.	Le marché du titre Cerep	13
2.5.	Autres renseignements	14
Chapitre 3	Activités	15
3.1.	Résumé de l'activité	15
3.2.	L'industrie pharmaceutique	16
3.3.	L'apport de Cerep	18
3.4.	Construire la plate-forme technologique	18
3.5.	Construire l'information : BioPrint™	22
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	26
3.9.	Concurrence	26
3.10.	Fabrication et marketing	27
3.11.	Locaux	27
3.12.	Ressources humaines et politique sociale	27
3.13.	Principaux facteurs de risques	29
3.14.	Evolution récente	32
3.15.	Perspectives d'avenir	33
3.16.	Chiffre d'affaires et résultat d'exploitation du premier trimestre 2002	33
Chapitre 4	Situation financière et résultats	35
4.1.	Commentaires des dirigeants sur la situation financière et les résultats de la Société	35
4.2.	Etats financiers	41
Chapitre 5	Organes d'administration, de direction et gouvernement d'entreprise	79
5.1.	Conseil d'administration	79
5.2.	Comités	79
5.3.	Rémunération et intérêts des dirigeants	80
5.4.	Dix personnes les mieux rémunérées	81
5.5.	Options de souscription d'actions	81
5.6.	Opérations conclues avec les mandataires sociaux et conventions réglementées	81
5.7.	Projet des résolutions soumises à l'assemblée générale mixte du 5 juin 2002	81
5.8.	Calendrier indicatif des dates de publications des informations financières	86
Annexe au 31 décembre 2001 - Comptes consolidés		47
A.	Périmètre de consolidation	47
B.	Principes et méthodes de consolidation	47
C.	Faits significatifs de l'exercice	49
D.	Analyse des principaux postes du bilan	49
E.	Analyse des principaux postes du compte de résultat	54
F.	Engagements hors bilan	57
G.	Autres informations	57
Annexe au 31 décembre 2001 - Comptes sociaux		65
A.	Règles et méthodes comptables	65
B.	Faits significatifs de l'exercice	66
C.	Analyse des principaux postes du bilan	67
D.	Analyse des principaux postes du compte de résultat	72
E.	Autres informations	74



Le présent document de référence a été déposé auprès de la Commission des opérations de bourse le 29 mai 2002, conformément au règlement n°95-01. Il pourra être utilisé à l'appui d'une opération financière s'il est complété par une note d'opération visée par la Commission des opérations de bourse.

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

Ernst & Young Audit
7-9 Allées Haussmann
33000 Bordeaux

représenté par Michel Aimé

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 Ernst & Young
Faubourg de L'Arche
92037 Paris La Défense cedex

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. Avis des commissaires aux comptes sur le document de référence

En notre qualité de commissaires aux comptes de la société Cerep S.A. 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 de Monsieur Thierry Jean, 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, 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. S'agissant de données prévisionnelles relatives au chiffre d'affaires résultant d'un processus d'élaboration structuré, cette lecture a pris en compte les hypothèses retenues par les dirigeants et leur traduction chiffrée.

Les comptes annuels et les comptes consolidés pour les exercices clos les 31 décembre 2001 et 31 décembre 2000 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.

Le 27 mai 2002

Les Commissaires aux comptes

Groupe Y Audit et Conseil
Michel Aimé

Ersnt & 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

L'assemblée générale du 13 juillet 2001 a autorisé un programme de rachat d'actions qui permet au conseil d'administration avec faculté de délégation au Président d'acheter un nombre d'actions représentant jusqu'à 10% du capital de la Société pour un prix maximum d'achat de 43,6¹ euros (hors frais) et à 15,79¹ euros (hors frais) le prix minimum de vente desdites actions, sous réserve des ajustements qui seraient réalisés dans l'hypothèse d'une division de la valeur nominale de l'action ou d'un regroupement d'actions et à 2 000 000 euros le montant maximal des fonds destinés à la réalisation de ce programme d'achat d'actions.

Ce programme de rachat d'actions a fait l'objet d'une note d'information visée par la Commission des opérations de bourse sous le numéro 01-885 en date du 27 juin 2001.

Les objectifs du programme de rachat d'actions sont par ordre de priorité :

- . la remise d'actions à titre de paiement ou d'échange (notamment dans le cadre d'opérations de croissance externe),
- . la régularisation du cours de bourse de la Société par intervention systématique en contre-tendance sur le marché,
- . la remise de titres lors de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant droit, par remboursement, conversion, échange, présentation d'un bon ou de toute autre manière, à l'attribution d'actions Cerep,
- . l'attribution aux salariés et aux dirigeants, au titre de la participation aux fruits de l'expansion de l'entreprise, du régime des options d'achats d'actions ou par le biais d'un plan d'épargne entreprise,
- . l'achat et la vente en fonction des situations de marché,
- . l'annulation des actions sous réserve, dans ce dernier cas, du vote par l'assemblée générale extraordinaire d'une résolution spécifique.

La présente autorisation a été donnée pour une durée expirant à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2001. Elle peut être utilisée y compris en période d'offre publique d'achat et/ou d'échange dans la limite que pourrait permettre la réglementation boursière.

¹ après division du nominal de l'action décidée par l'assemblée générale extraordinaire du 13 juillet 2001

Etat du programme de rachat d'actions au 30 avril 2002

Dans le cadre du contrat de liquidité conclu avec Oddo & Cie et Oddo Pinatton Corporate aux termes duquel Oddo Pinatton Corporate a reçu mandat pour intervenir sur le Marché en vue de favoriser la liquidité des transactions et la régularité des cotations des actions Cerep, la Société a procédé en 2001 au rachat de 10 690 actions au cours moyen de 17,88 euros et vendu 10 328 actions au cours moyen de 16,88 euros. 226 actions propres sont inscrites au nom de la société au 30 avril 2002.

Il est proposé à l'assemblée générale appelée à se tenir le 5 juin 2002 de se prononcer sur un nouveau programme de rachat d'actions.

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 31 mars 2002, le capital social s'élève à 3 562 977 euros divisé en 11 876 590 actions de 0,3 euro de nominal, entièrement libéré.

Opérations sur le capital au cours de l'exercice 2001

Suivant délibération du conseil d'administration réuni le 17 juillet 2001, agissant sur délégation de l'assemblée générale mixte du 13 juillet 2001, il a été décidé de diviser le nominal de l'action par 5.

Cette décision a pris effet le 27 juillet 2001, date à laquelle la division a été effectuée d'office à Euroclear France par la multiplication par 5 des soldes d'actions figurant aux comptes individuels pour les actionnaires détenant leurs titres sous la forme nominative pure et ce, à l'issue de la journée boursière du Nouveau Marché d'Euronext Paris du 27 juillet 2001.

Le conseil d'administration réuni le 27 septembre 2001, agissant sur délégation de l'assemblée générale extraordinaire du 20 septembre 2001, a décidé une augmentation de capital d'un montant nominal de 296 400 euros, réservée à certains investisseurs, portant le capital social de la somme de 3 236 155,5 euros à la somme de 3 532 555,5 euros par émission de 988 000 actions nouvelles de 0,3 euro de valeur nominale. Le prix de souscription des actions nouvelles émises étaient de 11,82 euros par action, soit une valeur nominale de 0,3 euro et une prime d'émission de 11,52 euros par action. Cette augmentation de capital a été finalisée en octobre 2001.

2.2.2. Évolution du capital au cours des 3 derniers exercices

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

suite du tableau page 10

Date	Opération	Nbre de titres émis	Augmentation de capital	Prime d'émission	Montant successif du capital	Nbre d'actions cumulé	Valeur nominale
03.11.99 (CA)	Augmentation de capital réservée à Bristol-Myers Squibb (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 €
01.06.01 (CA)	Exercice de BSA (AGE 31.01.97)	936	1 404 €	1 925 €	3 214 347 €	2 142 898	1,5 €
13.07.01 (AGE)	Division du nominal (div. par 5)	10 714 490	–	–	3 214 347 €	10 714 490	0,3 €
24.09.01 (CA)	Exercice de BSA (AGE 07.10.96)	1080	324 €	224,82 €	3 214 671 €	10 715 570	0,3 €
24.09.01 (CA)	Levée d'options de souscription d'actions (AGE 31.01.97)	62 640	18 792 €	13 039,35 €	3 233 463 €	10 778 210	0,3 €
24.09.01 (CA)	Levée d'options de souscription d'actions (AGE 26.06.98)	8 975	2 692,5 €	29 531,62 €	3 236 155,5 €	10 787 185	0,3 €
27.09.01 (CA)	Augmentation de capital	988 000	296 400 €	11 381 760 €	3 532 555,5 €	11 775 185	0,3 €
14.03.02 (CA)	Levée d'options de souscription d'actions (AGE 31.01.97)	93 600	47 564,09 €	19 484,09 €	3 560 635,5 €	11 868 785	0,3 €
14.03.02 (CA)	Levée d'options de souscription d'actions (AGE 26.06.98)	4 925	15 387 €	13 909 €	3 562 113 €	11 873 710	0,3 €
14.03.02 (CA)	Exercice de BSA (AGE 31.01.97)	2 880	1 463,51€	599,51 €	3 562 977 €	11 876 590	0,3 €

A la date du présent document de référence et depuis le 31 mars 2002, 6 665 actions nouvelles ont été créées par levée d'options de souscription d'actions portant le capital social à la somme de 3 564 976,50 euros, divisé en 11 883 255 actions.

2.2.3. Répartition du capital social et des droits de vote au 31 mars 2002

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 : Institut Pasteur de Lille : 8,32 % des actions (988 011) et des droits de vote
- Participations excédant le vingtième du capital ou des droits de vote : Thierry Jean : 7,11 % des actions (844 733) et des droits de vote

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

Actionnaires au 20 mai 2002	Nombre d'actions	%
Institut Pasteur de Lille	988 011	8,32%
Thierry Jean	844 733	7,11%
Fidelity Investments ¹	604 741	5,09%
<i>Sous-total</i>	<i>2 437 485</i>	<i>20,52%</i>
Autres/Public	9 439 105	79,48%
Total	11 876 590	100,00%

¹ actions détenues directement ou indirectement.

Franchissements de seuil

Fidelity Investments, représentant FMR Corp., société anonyme américaine, Fidelity International Limited (FIL), société anonyme des Bermudes et la famille Johnson, a déclaré avoir franchi en baisse le 3 octobre 2001, le seuil de 5 % du capital et des droits de vote de la Société. Sa participation dans le capital de Cerep s'élevait à cette date à 4,99 % du capital et des droits de vote.

Fidelity Investments a déclaré avoir franchi à la hausse le 20 mai 2002 le seuil de 5% du capital et des droits de vote, par voie d'achats en bourse. A cette date, sa participation dans le capital de Cerep s'élève à 5,09%.

2.2.4. Évolutions de la répartition du capital social au cours des trois derniers exercices

Le tableau ci-dessous indique l'évolution de la répartition du capital social de la société aux 31 décembre 2001, 2000 et 1999.

Actionnaires	31.12.01 % du capital	31.12.00 % du capital	31.12.99 % du capital
Institut Pasteur de Lille	8,57 %	9,90 %	19,93 %
Thierry Jean	7,15 %	8,14 %	9,33 %
Bristol-Myers Squibb	-	-	9,06 %
L'Opportune Finance	-	-	5,47 %
Capital détenu par le public (y compris les salariés de Cerep)	84,28 %	81,96 %	59,22 %
Total	100 %	100 %	100 %

A la connaissance de la Société, le nombre d'actionnaires de Cerep s'élève à environ 10 400 au 18 avril 2002.

2.2.5. Capital potentiel

2.2.5.1. 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.
- L'assemblée générale du 20 septembre 2001 a donné tous pouvoirs au conseil d'administration à l'effet de procéder à l'émission de toutes valeurs mobilières réservée aux adhérents à un Plan d'Épargne Entreprise ou à un Plan Partenarial d'Épargne Salariale Volontaire de la Société et des entreprises françaises ou étrangères du groupe, à concurrence d'un montant nominal annuel équivalent à 20 000 actions nouvelles de la Société de 0,3 euro de nominal. Cette autorisation est valable trois ans à compter de l'assemblée du 20 septembre 2001.

2.2.5.2. Bons de souscription d'actions

A ce jour, il n'existe plus de bons de souscription d'actions en circulation.

Les bons de souscription d'actions émis le 31 janvier 1997 sont venus à échéance le 31 janvier 2002.

2.2.5.3. Options de souscription d'actions

Au 31 décembre 2001, il existe trois plans d'options de souscription d'actions qui ont été mis en place respectivement par les assemblées des 31 janvier 1997, 26 juin 1998 et 10 mai 2000 au profit de certains cadres dirigeants et salariés de l'entreprise et de sa filiale.

• Plan d'options 1997

L'assemblée générale du 31 janvier 1997 a autorisé l'attribution de 1 000 options de souscription d'actions donnant droit à la souscription de 360 000 actions nouvelles. Ces options ont été 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 2001, 102 240 actions ont été souscrites au titre du plan d'options 1997.

Plan d'options 1998

L'assemblée générale du 26 juin 1998 a autorisé l'attribution de 100 900 options de souscription d'actions donnant droit à la souscription de 504 500 actions nouvelles. Ces options ont été 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. Au cours de l'exercice écoulé, 12 925 actions ont été souscrites au titre de ce plan d'options.

Plan d'options 2000

L'assemblée générale du 10 mai 2000 a autorisé l'attribution de 100 000 options de souscription d'actions donnant droit à la souscription de 500 000 actions nouvelles. 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, le 7 décembre 2001, 80 530 options à 197 salariés.

Les tableaux suivants résument certaines informations concernant les options de souscription au 31 mars 2002.

Plan d'options 1997

Date de l'assemblée	31 janvier 1997		
Nombre d'options autorisées	1000		
Date du conseil d'administration	31.01.97	02.07.97	08.10.97
Nombre d'options attribuées	320	160	520
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	115 200	57 600	187 200
Dont : nombre d'actions pouvant être souscrites par les dirigeants ¹	0	36 000	108 000
Point de départ d'exercice des options ²	31.01.99	02.07.99	08.10.99
Date d'expiration ³	30.01.02	01.07.02	07.10.02
Prix de souscription par action	2,54 € ⁴	2,54 € ⁴	2,54 € ⁴
Nombre d'actions souscrites au 31.03.02	115 200	57 600	81 360
Solde d'actions à souscrire	0	0	105 840

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 pour 5 actions

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'options attribuées	43 300	2 000	17 990	320	30 610	6 680
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	216 500	10 000	89 950	1 600	153 050	33 400
Dont : nombre d'actions pouvant être souscrites par les dirigeants ¹	72 750	7 500	37 275	0	70 000	26 200
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	40,02 € ⁴ 42,15 € ⁵	23,543 € ⁴ 24,782 € ⁵	15,185 € ⁴ 15,985 € ⁵	15,789 € ⁴	20,553 € ⁴ 21,635 € ⁵	73,578 € ⁴ 77,450 € ⁵
Nbre d'actions souscrites au 31.03.02	1 000	0	13 325	0	800	0
Solde d'actions à souscrire	215 500	10 000	76 625	1 600	152 250	33 400

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 pour 5 actions

⁵ Bénéficiaires américains pour 5 actions

Plan d'options 2000

Date de l'assemblée		10 mai 2000
Nombre d'options autorisées		100 000
Date du conseil d'administration	20.12.00	07.12.01
Nombre d'options attribuées	9 900	80 530
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	49 500	402 650
<i>Dont : nombre d'actions pouvant être souscrites par les dirigeants ¹</i>	<i>0</i>	<i>103 700</i>
Point de départ d'exercice des options ²	20.12.02	07.12.03
Date d'expiration ³	19.12.07	06.12.08
Prix de souscription par action	78,753 € ⁴ 82,898 € ⁵	16,731 € ⁶ 17,612 € ⁷
Nombre d'actions souscrites au 31.03.2002	0	0
Solde d'actions à souscrire	49 500	402 650
Nombre d'options restant à attribuer	90 100	9 570

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 pour 5 actions

⁵ Bénéficiaires américains pour 5 actions

⁶ Bénéficiaires français pour 1 action

⁷ Bénéficiaires américains pour 1 action

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

Actionnaires au 31 mars 2002	Nombre d'actions	% du capital et des droits de vote
Institut Pasteur de Lille	988 011	7,64 %
Thierry Jean	844 733	6,53 %
Détenteurs d'options de souscriptions d'actions	1 047 365	8,10 %
Autres/Public	10 050 111	77,73 %
Total	12 930 220	100,00 %

A titre indicatif, si la totalité des 1 047 365 actions susceptibles d'être créées par levée d'options de souscription d'actions étaient émises, un actionnaire qui détenait 1% du capital au 31 mars 2002, détiendrait après cette émission potentielle de 1 047 365 actions, environ 0,92% du capital et des droits de vote.

2.2.6. 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'échanges et cours de bourse (en euros)

voir tableau page suivante

Mois	Nombre d'actions échangés	Cours de bourse le plus haut	Cours de bourse le plus bas	Cours moyen (dernier)
Février 1999	15 020	5	3,62	4,24
Mars	93 895	3,80	2,25	2,94
Avril	421 055	2,30	1,40	1,73
Mai	713 920	2,79	1,50	2,19
Juin	468 400	3,40	2,20	3,02
Juillet	462 575	4	2,91	3,52
Août	224 030	3,80	3,40	3,6
Septembre	194 320	3,60	2,50	3,20
Octobre	1 269 435	3,35	2,80	3,06
Novembre	543 825	3,10	2,40	2,92
Décembre	1 641 085	4,60	2,90	3,44
Janvier 2000	1 150 260	5,60	3,40	4,72
Février	2 613 405	17	5,14	12,59
Mars	2 574 995	22,60	13,50	18,21
Avril	783 210	18,20	9	13,55
Mai	501 890	17,20	13,20	14,99
Juin	197 215	17,20	13,80	14,9
Juillet	254 530	14,90	13	14,42
Août	975 090	20,16	12,24	14,01
Septembre	807 460	19,70	16,40	17,92
Octobre	641 375	19,30	15,28	17,72
Novembre	728 260	20,80	15,10	17,96
Décembre	626 000	20,40	15	16,88
Janvier 2001	437 605	19,40	13,76	17,63
Février	944 780	22,40	18,23	20,69
Mars	583 025	21	15,80	19,13
Avril	393 640	20,38	15,46	17,97
Mai	497 235	20,78	18,22	19,88
Juin	761 035	20,80	16,24	18,93
Juillet	344 478	19,40	16,80	17,9
Août	238 514	19,30	16,10	18,05
Septembre	461 142	16,65	8,50	12,68
Octobre	521 193	18,65	11,50	14,77
Novembre	544 131	19,09	16,05	17,8
Décembre	336 501	18,80	15,56	16,52
Janvier 2002	616 906	18,59	16,60	17,58
Février	331 888	19,80	17,80	18,62
Mars	380 105	19,80	18,15	19,02
Avril	579 231	20	18,90	19,33

L'ensemble de ces données tient compte de la division du nominal de l'action par 5 décidée par le conseil d'administration du 17 juillet 2001, sur délégation de l'assemblée générale mixte du 13 juillet 2001. Cette décision a pris effet le 27 juillet 2001.

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) en partenariat ou pour son propre compte. 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 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.

La plate-forme technologique de Cerep comprend :

- la chimio-informatique pour la conception de chimiothèques "intelligentes" et focalisées ;
- 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 1) structures chimiques et activités *in vitro* et 2) activités *in vitro* et effets *in vivo*.

Cerep propose l'accès à certaines de ses technologies sous forme de services.

La Société offre ainsi des prestations de services dans les domaines des tests pharmacologiques, pharmaceutiques (ADME/toxicité) et pré-cliniques.

Elle réalise également des ventes de chimiothèques de tailles diversifiées.

S'ajoutent à ces revenus, des revenus provenant des droits de souscription à la base de données BioPrint™ ou à des sous-ensembles de BioPrint™ et de la commercialisation de produits dérivés de BioPrint™, notamment sous la forme de contrats de services dans le domaine du criblage virtuel et de la modélisation de chimiothèques focalisées répondant à des critères physico-chimiques prédéterminés.

Ces activités rentables procurent à Cerep des revenus à court et moyen termes.

Cerep a pour clients ou pour partenaires stratégiques des sociétés pharmaceutiques ou biotechnologiques pour l'essentiel, mais aussi des sociétés des secteurs agro-chi-

que ou chimique et compte à la fin de l'exercice 2001 plus de 200 partenaires commerciaux qui incluent la quasi-totalité des sociétés pharmaceutiques

La stratégie de Cerep est d'autofinancer un portefeuille de produits par la vente de services rentables et d'optimiser l'utilisation de ses ressources pour la mise en œuvre de ses programmes de recherche.

Programmes de recherche en collaboration avec des laboratoires pharmaceutiques

La Société a conclu plusieurs collaborations pluriannuelles de drug discovery avec des sociétés pharmaceutiques ou biotechnologiques qui prévoient le paiement de frais de R&D, le versement de milestones à des étapes clés de la recherche et le paiement de redevances sur les ventes de produits qui seraient issus de la collaboration. La Société mène à ce jour plusieurs programmes de recherche en parallèle qui couvrent des domaines thérapeutiques variés, au titre des accords de drug discovery conclus avec les sociétés Sanofi-Synthelabo (décembre 1997) et avec Bristol-Myers Squibb (octobre 1999).

En octobre 2001, Cerep a également conclu avec Sepracor un accord de recherche et développement qui repose sur l'utilisation des technologies de BioPrint™ dans le cadre d'efforts de recherche visant à identifier de nouveaux candidats médicaments. Cet accord prévoit, outre le paiement des prestations de recherche effectuées par Cerep, le versement de sommes forfaitaires aux étapes clés du développement ainsi que des paiements de redevances sur la vente des médicaments qui résulteraient du programme de recherche.

Programmes de recherche de Cerep pour son propre compte

Cerep a par ailleurs initié en 2001 la construction d'un portefeuille de produits pour son propre compte dans le but de générer des revenus long terme potentiels (milestones et/ou redevances) plus élevés que ceux issus des collaborations stratégiques en licenciant les produits découverts à la fin des étapes précliniques ou au plus tard en phase I ou IIa des phases cliniques.

Pour développer ces programmes, la Société s'appuie sur l'exploitation des données dérivées de BioPrint™ et sur des accords (licence de cibles ou de produits) avec des instituts de recherche académiques et universitaires ou avec des sociétés de biotechnologies.

Un programme est notamment en cours de développement avec un laboratoire académique et porte sur une cible active dans les domaines gastro-intestinal et cardiovasculaire. Le premier brevet a été déposé en février 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 coût 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 développement par les industriels pharmaceutiques connaissent une croissance significative¹. Contraints d'innover, ceux-ci se tournent préférentiellement 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 dollars².

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 conventionnelles de drug discovery, il faut en moyenne de 12 à 15 ans pour mettre un médicament sur le marché³. Il est reconnu que les nouvelles technologies, appliquées depuis le début des années 90, n'ont pas permis de réduire le coût ni le temps de développement d'un nouveau médicament. Nous croyons que les progrès en ce domaine ne viendront pas tant du développement de nouveaux outils mais de l'optimisation et de l'utilisation plus rationnelle des technologies existantes.

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). 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 immense⁴. Quelles que soient les avancées technologiques, il est inconcevable de disposer de la collection exhaustive des molécules synthétisables. L'arrivée de la chimie combinatoire, à l'aube des années 90, a permis la synthèse de grandes collections de produits chimiques. Certains laboratoires pharmaceutiques disposent de chimiothèques de plusieurs millions de molécules. Rapidement synthétisées à faible coût, ces chimiothèques ont été largement utilisées pour la détermination de composés actifs sur toute cible présentant un intérêt thérapeutique. 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*. La biodisponibilité des médicaments est un facteur primordial. Il est très souhaitable,

¹ 10,1 % par an, source PhRMA Annual Survey, 2000

² CMR International, 1999 – Lehman Brothers Inc. 1995

³ CMR International, 1999 – Lehman Brothers Inc. 1995

⁴ Ce nombre est estimé à 10^{40} . Par comparaison, le nombre de secondes écoulées depuis le Big Bang est de 10^{17} ...

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. Environ 10 % des candidats médicaments échouent en développement en raison de leur toxicité ¹.

Afin d'évaluer leur possibles effets toxiques et leur biodisponibilité chez l'homme, les hits issus des campagnes de criblage sont soumis à un profilage pharmaceutique constitué d'un ensemble de tests d'ADME/tox (Ab-

sorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et toxicité) *in vitro* ou chez l'animal.

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 ². 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.

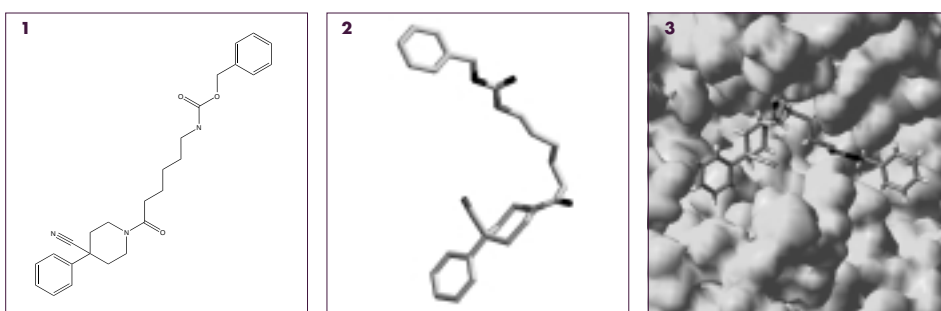
¹ Source : Prentis & al. 1988

² Source : Prentis & al. 1988

Les molécules chimiques sont généralement représentées par leur structure à deux dimensions (1). Dans les faits, la molécule en solution prend une forme tri-dimensionnelle et présente le plus souvent une certaine flexibilité (2). 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 (3). 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 obtient donc 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".



3.3. L'apport de Cerep

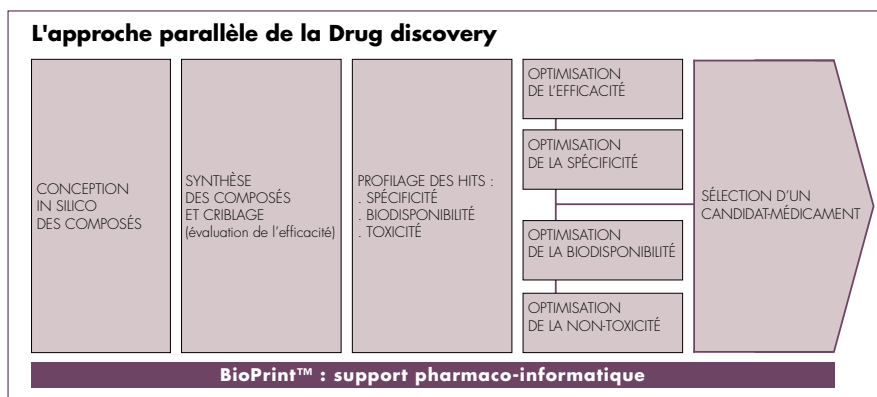
L'émergence de l'approche parallèle de la drug discovery

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".

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'écartier 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 plate-forme 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.



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.

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).

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 58 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 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 plateforme 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 plateforme 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 de 10 à 20 mg 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. Plus récemment, Cerep s'est équipé d'une plateforme de purification des produits après synthèse. La capacité actuelle est de 100 produits par jour.

Cerep possède une chimiothèque qui lui est propre, sa chimiothèque "corporate", et commercialise des chimiothèques sous forme non-exclusive 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 plateforme 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).

Les chimiothèques non-exclusives

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 corporate. La pureté de chaque produit (supérieure à 80 %) a été vérifiée. Les composés répondent aux critères généralement acceptés pour les candidats médicaments.

Cerep continuera la synthèse et la commercialisation non-exclusive de ce type de chimiothèques.

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.

Cerep dispose aujourd'hui d'un groupe de 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.

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 plate-forme de criblage de Cerep comprend quatre robots, dont trois sont aussi adaptés au profilage à haut débit (voir ci-dessous).

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 500 hits par jour, testés sur une centaine 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 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 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. La Société génère en moyenne quotidiennement près de 7000 résultats sur 90 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 des 13 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.

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.

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 milliers de composés par an.

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 utili-

sées 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 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.

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.

3.4.4. La pharmacologie *in vivo*

Cerep dispose d'une vingtaine de 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 GRICE (GIRCOR). L'ensemble des installations fait l'objet d'une autorisation et de contrôles réguliers de la part du Ministère de l'agriculture. Cerep dispose d'un catalogue de plus de 67 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 applique son savoir-faire en matière de pharmacologie, de chimio-informatique et d'informatique à 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 deux mille à la fin 2001). 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. A la fin de l'année 2001, BioPrint™ intégrait les informations sur environ 2000 médicaments ou candidats médicaments. Il est prévu de faire évoluer la base de données en augmentant le nombre de produits notamment par l'inclusion de produits ayant échoué dans les phases de développement pré-cliniques et cliniques.

Les descripteurs pharmacophoriques

Les chimio-informaticiens utilisent les logiciels de Cerep pour en dériver des représentations tri-dimensionnelles qui, intégrées dans BioPrint™, permettent dans un premier temps d'identifier chacun des atomes de la molécule impliqués dans les interactions biologiques. Ces atomes sont cartographiés dans l'espace. Cette cartographie fournit une description informatique de la structure chimique d'origine. Les positions dans l'espace des atomes constituent les descripteurs pharmacophoriques des molécules. 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 2001, tous les produits intégrés dans BioPrint™ étaient testés dans 90 modèles *in vitro*. 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 ce qui permet une mesure très précise de l'effet de chaque produit dans chacun des tests biologiques considérés.

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.

3.5.4. Applications de BioPrint™

Conception de chimiothèques intelligentes

La mise en évidence des corrélations entre les descriptions pharmacophoriques des médicaments et leur activité biologique permet 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 développement, 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.

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 plateforme 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 pharmacologues 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

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 plateforme 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'atteindre 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). 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.

De plus, Cerep est maintenant en position d'appliquer ses technologies et l'approche pertinente de la drug discovery qu'elle a développée pour découvrir par ses propres

moyens des candidats-médicaments prêts à être licenciés à des groupes pharmaceutiques dès les premières phases de développement clinique.

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 (plus de 200 clients en 2001) 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-Synthelabo. Le criblage *in silico* est mis en œuvre dans les programmes de drug discovery. Cette technologie 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. 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 9 exemplaires d'Odyssey 5000 (2 en 1999, 3 en 2000, 4 en 2001).

Cerep a conclu plusieurs accords de conception et synthèse de chimiothèques focalisées dont un avec Aventis. Ces chimiothèques sont aussi synthétisées dans le cadre des accords de partenariat comme ceux conclus avec Sanofi-Synthelabo et Bristol-Myers Squibb.

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 et Sanofi-Synthelabo.

Criblage et profilage pharmacologique

Au cours des dernières années, Cerep a signé des accords pluriannuels de services avec certains de ses partenaires, aux termes desquels 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. Ces accords sont régulièrement renouvelés. A ce titre, l'accord pluriannuel conclu avec Pfizer monde en 1999 a récemment été reconduit pour une nouvelle période de trois ans. 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-Synthelabo et Bristol-Myers Squibb.

Cerep met en œuvre sa technologie d'ultraHTP dans ses programmes de partenariat (Sanofi-Synthelabo et Bristol-Myers Squibb) 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 2001, Cerep a réalisé 2065 études de pharmacologie *in vitro* pour 180 sociétés. Parmi celles-ci, on compte la presque totalité des grands laboratoires pharmaceutiques dont Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Roche Sanofi-Synthelabo, Boehringer Ingelheim, Solvay, etc.

Profilage pharmaceutique

Outre le rôle majeur qu'ils jouent dans les accords de drug discovery avec Bristol-Myers Squibb et Sanofi-Synthelabo, les modèles de profilage pharmaceutique ont fait l'objet de contrats de service pour plus de 60 laboratoires pharmaceutiques au cours de l'année 2001.

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.

Dans le cadre des études *in vivo*, 13 essais de sécurité sont réalisés en conformité avec les Principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire. Les études BPL sont conduites en conformité avec l'Arrêté du 14 Mars 2000 publié au Journal officiel concernant les Bonnes Pratiques de Laboratoire et les principes OCDE de BPL adoptés le 26 novembre 1997 (c(97) 186/Final). L'installation d'essais a été

inspectée en décembre 2001 par les autorités françaises (AFSSAPS) et le degré de conformité A a été obtenu en avril 2002.

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™

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.

Le chapitre consacré à la description de BioPrint™ montre comment les informations dérivées de BioPrint™ sont utilisées par Cerep comme éléments clés d'accords 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 commercialise BioPrint™ sous forme de souscriptions et d'accords de drug discovery et utilise les connaissances dérivées pour ajouter de la valeur à ses différentes technologies.

En octobre 2001 Cerep a conclu un accord de recherche et développement d'une durée de cinq ans avec Sepracor, Inc. qui consiste à utiliser les technologies de BioPrint™ pour identifier des candidats médicaments. Les données de BioPrint™ associées à l'approche originale de Sepracor en matière de drug discovery et de développement de médicaments devraient permettre l'identification rapide de candidats médicaments potentiels.

Par ailleurs la Société commercialise indépendamment des sous-ensembles de BioPrint™, c'est à dire des ensembles de données issus de la base qui font l'objet de ventes indépendantes des souscriptions à BioPrint™.

3.7.3. Programmes de drug discovery

Projets de recherche en partenariat

Cerep mène aujourd'hui plusieurs programmes de recherche en partenariat, avec Bristol-Myers Squibb, Sanofi-Synthélabo et Sepracor. Les détails concernant ces projets sont confidentiels, mais leurs grandes lignes sont exposées ci-dessous.

Bristol-Myers Squibb

L'objectif est de mener des programmes de drug discovery 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 pharmaco-informatique, 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, suivies de plusieurs autres en 2001 et 2002 (Cerep et BMS détiennent conjointement les brevets).

Aux termes de l'accord de recherche, BMS est responsable du développement clinique des composés issus de la collaboration.

BMS finance la R&D pendant la durée de la collaboration, soit 5 millions de dollars par an, comprenant la souscription à BioPrint™.

Cerep recevra des paiements de milestones lorsque les composés auront franchi certaines étapes pré-déterminées et des redevances sur les produits commercialisés. En mai 2002, Cerep a annoncé avoir rempli sa mission au titre du contrat de recherche, consistant à fournir à BMS des candidats-médicaments dans deux des trois programmes de recherche. Les composés les plus avancés présentent un bon profil d'anti-inflammatoires ; la sélection d'un candidat clinique devrait avoir lieu au cours de l'année. Dans le second programme, les candidats prometteurs sont des inhibiteurs de cibles fortement impliquées dans la coagulation.

La collaboration se poursuivra jusqu'en octobre 2002, date à partir de laquelle BMS reprendra les programmes en interne et cessera les paiements de R&D associés. BMS utilisera également les données obtenues dans le cadre du projet BioPrint™ pour soutenir ses propres efforts de drug discovery. Au titre du contrat conclu avec BMS, Cerep a la possibilité de reprendre les produits qui seraient abandonnés par BMS. Cet accord laisse par ailleurs à Cerep la possibilité d'inclure dans les outils BioPrint™ les modèles développés en collaboration avec BMS. Cerep conserve la propriété des données et des outils informatiques de BioPrint™.

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 pharmaco-informatique, 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.

L'accord conclu initialement pour quatre ans arrivait à son terme en décembre 2001 et a été étendu par avenant pour l'année 2002, validant ainsi l'approche de

Cerep en drug discovery. Cerep et Sanofi-Synthélabo ont dans ce cadre décidé de poursuivre leurs efforts sur les deux projets les plus avancés et d'initier des travaux de criblage à haut débit et d'optimisation de hits sur deux nouvelles cibles d'intérêt thérapeutique.

• Sepracor

Cerep a par ailleurs conclu un accord de drug discovery d'une durée de cinq ans avec Sepracor, Inc. Cet accord repose sur l'utilisation des technologies de BioPrint™ dans le cadre d'efforts de recherche visant à l'identification rapide de candidats médicaments potentiels. L'accord prévoit également que Sepracor aura accès aux modèles *in vitro* et *in vivo* développés par Cerep, pour guider la découverte, l'optimisation et le développement des nouveaux candidats.

Les termes financiers de l'accord comprennent le paiement des prestations de recherche effectuées par Cerep, le paiement de sommes forfaitaires aux étapes clés du développement ainsi que des paiements de redevances sur la vente des médicaments qui résulteraient du programme de recherche.

Projets de recherche propres

Cerep a initié en 2001 la construction d'un portefeuille de produits pour son propre compte dans le but de générer des revenus long terme potentiels (milestones et/ou redevances) plus élevés que ceux issus des collaborations stratégiques en licenciant les produits découverts à la fin des étapes précliniques ou au plus tard en phase I ou IIa des phases cliniques.

Pour développer ces programmes, la Société s'appuie :

- sur l'exploitation des données dérivées de BioPrint™ ;
- sur des accords (licence de cibles ou de produits) avec des instituts de recherche académiques et universitaires ou avec des sociétés de biotechnologies.

Un programme est notamment en cours de développement avec un laboratoire académique et porte sur une cible active dans les domaines gastro-intestinal et cardiovasculaire. Le premier brevet sur ce programme a été déposé en février 2001.

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 Etats-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. Les procédures d'examen se poursuivent devant les différents offices de brevets.

Deux nouvelles demandes de brevets ont par ailleurs été déposées par Cerep au cours de l'année 2001. La première porte sur une famille de composés ayant des propriétés pharmacologiques intéressantes (n° PCT/FR02/006680), la seconde sur une nouvelle méthode de chimio-informatique (EP01402656.1). La première a fait l'objet d'une extension internationale dans le délai de priorité. L'extension de la seconde devrait être réalisée courant

2002. Ces demandes n'ont pas encore été publiées. L'analyse approfondie des documents cités au rapport de recherche de la première demande est en cours.

Cerep a également déposé, conjointement avec Bristol-Myers Squibb, plusieurs demandes de brevets portant sur des familles de composés ayant des propriétés biologiques avantageuses (les premiers brevets ont été déposés au cours du dernier trimestre 2000).

Cerep continue ainsi de développer et de 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 Etats-Unis uniquement, plusieurs demandes de marques portant sur : BioPrint, Cerep 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.

Les marques Cerep® et Cerep Discovery® ont été acceptées et enregistrées.

Les marques BioPrint et Cerep BioPrint sont 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 in-

ternes 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, développent 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, Pharmacopeia, 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, Pharmacopeia, ArQule, Array Biopharma, 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 Pharmacopeia, 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 Etats-Unis, Cerep commercialise ses produits et ses services directement auprès des sociétés pharmaceutiques, biotechnologiques, agrochimiques 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. Cet accord prendra fin le 31 décembre 2002, date à partir de laquelle Cerep commercialisera directement ses activités au Japon.

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 m² de bureaux et de laboratoires dont la Société est locataire et qui abritent son siège social. Le bail expire en 2008. Des travaux d'aménagement de 600 mètres carrés de nouveaux laboratoires de chimie sur le site de Rueil-Malmaison ont été engagés durant l'exercice 2001 (transformation de bureaux existants). Ils ont été achevés au cours du premier semestre 2002.

Cerep est aussi locataire sous des contrats séparés de bureaux et d'espaces de laboratoire dans un autre site en France (Celle l'Evescault près de Poitiers – France) et dans

un site aux Etats-Unis (Redmond, près de Seattle).

A Celle l'Evescault, où Cerep conduit des activités de profil pharmacologique, la Société occupe 4491 m² suite aux travaux d'extension du site d'une surface de plus de 2000 m² pour faire face au fort développement de l'entreprise. Les travaux ont débuté courant 2001 et ont été réceptionnés au deuxième trimestre 2002. Le bail de ces locaux expire en 2014, date à partir de laquelle Cerep sera entièrement propriétaire des locaux et du terrain.

A Seattle, Cerep, Inc., filiale de Cerep SA, occupe approximativement 1 200 m² pour son siège américain et ses laboratoires. Le bail expire en 2004.

3.12. Ressources humaines et politique sociale

La Société considère la qualité des relations sociales comme une priorité.

La politique de ressources humaines et le dialogue social

de qualité, notamment par le biais du Comité d'entreprise, vise à développer un sentiment d'appartenance à la même communauté d'intérêt.

Effectifs

Au 31 décembre 2001, l'effectif de la Société et de sa filiale à 100 %, Cerep, Inc., se composait de 271 salariés, dont 93 étaient cadres (soit plus de 30% des effectifs), 141 techniciens et 37 employés, ce qui représente une augmentation de l'ordre de 22% du nombre de salariés du groupe au cours de l'exercice 2001. La filiale seule employait 27 personnes.

L'ensemble du groupe compte 61 Ph.Ds. Plus de 50% des employés sont des femmes. Les pratiques salariales et/ou de gestion de carrière ne prennent d'aucune manière en considération le sexe comme critère.

La moyenne d'âge de la Société est de 32 ans.

Le nombre d'embauches réalisé par Cerep SA en 2001 est de 90. Globalement les effectifs ont augmenté de 30% par rapport au 31 décembre 2000.

Ces quatre dernières années, l'augmentation annuelle moyenne des effectifs de Cerep est de plus de 30 % par an.

Travail précaire

Le taux du travail précaire reste faible (6 % de CDD).

Il correspond à une recherche du juste équilibre entre une déontologie sociale forte (contribuer à lutter contre la précarité) et une gestion économique et financière avisée.

Temps de travail

Tous les temps partiels de Cerep SA (9 soit 3,7 % des effectifs) sont le fruit d'aspirations individuelles.

L'accord d'aménagement et de réduction du temps de travail (Loi sur la semaine de 35 heures entrée en vigueur le 1^{er} février 2000) a été signé dès juin 1999 (effectif en octobre 1999).

Cet aménagement du temps de travail a permis une optimisation de l'usage des équipements (augmentation du temps d'utilisation journalier des matériels), le raccourcissement des délais et l'élargissement des plages d'ouverture à la clientèle (notamment internationale), etc. De ce fait certaines équipes travaillent en horaires légèrement décalés.

Absentéisme

Il est faible : la maladie représente 1,6 % du nombre de jours théoriquement travaillé. Un nombre non négligeable des arrêts de travail est en fait lié à la maternité.

La Société considère que le faible taux d'absentéisme est le résultat d'une culture d'entreprise forte et témoigne de la qualité des relations sociales

Rémunération et avantages

Outre une révision annuelle et individualisée des rémunérations (+ de 4 % de croissance de la masse salariale brute est due, ces trois dernières années, aux seules augmentations salariales), et le versement de primes individualisées ou collectives, l'ensemble des salariés, cadres ou non cadres, est éligible aux options de souscription d'actions (voir paragraphe 2.2.5.3., page 11).

Il existe également un accord de participation légal et un plan d'épargne d'entreprise.

L'accord de participation légal est effectif depuis janvier 1997.

Le calcul de la réserve spéciale de participation s'effectue conformément aux dispositions de l'article L. 442-2 du Code du travail (formule légale). La répartition individuelle est proportionnelle au salaire (dans les limites légales) et au temps de présence sur l'exercice considéré.

Un système de prime collective s'est substitué en 2001 à l'accord d'intéressement existant depuis le début des années 90.

L'intéressement était calculé, jusqu'en 1997 inclus, sur le résultat courant avant impôt, soit 20% du résultat courant avant impôt moins la participation, avec une répartition au seul prorata du temps de présence pendant l'exercice considéré (à temps de présence égal, le montant était égalitaire entre tous les collaborateurs quelque soit leur niveau salarial). Lui a été substitué de 1998 à 2000 inclus un intéressement calculé sur un ratio de l'excédent brut d'exploitation, avec une répartition individuelle liée au seul temps de présence sur l'exercice.

Au cours des cinq derniers exercices, l'intéressement et la participation n'ont été versés qu'en 1998 au titre de l'exercice 1997.

Les sommes versées au titre de la participation et de l'intéressement pour l'année 1997 sont reportées ci-après :

	Montant en euros
Intéressement 1997	119 997
Participation 1997	31 888

Comité d'entreprise

Il existe une Délégation Unique (Comité d'entreprise et Délégués du personnel) qui laissera en 2002 la place à deux institutions séparées (Comité d'entreprise et Délégués du personnel).

Elle se réunit mensuellement.

Formation

Cerep SA a toujours dépassé les obligations légales en matière de dépense liées à la formation professionnelle. En 2001, le budget consacré à la formation professionnelle représente 2,3 % de la masse salariale. Ce coût n'inclut pas les sommes consacrées aux formations dispensées en interne, à la formation en alternance, aux congés individuels de formation et ceux consacrés aux séminaires ou autres congrès (notamment scientifiques).

3.13. Principaux facteurs de risques

Le présent 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 présentés 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 développer 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 découverte 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 considéra-

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

3.13.7. Risques de marché (change, taux, actions, contrepartie)

La politique de Cerep en matière d'exposition aux risques de change, de taux et sur actions proscrit les positions spéculatives.

Risque de change

Une partie significative du chiffre d'affaires et des charges du groupe est libellée en devises autre que l'euro, monnaie dans laquelle sont établis les comptes consolidés du groupe. Les principales devises pour lesquelles une appréciation ou une dépréciation contre l'euro auraient un impact significatif sont le dollar US et, dans une moindre mesure, la livre Sterling.

Le dollar US est la monnaie de fonctionnement de Cerep, Inc., filiale détenue à 100% par Cerep SA. Cerep, Inc. effectue ses transactions presque exclusivement en dollar US. Les postes de l'actif et du passif, des produits et des charges, et des flux de trésorerie relatifs à Cerep, Inc. sont établis en dollar US et convertis en euros dans les comptes consolidés au cours de clôture pour les postes de bilan, à l'exception des capitaux propres (cours historique) et au cours moyen de l'exercice pour les postes du compte de résultat.

Par ailleurs, une partie du chiffre d'affaires (recherche et services) et des charges de Cerep SA sont réalisées en dollar US, ainsi que certaines acquisitions d'immobilisations corporelles et incorporelles. Les éléments correspondant des comptes de créance clients, et des comptes fournisseurs d'exploitation et d'immobilisations sont tenus en dollar US. Enfin, Cerep SA détient une partie de sa trésorerie sur des comptes bancaires en dollar US, destinés à recevoir des encaissements et effectuer des règlements dans cette devise.

Le groupe est ainsi exposé aux fluctuations du dollar par rapport à l'euro concernant les postes d'actifs et de passif du bilan exprimés dans cette devise, pour les produits et les charges du compte de résultat libellés en dollar US, ainsi qu'au travers des flux de trésorerie afférents.

L'exposition du groupe au risque de change n'est pas couverte pas des opérations à terme ou des instruments dérivés. Les procédures mises en place par la Société visent à réduire l'exposition au risque de change sur le dollar US en maintenant à hauteur homogène les actifs et les passifs circulants libellés dans cette devise ainsi que les flux de trésorerie générés par les activités ordinaires. De plus, Cerep gère la position globale de change et ses prévisions d'encaissement ou de décaissement en dollar US de façon centralisée. Enfin, la Société atténue les effets des variations à court terme de la devise en maintenant un en-cours de trésorerie en dollar US, utilisé pour les règlements reçus et effectués dans cette devise.

Risque de taux

L'exposition de Cerep aux variations des taux d'intérêts concerne principalement deux éléments du bilan :

- Les actifs financiers détenus dans le cadre de sa gestion de trésorerie, constitués essentiellement de comp-

tes rémunérés ou d'instruments financiers à très court terme (assimilables à des instruments à taux variable). Les variations de taux d'intérêts ont une incidence directe sur le taux de rémunération de ces placements et le volume de flux de trésorerie généré.

- Les dettes auprès des établissements de crédits souscrites à taux variable. Celles-ci ont été swappées à taux fixe pour toute leur durée et dans leur totalité. La politique de gestion des taux d'intérêts vise à limiter l'impact d'une variation des taux sur le résultat et les flux de trésorerie et à maîtriser la charge d'intérêt des dettes de la Société. Aussi tous les emprunts sont souscrits à taux fixe ou convertis à taux fixe par swap.

Risque sur actions

Au 31 décembre 2001, les placements en actions (titres, gestion collective ou instruments sur actions) étaient uniquement constitués des titres Cerep détenus dans le cadre du contrat de liquidité conclu en novembre 2001.

Cerep considère ne pas être exposé au risque de variation des cours des actions.

Risque de contrepartie

Le risque de contrepartie découle de l'éventualité qu'une partie au contrat n'honore pas ses obligations causant ainsi une perte à l'autre partie au contrat. Cerep considère qu'il existe un risque de contrepartie sur certains postes du bilan, le plus significatif portant sur les créances clients. Les deux plus importants partenaires commerciaux de Cerep, toutes activités confondues, représentent environ 30% du chiffre d'affaires réalisé en 2001. Par ailleurs, Cerep a conclu des contrats de chimie, de criblage, de profilage ou d'expérimentation pharmacologique d'une durée de plusieurs mois, qui constituent une proportion significative du chiffre d'affaires de la Société.

Cette concentration du risque de crédit sur quelques clients et l'incidence d'une défaillance éventuelle d'un tiers sur le compte de résultat du groupe sont en partie compensées par la taille et la solvabilité financière des industriels pharmaceutiques qui constituent les principaux partenaires de Cerep. Par ailleurs, le nombre de clients de Cerep (plus de 200 partenaires en 2001) limite dans une certaine mesure cette exposition. Cerep intègre dans sa démarche commerciale un processus d'évaluation de la solvabilité du prospect et inclut, si nécessaire ou selon les particularités de la prestation, l'obligation de versement d'acomptes ou d'avances par le client.

Cerep est également dépendant de la solvabilité de certains fournisseurs, certains étant stratégiques dans la fourniture de technologies ou de matières premières (Cf. 3.13.4. Dépendance vis-à-vis de fournisseurs stratégiques). Les procédures d'achats de Cerep intègrent l'établissement et la mise à jour d'une liste de fournisseurs approuvés. Le processus d'approbation, qui implique par ailleurs le service de contrôle qualité, comporte un examen de la solvabilité du fournisseur et fait appel, le cas échéant, à des évaluations d'agences de notation de risque crédit. Enfin, Cerep gère son risque de contrepartie sur ses actifs

financiers et ses emprunts en procédant à une sélection rigoureuse des établissements avec lesquels elle effectue ses opérations, se limitant aux plus grandes institutions financières.

Instruments financiers

Cerep n'intervient pas de façon significative sur les marchés financiers. La stratégie du Groupe en matière de placements est de garantir la liquidité et de protéger la trésorerie du groupe. Cette stratégie écarte les opportunités de profiter de plus-values au gré de mouvements à court-terme mais privilégie la prudence.

Sensibilité des placements aux variations de taux

Les placements sont constitués essentiellement de comptes bancaires, comptes à terme ou SICAV de trésorerie de très court terme pour lesquels une variation de taux d'intérêt n'a pas d'influence significative sur la valorisation.

Sensibilité des placements aux variations de change

Les placements du groupe sont pour l'essentiel en euro. Une partie des disponibilités est constituée de comptes bancaires en dollar US.

Le tableau en bas de page présente la sensibilité des placements et de la trésorerie du groupe à une dépréciation de 10% du dollar US contre l'euro (soit une hypothèse de cours EUR/USD de 0,9792).

3.13.8. Besoin d'attirer et de fidéliser le personnel-clé

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 pharmacoinformatique et de l'encadrement, afin qu'il se livre à des activités de recherche et développement tant en France qu'aux Etats-Unis. Il existe une concurrence intense, tant en France qu'aux Etats-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.

3.13.9. Utilisation de produits dangereux

Les processus de recherche et de développement utilisés par Cerep nécessitent l'utilisation contrôlée de produits

	Valeur au bilan	Valorisation 31.12.01	Ventilation		Impact variation change
			EUR	USD	
Actions	99	99	99		99
Monétaire et assimilé	15 963	16 290	16 290		16 290
Disponibilités	2 916	2 916	1 340	1 576	2 758
Total	18 978	19 305	17 729	1 576	19 147

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 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 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.

3.13.10. Risque industriel et lié à l'environnement

Cerep considère la gestion du risque environnemental comme une priorité.

Ceci se traduit par la mise en place d'un management environnemental, le recrutement d'un responsable Environnement, Hygiène et Sécurité au cours de l'exercice 2002 devant encore renforcer cette démarche. Cerep s'est fixée pour objectif de contrôler et limiter le risque environnemental, particulièrement dans les domaines de la gestion des déchets, des rejets, et de limiter les nuisances sonores et olfactives qui seraient liées à son activité. Cerep fait appel, pour l'élimination de ses déchets non radioactifs générés par ses activités de laboratoire, à des entreprises spécialisées agréées. Le stockage de ces déchets fait l'objet de procédures internes spécifiques visant à limiter tout risque environnemental. Pour ses déchets radioactifs, Cerep se conforme aux réglementations les plus sévères en vigueur pour leur entreposage et fait procéder à leur élimination par l'Agence Nationale pour la gestion des Déchets Radioactifs (ANDRA).

La Société se conforme par ailleurs aux obligations de déclarations et d'autorisations d'exploitation en vigueur propres à son domaine d'activité.

Nonobstant le fait que Cerep considère être en conformité avec les lois et règlements en matière d'environnement, tout risque de dommage à l'environnement ne peut être éliminé. Dans le cas où Cerep serait tenue responsable de tels dommages 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.

3.13.11. Risques sociaux

La Société considère que ses relations sociales avec son personnel sont globalement bonnes. Bien que la politique sociale de Cerep vise à minimiser les risques sociaux et que la Société considère très faible la probabilité qu'un mouvement social survienne, de tels risques ne peuvent être totalement éliminés, leur survenance pouvant avoir une incidence sur l'activité et les résultats de Cerep. La Société n'a jamais connu de mouvement social depuis sa création.

3.13.12. Assurances

Cerep développe une politique d'analyse et de prévention de ses risques destinée à en limiter à la fois la survenance et l'ampleur. Les polices souscrites par la Société couvrent à la fois les risques industriels et les pertes d'exploitation consécutives, les responsabilités civiles et environnementales, les risques relatifs à la construction de nouveaux locaux induite par le fort développement de Cerep, et les risques liés à certaines activités spécifiques. Les capitaux garantis en police dommages sont actualisés régulièrement en fonction notamment des nouveaux investissements réalisés (travaux, acquisitions de matériels et d'équipements).

3.13.13. Risques juridiques

La Société n'est pas soumise à une réglementation particulière. En matière de découverte de nouveaux médicaments, Cerep intervient en effet en amont des phases cliniques (essais des nouvelles substances chez l'homme), et n'est de ce fait pas soumise à la réglementation générale du médicament applicable à l'industrie pharmaceutique.

La Société s'engage à respecter la plus grande confidentialité sur les activités de ses clients et partenaires. Les salariés de l'entreprise sont sensibilisés à ces questions, classiques dans le domaine de la découverte de médicaments. A ce jour la Société n'a rencontré aucun problème lié à ses obligations de confidentialité.

A la connaissance de la Société, il n'existe pas de litige ou d'arbitrage susceptible d'avoir ou ayant eu, dans un passé récent, une incidence sensible sur la situation de Cerep, son activité, son résultat ou son groupe.

3.14. Évolution récente

Le contrat de collaboration stratégique avec la société Sanofi-Synthelabo a été renouvelé pour l'année 2002. Les efforts et les ressources des deux parties vont se concentrer sur les deux projets les plus avancés et des travaux de criblage à haut débit et d'optimisation de hits sur deux nouvelles cibles d'intérêt thérapeutique seront initiés en 2002.

Dans le cadre de l'accord de collaboration stratégique conclu avec Bristol-Myers Squibb (BMS) en octobre 1999, Cerep a annoncé avoir fourni à BMS des candidats-médicaments dans deux programmes de recherche. Aux termes de l'accord de recherche, BMS est responsable du développement clinique des composés issus de la collaboration. Cerep recevra des paiements forfaitaires si les

composés franchissent certaines étapes pré-déterminées et des redevances sur les produits qui seraient commercialisés. Les composés les plus avancés présentent un bon profil d'anti-inflammatoires ; la sélection d'un candidat clinique devrait avoir lieu au cours de l'année. Dans le second programme les candidats prometteurs sont des inhibiteurs de cibles fortement impliquées dans la coagulation. La collaboration se poursuivra jusqu'en octobre 2002, date à partir de laquelle Bristol-Myers Squibb re-

prendra les programmes en interne et cessera les paiements de R&D associés. BMS utilisera également les données obtenues dans le cadre du projet BioPrint™ pour soutenir ses propres efforts de drug discovery.

Le catalogue 2002 présentant les services de Cerep a été publié au mois de janvier. Il inclut 51 nouveaux tests portant leur nombre global à 579 en 2002.

3.15. Perspectives d'avenir

Sur la base d'un environnement économique inchangé, la croissance envisagée par Cerep de l'ensemble de ses activités pourrait lui permettre d'atteindre en 2002 un chiffre d'affaires de 37 millions d'euros.

Cerep entend maintenir des efforts de recherche soutenus en 2002.

Ainsi la Société continuera 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 et de ses tests prédictifs.

Les progrès de Cerep en pharmaco-informatique, et spécialement les avancées de BioPrint™, sont utilisées pour améliorer en permanence les produits dérivés de BioPrint™, en particulier le criblage virtuel et la modélisation de chimiothèques. Celles-ci contiennent donc les composés que

Cerep estime avoir plus de chance de succès en développement.

Le développement de BioPrint™ se poursuivra en 2002 et dans les années à venir. Outre la génération de nouvelles données et de nouveaux modèles, la Société consacrera des efforts particuliers au développement de nouveaux outils informatiques d'exploitation des données, et à l'exploitation de ces données pour son propre compte. En 2002 et dans les années suivantes, la Société entend initier d'autres programmes de drug discovery en collaboration avec des partenaires pharmaceutiques et biotechnologiques sous forme de partenariat stratégique mais également en propre.

Cerep estime que BioPrint™ lui confère un avantage compétitif significatif et l'utilisera dans ses propres programmes de recherche de candidats médicaments qui seraient licenciés prêts à entrer en clinique.

3.16. Chiffre d'affaires et résultat d'exploitation du premier trimestre 2002 (vérifié - non audité)

Le chiffre d'affaires consolidé au premier trimestre 2002 a atteint 7,73 millions d'euros contre 6,29 millions d'euros au premier trimestre 2001, soit une augmentation de 22,89%.

Au 31 mars 2002, les seules activités de services ont généré un chiffre d'affaires de 5,96 millions d'euros, en augmentation de 35,15% par rapport aux 4,41 millions d'euros enregistrés au cours de la même période en 2001. Le chiffre d'affaires des collaborations stratégiques s'élève à 1,77 million d'euros au premier trimestre 2002 contre 1,88 million d'euros en 2001, soit une diminution de

5,85% due au taux de conversion dollar/euro en vigueur au moment de la facturation.

Le résultat d'exploitation du premier trimestre 2002 est un bénéfice de 0,64 million d'euros, contre un bénéfice de 0,60 million d'euros au cours de la même période en 2001, soit une croissance de 6,67%.

La position de trésorerie (hors actions propres et trésorerie afférente) s'élève à 20,26 millions d'euros au 31 mars 2002 contre 19,03 millions d'euros au 31 décembre 2001.

Chapitre 4

Situation financière et résultats

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

4.1.1. Présentation générale

Cerep est une société dédiée à la découverte de médicaments (drug discovery) en partenariat ou pour compte propre. 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 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.

La plate-forme technologique de Cerep comprend :

- la chimio-informatique pour la conception de chimiothèques "intelligentes" et focalisées;
- 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 1) structures chimiques et activités *in vitro* et 2) activités *in vitro* et effets *in vivo*.

Des activités rentables

Cerep propose l'accès à certaines de ses technologies sous forme de services.

La Société offre ainsi des prestations de services dans les domaines des tests pharmacologiques, pharmaceutiques (ADME/toxicité) et pré-cliniques.

Elle réalise également des ventes de chimiothèques de tailles diversifiées.

S'ajoutent à ces revenus, des revenus provenant des droits de souscription à la base de données BioPrint™ ou à des sous-ensembles de BioPrint™ et de la commercialisation de produits dérivés de BioPrint™, notamment sous la forme de contrats de services dans le domaine du criblage virtuel et de la modélisation de chimiothèques focalisées répondant à des critères physico-chimiques prédéterminés.

Ces activités rentables procurent à Cerep des revenus à court et moyen termes.

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 et compte à la fin de l'exercice 2001 plus de 200 partenaires commerciaux qui incluent notamment GlaxoSmithKline, Aventis, Bristol-Myers Squibb (également souscripteur à BioPrint™), Japan Tobacco, Roche, Solvay.

Au cours des dernières années, Cerep a signé des accords pluriannuels de services avec certains de ses partenaires, aux termes desquels 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. Ces accords sont régulièrement renouvelés. A ce titre, l'accord pluriannuel conclu avec Pfizer monde en 1999 a récemment été reconduit pour une nouvelle période de trois ans. D'autre part, les accords conclus dans le domaine de la chimie avec quatre sociétés pharmaceutiques dont Les Laboratoires Fournier, Grünenthal et Zambon et annoncés en janvier 2001 se sont poursuivis tout au long de l'exercice.

Le Société a par ailleurs annoncé en novembre 2001 la signature d'un accord de chimie médicinale avec Aventis Pharma.

Le portefeuille de produits

La stratégie de Cerep est d'autofinancer un portefeuille de produits par la vente de services rentables et d'optimiser l'utilisation de ses ressources pour la mise en œuvre de ses programmes de recherche.

En collaboration

La Société a conclu plusieurs collaborations pluriannuelles de drug discovery avec des sociétés pharmaceutiques ou biotechnologiques qui prévoient le paiement de frais de R&D, le versement de milestones à des étapes clé de la recherche et le paiement de redevances sur les ventes de produits qui seraient issus de la collaboration. La Société mène à ce jour plusieurs programmes de recherche en parallèle qui couvrent des domaines thérapeutiques variés, au titre des accords de drug discovery conclus avec les sociétés Sanofi-Synthelabo (décembre 1997) et avec Bristol-Myers Squibb (octobre 1999). L'accord conclu pour quatre ans avec Sanofi-Synthelabo qui arrivait à son terme en décembre 2001 a été étendu par avenant pour l'année 2002, validant ainsi l'approche de Cerep en drug discovery. Cerep et Sanofi-Synthelabo ont dans ce cadre décidé de poursuivre leurs efforts sur les deux projets les plus avancés et d'initier des travaux de criblage à haut débit et d'optimisation de hits sur deux nouvelles cibles d'intérêt thérapeutique.

En octobre 2001, Cerep a également conclu avec Sepracor un accord de recherche et développement qui repose sur l'utilisation des technologies de BioPrint™ dans le cadre d'efforts de recherche visant à identifier de nouveaux candidats médicaments. Cet accord prévoit, outre le paiement des prestations de recherche effectuées par Cerep, le versement de sommes forfaitaires aux étapes clés du développement ainsi que des paiements de redevances sur la vente des médicaments qui résulteraient du programme de recherche.

En propre

Cerep a initié en 2001 la construction d'un portefeuille de produits pour son propre compte dans le but de générer des revenus long terme potentiels (milestones et/ou

redevances) plus élevés que ceux issus des collaborations stratégiques en licenciant les produits découverts à la fin des étapes précliniques ou au plus tard en phase I ou IIa des phases cliniques.

Pour développer ces programmes, la Société s'appuie :

- sur l'exploitation des données dérivées de BioPrint™ ;
- sur des collaborations (licence de cibles ou de produits) avec des instituts de recherche académiques et universitaires ou avec des sociétés de biotechnologies.

Un programme est notamment en cours de développement en collaboration avec un laboratoire académique et porte sur une cible active dans les domaines gastro-intestinal et cardio-vasculaire. Le premier brevet a été déposé en février 2001.

4.1.2. Commentaires sur les résultats

4.1.2.1. Commentaires sur les résultats consolidés

Exercices clos les 31 décembre 2001 et 31 décembre 2000

Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires 2001 s'est élevé à 27,67 millions d'euros en augmentation de 51,3 % par rapport au chiffre d'affaires de 2000 de 18,28 millions d'euros. Le chiffre d'affaires provenant des collaborations stratégiques est resté stable à 7,41 millions d'euros contre 7,24 millions d'euros en 2000 soit une croissance de 2,3 %, liée à l'effet de conversion de la partie du chiffre d'affaires des collaborations stratégiques libellée en dollar US, aucun nouvel accord de cette nature n'ayant produit d'effet en 2001. Les activités de service ont généré un revenu de 20,26 millions d'euros soit une croissance de 83,5 % par rapport aux 11,04 millions d'euros enregistré en 2000.

Cette augmentation se retrouve dans toutes les activités de Cerep mais est particulièrement élevée en chimie et dans les tests de pharmacologie pré-clinique.

Charges d'exploitation

Les charges d'exploitation se sont élevées à 26,36 millions d'euros en 2001 contre 20,07 millions d'euros en 2000, soit une croissance de 31,3 %, principalement en raison de l'augmentation des charges salariales et de la consommation de matières premières. Les charges salariales ont augmenté de 31,5 % et se sont élevées à 13,05 millions d'euros en 2001 contre 9,92 millions d'euros en 2000. Elles reflètent l'augmentation du nombre de salariés, de 212 à la fin 2000 à 271 à la fin de l'exercice 2001, destinée à faire face dans de bonnes conditions à la croissance du chiffre d'affaires et aux efforts soutenus en R&D. La consommation des matières premières a augmenté de 54,6 % pour s'établir à 4,87 millions d'euros à la fin de l'exercice 2001 contre 3,15 millions d'euros en 2000 ; en pourcentage du chiffre d'affaires, cette consommation s'élève à 17,6 % en 2001 contre 17,2 % en 2000, reflétant, en particulier l'accroissement de l'effort de R&D entrepris par Cerep.

Résultat d'exploitation

Le résultat d'exploitation est un bénéfice de 2,01 millions d'euros en 2001 contre une perte de 1,05 million d'euros en 2000.

Autres résultats

Le résultat financier de l'exercice écoulé est un bénéfice de 0,26 million d'euros contre un bénéfice de 0,15 million d'euros en 2000. Le résultat financier 2001 provient essentiellement d'un gain net de change de 0,3 million d'euros, comparé à une perte de 0,2 million d'euros en 2000.

Le résultat exceptionnel représente une perte de 0,52 million d'euros en 2001 contre un chiffre insignifiant en 2000 ; cette perte est due pour 0,45 million d'euros à des frais générés par l'augmentation de capital ouverte au public, initiée au cours du premier trimestre 2001 et abandonnée pour cause d'environnement défavorable ne permettant pas de satisfaire à la fois les actionnaires existants et les nouveaux souscripteurs.

En 2001, les déficits fiscaux reportables de Cerep SA ont été utilisés à l'exception de 1,2 million d'euros d'amortissements réputés différés indéfiniment reportables.

Le crédit d'impôt recherche s'est élevé en 2001 à 0,51 million d'euros contre 1,10 million d'euros en 2000. Le crédit d'impôt recherche peut venir en compensation de l'impôt dû, ce qui a été marginalement le cas pour l'exercice 2001, ou être remboursé à l'issue d'une période de quatre ans après sa constatation. Les déficits fiscaux de la filiale Cerep, Inc. s'élèvent à 5,66 millions d'euros à fin 2001 et ne commenceront à expirer qu'en 2012.

Résultat net

Le résultat net de Cerep en 2001 est un bénéfice de 2,40 millions d'euros contre un bénéfice de 0,24 million d'euros en 2000.

Exercices 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, 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 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 0,2 million d'euros contre une perte de 4,9 millions d'euros en 1999.

4.1.2.2. Commentaires sur les résultats sociaux

Exercices clos les 31 décembre 2001 et 31 décembre 2000

Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires 2001 s'est élevé à 26,09 millions d'euros en augmentation de 52,3 % par rapport au chiffre d'affaires 2000 de 17,13 millions d'euros. Le chiffre d'affaires provenant des collaborations stratégiques est resté relativement stable à 7,41 millions d'euros contre 7,02 millions d'euros en 2000 soit une croissance de 5,7 %, due à l'effet de conversion de la partie du chiffre d'affaires des collaborations stratégiques libellée en dollar US, aucun nouvel accord de cette nature n'ayant produit d'effet en 2001. Les activités de service ont généré un revenu de 18,51 millions d'euros soit une croissance de 86,2 % par rapport aux 9,94 millions d'euros enregistré en 2000.

Cette augmentation se retrouve dans toutes les activités de Cerep mais est particulièrement élevée en chimie et dans les tests de pharmacologie pré-clinique.

Charges d'exploitation

Les charges d'exploitation se sont élevées à 23,82 millions d'euros en 2001 contre 17,95 millions d'euros en 2000, soit une croissance de 32,7 %, principalement en raison de l'augmentation des charges salariales et de la consommation de matières premières. Les charges salariales ont augmenté de 32,7 % et se sont élevées à 10,10 millions d'euros en 2001 contre 7,61 millions d'euros en 2000. Elles reflètent l'augmentation du nombre de salariés, de 188 à la fin 2000 à 244 à la fin de l'exercice 2001, destinée à faire face dans de bonnes conditions à la croissance du chiffre d'affaires et aux efforts soutenus en R&D. La consommation des matières premières a augmenté de 60,4 % pour s'établir à 4,56 millions d'euros à la fin de l'exercice 2001 contre 2,84 millions d'euros en 2000 ; en pourcentage du chiffre d'affaires, cette consommation s'élève à 17,5 % en 2001 contre 16,6 % en 2000, reflétant, en particulier l'accroissement de l'effort de R&D entrepris par Cerep.

Résultat d'exploitation

Le résultat d'exploitation est un bénéfice de 2,96 millions d'euros en 2001 contre une perte de 0,09 million d'euros en 2000.

Autres résultats

Le résultat financier de l'exercice écoulé est une perte de 0,97 million d'euros contre une perte de 0,86 million d'euros en 2000. Cette perte reflète notamment une dotation de 1,58 million d'euros à la provision relative aux prêts consentis à la filiale Cerep, Inc.

Le résultat exceptionnel représente une perte de 0,52 million d'euros en 2001 contre un chiffre insignifiant en 2000 ; cette perte est due pour 0,45 million d'euros à des frais générés par l'augmentation de capital ouverte au public, initiée au cours du premier semestre 2001 et abandonnée pour cause d'environnement défavorable ne permettant pas de satisfaire à la fois les actionnaires existants et les nouveaux souscripteurs.

En 2001, les déficits fiscaux reportables de Cerep ont été utilisés à l'exception de 1,2 million d'euros d'amortissements réputés différés indéfiniment reportables.

Le crédit d'impôt recherche s'est élevé en 2001 à 0,51 million d'euros contre 1,10 million d'euros en 2000. Le crédit d'impôt recherche peut venir en compensation de l'impôt dû, ce qui a été marginalement le cas pour l'exercice 2001, ou être remboursé à l'issue d'une période de quatre ans après sa constatation.

Résultat net

Le résultat net de Cerep SA en 2001 est un bénéfice de 1,96 million d'euros contre un bénéfice de 0,14 million d'euros en 2000.

Exercices 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 de 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.

4.1.3. Trésorerie et ressources en capitaux

Du Groupe

Au 31 décembre 2001, la trésorerie du groupe (y compris les placements de valeurs mobilières) s'élève à 19,13 millions d'euros contre 7,99 millions d'euros au 31 décembre 2000. Le fonds de roulement s'établit à 24,71 millions d'euros contre 11,31 millions d'euros un an plus tôt.

Depuis l'introduction en bourse de la Société en février 1998, Cerep a financé ses opérations grâce aux revenus de ses activités de services, à la participation au financement de la recherche convenue dans certains accords de collaboration stratégique, à la prise de participation de Bristol-Myers Squibb au capital de Cerep d'un montant de 3 millions de dollars, ainsi qu'au financement d'une partie des équipements.

Au mois d'octobre 2001, une augmentation de capital réservée a permis un accroissement de la trésorerie de 11,63 millions d'euros.

À la fin de l'exercice 2001, les emprunts et dettes auprès des établissements de crédit totalisent 4,15 millions d'euros dont 2,45 millions d'euros représentent les contrats de crédit-bail relatifs aux laboratoires de Celle L'Evescault et à différents équipements. De plus, 1,30 million d'euros sont dus à l'ANVAR (Agence Nationale de Valorisation de la Recherche). Cette aide est remboursable sans intérêts en cas de succès commercial de certains projets de recherche.

En 2001 Cerep a été profitable et a dégagé un flux de trésorerie positif lié à l'activité de 1,48 million d'euros. Cependant, la capacité de la Société à maintenir sa rentabilité 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 à partir des activités de services, pourraient avoir un effet négatif significatif sur les activités, la situation financière et le résultat opérationnel de Cerep.

De la Société

Au 31 décembre 2001, la trésorerie de la Société (y compris les placements de valeurs mobilières) s'élèvent à 18,98 millions d'euros contre 7,52 millions d'euros au 31 décembre 2000. Il est à noter qu'à la date du 31 décembre 2001, 0,62 million d'euros de produits de lease-back signés n'avaient pas été encore encaissés et qu'un crédit moyen terme accordé de 0,37 million d'euros n'avait pas encore fait l'objet d'un décaissement par l'établissement bancaire concerné. Le fonds de roulement s'établit à 23,72 millions d'euros au 31 décembre 2001 contre 10,24 millions d'euros un an plus tôt. Au mois d'octobre 2001, une augmentation de capital réservée a donné lieu à la création de 988 000 actions nouvelles et un accroissement des fonds propres de 11,63 millions d'euros.

Au 31 décembre 2001 les emprunts et dettes auprès des établissements de crédit totalisent 1,70 million d'euros. De plus, 1,30 million d'euros est dû 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.

4.1.4. Impact des fluctuations monétaires

La principale devise utilisée par Cerep pour ses activités commerciale est l'euro. Toutefois une part significative des produits et charges du groupe est exprimée en monnaies étrangères, principalement en dollar US. En 2001, environ 17 millions d'euros de produits et 6,2 millions d'euros de charges d'exploitation, comprenant essentiellement celles de la filiale américaine Cerep, Inc. ont été exprimés en dollar. Par conséquent, les fluctuations du dollar par rapport à l'euro peuvent affecter de façon significative le résultat d'exploitation et le résultat financier du Groupe. La Société n'a conclu aucun contrat 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.

4.1.5. Risque de marché

Voir 3.13.7. Risques de marché (change, taux, actions, contrepartie), page 30.

4.1.6. Recherche et développement

Les frais de recherche et développement (R&D) du groupe ont augmenté de 10 % pour atteindre 11,39 millions d'euros en 2001 contre 10,35 millions d'euros en 2000 et 5,30 millions d'euros en 1999. Pour Cerep SA seulement, les frais de R&D ont atteint 10,07 millions d'euros en 2001 contre 8,11 millions d'euros en 2000 et 4,60 millions d'euros en 1999.

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 en R&D par les chercheurs.

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

Les efforts de R&D de Cerep ont essentiellement trois axes :

- améliorer nos technologies existantes notamment par le développement de nouveaux tests (nouvelles cibles), de nouveaux moyens de mesure, ou de nouvelles voies de synthèse ... ;
- le développement continu de BioPrint™ avec la production de nouvelles données, le développement de la modélisation, de la chimio-informatique, et des outils d'exploitation des données ;
- le développement de notre propre portefeuille de produits.

4.1.7. Euro

Depuis la fin de l'exercice 2001, Cerep enregistre ses transactions, établit et présente ses comptes en euro. Le coût du passage à l'euro et son impact financier sur les résultats à venir de la Société sont non significatifs.

4.1.8. Filiales

Cerep détient à 100 % une filiale aux Etats-Unis (Cerep, Inc.) qui réalise des activités de profilage pharmaceutique (ADME/toxicité) à la fois sous forme d'activités de service et dans le cadre des collaborations stratégiques conclues par Cerep. Cette filiale fournit également un support pharmaceutique et analytique dans le développement de BioPrint™ ainsi que des services commerciaux et des activités de R&D pour la société mère. A la fin de l'année 2001, Cerep, Inc. employait 27 personnes dont 20 chercheurs.

La contribution de Cerep, Inc. au chiffre d'affaires du groupe pour l'exercice 2001 s'est élevée à 1,87 million d'euros, en augmentation de 36,2 % par rapport aux 1,37 million d'euros enregistrés en 2000.

Le bilan de Cerep, Inc. au 31 décembre 2001 fait apparaître une perte de 1,3 million d'euros.

Tableau des filiales et participations (K€)

Filiale	Cerep, Inc.
Capital	597
Capitaux propres autres que le capital	- 5868
Quote-part du capital détenue	100 %
Valeur des titres détenus :	
. brut	597
. net	-
Prêts et avances	7 032
Montant des cautions et avals donnés par la Société	266
Chiffre d'affaires	4 789
Résultat 2001	- 1 322

4.1.9. Résultat par action (consolidé)

	2001	2000
Résultat net (K€)	2 397	235
Nbre pondéré d'actions	11 017 273	10 667 415
Résultat de base par action (€)	0,22	0,02
Nbre moyen d'actions potentielles dilutives	11 565 524	11 302 959
Résultat dilué par action (€)	0,21	0,02

4.2. Etats financiers

4.2.1. Comptes consolidés

4.2.1.1. Tableau des résultats et chiffres significatifs des quatre derniers exercices

	31.12.98	31.12.99	31.12.00	31.12.01
Capital en fin d'exercice				
Capital social (K€)	2 913	3 214	3 213	3 546
Nombre d'actions ordinaires existantes ¹	9 553 570	10 542 770	10 709 810	11 818 735
Nombre d'actions à dividende prioritaire (sans droit de vote) existantes	N/A	N/A	N/A	N/A
Nombre moyen pondéré d'actions ¹	9 355 610	9 731 185	10 667 415	11 017 273
Nombre maximal d'actions futures à créer :				N/A
- par conversion d'obligations	N/A	N/A	N/A	N/A
- par exercice de droits de souscription ¹	699 980	767 330	836 240	1 117 965
Nombre moyen pondéré d'actions potentielles dilutives:				
- actions nouvelles potentielles dilutives par exercice de bons de souscription ¹			61 554	11 888
- actions nouvelles potentielles dilutives par exercice d'options de souscription ¹			573 990	536 363
- nombre moyen pondéré d'actions potentielles dilutives retenu dans le calcul du résultat dilué par actions ¹	9 355 610	9 731 185	11 302 959	11 565 524
Opérations et résultats de l'exercice (K €)				
Chiffre d'affaires hors taxes	8 551	10 762	18 284	27 668
Résultat d'exploitation	-2 640	-5 438	-1 049	2 010
Résultat avant impôt et charges calculées (amortissements et provisions)	-1 566	-3 356	292	3 664
Impôt sur les bénéfices (nombre négatif indique un produit d'impôt)	-323	-987	-1 143	-643
Résultat après impôt et charges calculées (amortissements et provisions)	-2 338	-4 866	235	2 397
Résultat de base par action (€) ¹				
Résultat d'exploitation	-0,28	-0,56	-0,10	0,18
Résultat après impôt, mais avant charges calculées (amortissements et provisions)	-0,13	-0,24	0,13	0,39
Résultat après impôt et charges calculées (amortissements et provisions)	-0,25	-0,50	0,02	0,22
Résultat dilué par action (€) ¹				
Résultat d'exploitation	-0,28	-0,56	-0,09	0,17
Résultat après impôt, mais avant charges calculées (amortissements et provisions)	-0,13	-0,24	0,13	0,37
Résultat après impôt et charges calculées (amortissements et provisions)	-0,25	-0,50	0,02	0,21
Personnel				
Effectif moyen de l'exercice	130	147	194	243
Montant de la masse salariale (K€)	3 438	5 145	7 170	9 503
Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux (K€)	1 400	2 087	2 752	3 548

¹ ajusté de la multiplication par 5 du nombre d'actions en date du 13 juillet 2001.

4.2.1.2. Bilan au 31 décembre 2001

Actif

En milliers d'euros	Montant brut	Amortissements et provisions	Montant net	Exercice précédent
Immobilisations incorporelles				
Frais de recherche et développement				
Concessions, brevets, droits similaires	132	90	42	59
Autres immobilisations incorporelles	857	547	310	163
Avances, acomptes immobilisations en cours	13		13	
Immobilisations corporelles				
Constructions	1 963	414	1 550	1 667
Installations techniques, outillage	6 540	3 657	2 884	2 793
Autres immobilisations corporelles	2 392	1 537	856	1 011
Immobilisations en cours	1 548		1 548	139
Avances et acomptes	42		42	60
Immobilisations financières				
Autres immobilisations financières	20		20	19
Actif immobilisé	13 507	6 244	7 264	5 911
Stocks et en-cours				
Stocks de matières premières	1 551		1 551	1 162
Stocks en-cours de production de biens	9		9	
Stocks de produits intermédiaires et finis	96		96	144
Avances, acomptes versés sur commandes				7
Créances				
Créances clients et comptes rattachés	7 707	162	7 545	4 590
Impôts différés actif	315		315	168
Autres créances	4 788		4 788	3 552
Valeurs mobilières de placement	16 062		16 062	6 073
Disponibilités	3 068		3 068	1 918
Comptes de régularisation				
Charges constatées d'avance	200		200	144
Actif circulant	33 796	162	33 634	17 757
Total général	47 304	6 406	40 898	23 668

Passif

En milliers d'euros	Montant	Exercice précédent
Capital social	3 546	3 213
Primes d'émission	26 257	14 857
Réserve légale	217	217
Réserves statutaires ou contractuelles		
Réserves réglementées	75	76
Autres réserves	450	450
Réserves groupe	437	346
Ecart de conversion groupe	393	321
Report à nouveau	-7 601	-7 745
Résultat - part du groupe	2 397	235
Capitaux propres	26 171	11 970
Provisions pour risques	34	30
Provisions pour charges	321	414
Provisions pour risques et charges	355	445
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	4 155	3 774
Emprunts et dettes financières divers	1 296	1 037
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours	1 031	646
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	2 092	1 639
Dettes fiscales et sociales	2 445	1 652
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	1 014	71
Autres dettes	186	220
Produits constatés d'avance	2 153	2 216
Dettes et régularisations	14 372	11 254
Total général	40 898	23 668

4.2.1.3. Compte de résultat au 31 décembre 2001

première partie

En milliers d'euros	Montant	Exercice précédent
Production vendue de biens	1 440	308
Production vendue de services	26 228	17 976
Chiffre d'affaires net	27 668	18 284
Production stockée	-139	-37
Subventions d'exploitation	529	474
Reprises amortissements, provisions, transferts de charges	287	283
Autres produits	20	12
Produits d'exploitation	28 366	19 017
Achats matières premières, approvisionnements	5 258	3 425
Variation stocks (matières premières, approvisionnements)	-389	-273
Autres achats, charges externes	5 446	4 482
Impôts et taxes et versements assimilés	547	491
Salaires et traitements	9 503	7 170
Charges sociales	3 548	2 752
Dotations amortissements sur immobilisations	2 075	1 737
Dotations aux provisions sur immobilisations		
Dotations aux provisions sur actif circulant	33	29
Dotations provisions pour risques et charges	49	111
Autres charges	287	141
Charges d'exploitation	26 356	20 066
Résultat d'exploitation	2 010	-1 049

deuxième partie

En milliers d'euros	Montant	Exercice précédent
Autres intérêts et produits assimilés	144	223
Reprises sur provisions et transferts de charges		37
Différences positives de change	621	329
Produits nets cessions valeurs mobilières de placement	244	563
Produits financiers	1 008	1 153
Dotations financières amortissements, provisions		
Intérêts et charges assimilées	171	223
Différences négatives de change	308	551
Charges nettes cessions valeurs mobilières de placement	265	229
Charges financières	745	1 003
Résultat financier	264	149
Résultat courant des entreprises intégrées	2 274	-900
Produits exceptionnels sur opérations de gestion		
Produits exceptionnels sur opérations en capital	803	561
Reprises sur provisions et transferts de charges	15	397
Produits exceptionnels	818	958
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	503	
Charges exceptionnelles sur opérations en capital	816	946
Dotations exceptionnelles amortissements, provisions	19	15
Charges exceptionnelles	1 338	962
Résultat exceptionnel	-520	-4
Impôts sur les bénéfices	-496	-1 098
Impôts différés sur les bénéfices	-147	-41
Résultat net des entreprises intégrées	2 397	235
Résultat net part du groupe	2 397	235
Résultat par action (€)	0,22	0,02 ¹
Résultat dilué par action (€)	0,21	0,02 ¹

¹ Ajusté de la multiplication par 5 du nombre d'actions en date du 13 juillet 2001.

4.2.1.4. Tableau des flux de trésorerie

En milliers d'euros	Montant	Exercice précédent
Résultat net	2 397	235
Amortissements et provisions	1 972	1 224
Variation des impôts différés	147	-41
Plus values de cession	-13	-235
Marge brute d'autofinancement	4 528	1 653
Variation des stocks	351	251
Variation des créances d'exploitation	4 506	2 745
Variation des dettes d'exploitation	1 810	1 048
Variation du besoin en fonds de roulement	-3 048	-1 948
Flux de trésorerie liés à l'activité	1 480	-295
Acquisition d'immobilisations	4 204	1 822
Cessions d'immobilisations	762	587
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement	-3 441	-1 235
Augmentations de capital en numéraire	11 732	85
Emission d'emprunts	2 281	631
Remboursements d'emprunts	959	891
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement	13 054	-175
Variation de trésorerie	11 093	-1 705
Trésorerie d'ouverture	7 974	9 662
Trésorerie de clôture	19 087	7 974
Incidence des variations des cours des devises	20	16

Annexe au 31 décembre 2001

Comptes consolidés

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 98052 USA	Etrangère	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 clôturent leurs comptes au 31 décembre.

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 la 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.

Les différences de changes relatives aux avances à la filiale consolidée Cerep, Inc. dont le règlement n'est ni planifié, ni susceptible d'intervenir dans un avenir prévisible, 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.

Les comptes sont établis en milliers d'euros (noté K€).

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 224 K€, est calculée selon la méthode rétrospective sur la base des hypothèses suivantes :

	31.12.00	31.12.01
Age de départ à la retraite	60 ans	60 ans
Taux de progression des salaires	1,5 %	1,5 %
Taux moyen des charges sociales	42,8 %	39,1 %
Taux d'actualisation	4,0 %	5,5 %

Le taux d'actualisation retenu dans le calcul de la provision a été révisé en 2001 sur la base du taux de rendement moyen des Obligations Assimilables du Trésor de plus de 15 ans du mois de juillet 2001.

Cerep, Inc. dispose d'un plan de retraite selon un régime à cotisations définies, auquel les salariés peuvent adhérer sous certaines conditions. L'entreprise peut compléter les versements des adhérents, et n'est soumise à aucun engagement nécessitant la constitution d'une provision pour engagement de retraite.

B.2.2. Immobilisations

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

. Brevet, concessions, licences	10 ans
. Logiciels	1 à 3 ans
. Constructions et agencements des constructions	10 ans
. Matériel et outillage	3 à 7 ans
. Agencements divers	10 ans
. Matériel de transport	3 ans
. Matériel de bureau et informatique	3 ans
. Mobilier	5 à 10 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 des matières et fournitures utilisées ainsi que la main-d'œuvre directe. Les coûts indirects de production sont incorporés 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 la clôture de l'exercice. Les écarts résultant de cette conversion sont comptabilisés en résultat financier.

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. Valeurs mobilières de placement

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

B.2.7. 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 collaboration à long terme, les produits sont comptabilisés *pro rata temporis* dès lors qu'ils correspondent à une contribution contractuellement acquise au titre de l'exercice considéré.

B.2.8. 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.2.9. 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 ajoutant au nombre moyen pondéré d'actions ci-dessus le nombre net potentiel d'actions nouvelles à créer par la conversion des instruments dilutifs : bons de souscription d'actions et options de souscription d'actions décrits au paragraphe D.2.1. Le nombre net d'actions nouvelles créées est déterminé selon la méthode du "rachat d'actions" (IAS 33). Dans ce calcul, les fonds recueillis par l'exercice de bons ou d'options de souscription sont supposés être affectés au rachat d'actions au cours moyen au titre de l'exercice.

C. FAITS SIGNIFICATIFS DE L'EXERCICE

C.1. Réduction de la valeur nominale des titres

En date du 13 juillet 2001, la valeur nominale des titres de la SA Cerep a été divisée par 5 passant de 1,50 € à 0,30 €. En conséquence, le nombre d'actions a été multiplié par 5.

La présentation des données par action et des informations sur le capital est ajustée de cette division.

C.2. Augmentation de capital

Une augmentation de capital ouverte au public, initiée au cours du premier semestre 2001, a été abandonnée pour cause d'environnement défavorable ne permettant pas de satisfaire à la fois les actionnaires existants et les nouveaux souscripteurs. Les frais générés par cette opération sont comptabilisés en charges exceptionnelles pour un montant de 452 K€.

Au mois d'octobre 2001, une augmentation de capital réservée a donné lieu à la création de 988 000 actions nouvelles, d'une valeur nominale de 0,30 €, émises à 11,82 €, soit une prime d'émission unitaire de 11,52 €. Les frais liés à cette augmentation de capital ont été imputés sur la prime d'émission pour un montant de 46 K€.

Par ailleurs, l'exercice de bons de souscription d'actions ainsi que la levée d'options de souscription d'actions ont entraîné la création de 120 925 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,30 €.

C.3. Extension du site de Celle l'Evescault et des laboratoires de Rueil-Malmaison

Les travaux d'extension du site de Celle l'Evescault, qui porteront la surface des locaux de 2 397 m² à 4 491 m², ont débuté au cours de l'année 2001. Cette opération immobilière, comptabilisée en immobilisations en cours, sera financée par crédit-bail (cf. § D.1.2).

Egalement en 2001, des travaux d'aménagement de 600 m² de nouveaux laboratoires de chimie à Rueil-Malmaison ont été engagés. A la clôture de l'exercice, ces travaux sont comptabilisés en immobilisations en-cours (cf. § D.1.2).

D. ANALYSE DES PRINCIPAUX POSTES DU BILAN

D.1. Bilan actif

D.1.1. Immobilisations incorporelles

Tableau de variation

K€	01.01.01	Augmentations	Diminutions	31.12.01
Valeurs brutes				
Brevets, licences	131	1		132
Autres immobilisations incorporelles	779	553	476	856
Immobilisations en-cours	1	13	1	13
Total	911	567	477	1 001

K€	01.01.01	Augmentations	Diminutions	31.12.01
Amortissements				
Brevets, licences	72	18		90
Autres immobilisations incorporelles	616	406	475	547
Total	688	424	475	637

D.1.1.1. 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.1.1.2. Autres immobilisations incorporelles

Il s'agit d'un logiciel de chimie combinatoire, d'un logiciel de recherche sur molécules et de logiciels de bureautique classiques.

D.1.2. Immobilisations corporelles

K€	01.01.01	Augmentation	Diminution	31.12.01
Valeurs brutes				
Constructions et agencements	1 948	83	68	1 963
<i>dont location financière</i>	<i>1 678</i>		<i>68</i>	<i>1 610</i>
Matériel et outillage	5 513	1 700	671	6 542
<i>dont location financière</i>	<i>750</i>	<i>542</i>	<i>26</i>	<i>1 266</i>
Autres immobilisations corporelles	2 227	581	415	2 393
<i>dont location financière</i>	<i>50</i>	<i>199</i>		<i>249</i>
Immobilisations en cours	138	1 548	138	1 548
Avances et acomptes	60	42	60	42
Total	9 886	3 954	1 352	12 488
Amortissements				
Constructions et agencements	282	139	8	413
<i>dont location financière</i>	<i>195</i>	<i>107</i>	<i>8</i>	<i>294</i>
Matériel et outillage	2 720	1 061	124	3 657
<i>dont location financière</i>	<i>314</i>	<i>136</i>	<i>26</i>	<i>424</i>
Autres immobilisations corporelles	1 215	511	190	1 536
<i>dont location financière</i>	<i>36</i>	<i>14</i>		<i>50</i>
Total	4 217	1 711	322	5 606

Commentaires

Les acquisitions de l'exercice représentent principalement des équipements de laboratoire, du matériel informatique et du mobilier.

Les immobilisations en cours et les avances et acomptes versés concernent principalement l'extension du site de Celle l'Evescault ainsi que l'agrandissement des laboratoires de Rueil-Malmaison.

Répartition géographique des immobilisations

K€	France		Etats-Unis		Total	
	01.01.01	31.12.01	01.01.01	31.12.01	01.01.01	31.12.01
Valeurs brutes						
Immobilisations incorporelles	841	919	70	82	911	1 001
Immobilisations corporelles	7 697	10 200	2 190	2 287	9 887	12 487
<i>dont location financière</i>	<i>2 477</i>	<i>3 125</i>			<i>2 477</i>	<i>3 125</i>
Immobilisations financières	2	2	17	17	19	19
Total	8 540	11 121	2 277	2 386	10 817	13 507
Amortissements						
Immobilisations incorporelles	640	568	48	69	688	637
Immobilisations corporelles	3 236	4 109	982	1 497	4 218	5 606
<i>dont location financière</i>	<i>545</i>	<i>768</i>			<i>545</i>	<i>768</i>
Immobilisations financières						
Total	3 876	4 677	1 030	1 566	4 906	6 243

D.1.3. Immobilisations financières

Elles sont constituées par les dépôts et cautionnements versés.

D.1.4. Stocks et en-cours

K€	01.01.01	31.12.01	Variations
Matières premières et fournitures	1 162	1 551	389
Produits en-cours		9	9
Produits finis	244	96	-148
Total	1 406	1 656	250

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

- Les matières premières sont des monomères achetés ainsi que d'autres produits chimiques.
- 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

K€	Montant brut	- 1 an	1 à 5 ans	+ 5 ans
Immobilisations financières	19			19
Clients et comptes rattachés	7 707	7 545	162	
Impôts différés	315	184	23	108
Autres créances	4 788	1 922	2 866	
Charges constatées d'avance	200	200		
Total	13 029	9 851	3 051	127

Autres informations :

- Détail des autres créances :

Crédit d'impôt recherche	2 872 K€
TVA	550 K€
Créances sur cessions d'immobilisations	1 173 K€
Créances diverses	193 K€
Total	4 788 K€
- La créance sur cessions d'immobilisations correspond à la convention de résiliation du bail des locaux du site de Lille fermé en 2000 (426 K€) et aux contrats de cession-bail signés au cours du mois de décembre 2001 (747 K€).

- Les créances libellées en devises de la société mère représentent une contre-valeur de 3 499 K€. La charge financière liée à la conversion au taux de clôture de ces créances s'élève à 55 K€.

Détail des impôts différés actif :

Provision pour indemnités de départ à la retraite	77 K€
Retraitement des locations financières	34 K€
Différences temporaires	204 K€
Total	315 K€

D.1.6. Valeurs mobilières de placements

Actions propres (voir § G.2)	99 K€
Monétaire et assimilé	15 963 K€
Valeur à la date de clôture	16 290 K€
Plus-value latente globale non comptabilisée en produits	228 K€

D.1.7. Produits à recevoir

Clients, factures à établir	2 400 K€
Autres	83 K€
Total	2 483 K€

D.2. Bilan passif

D.2.1. Tableau de variation des capitaux propres - part du groupe

K€	31.12.01	31.12.00
Capitaux propres consolidés à l'ouverture	11 970	11 389
Variation de capital	11 732	85
<i>dont bons de souscription d'actions</i>	19	50
<i>dont options de souscription d'actions</i>	115	35
Résultat net - part du groupe	2 397	235
Variation des écarts de conversion	72	262
Autres variations		-1
Capitaux propres consolidés à la clôture	26 171	11 970

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

Assemblée générale	Conseil d'administration	Nombre de bons ou options	Nombre d'actions potentielles	Prix de souscription (€)		Date limite d'exercice
				pour 5 actions	pour 1 action	
Bons de souscription d'action						
31.01.97		26	9 360	2,54		30.01.02
Options de souscription d'actions						
31.01.97	08.10.97	458	164 880	2,54		07.10.02
26.06.98	07.09.98	43 100	215 500	40,02 ¹ 42,15 ²		06.09.05
26.06.98	21.01.99	2 000	10 000	23,54 ¹ 24,78 ²		20.01.06
26.06.98	07.07.99	15 605	78 025	15,19 ¹ 15,99 ²		06.07.06
26.06.98	24.09.99	320	1 600	15,79		23.09.06
26.06.98	19.01.00	30 610	153 050	20,55 ¹ 21,64 ²		18.01.07
26.06.98	13.06.00	6 680	33 400	73,58 ¹ 77,45 ²		12.06.07
10.05.00	20.12.00	9 900	49 500	78,75 ¹ 82,90 ²		19.12.07
10.05.00	07.12.01	80 530	402 650		16,73 ¹ 17,61 ²	06.12.08
Total nombre potentiel d'actions nouvelles			1 117 965			

¹ Pour les bénéficiaires résidant en France

² Pour les bénéficiaires résidant aux Etats-Unis

Selon les termes des plans d'options de souscription d'actions, la cession d'actions obtenues par exercice d'options n'est pas autorisée avant la fin de la période d'indisponibilité fiscale. Il n'existe donc pas de risque de prise en compte par l'entreprise de charges sociales en cas de levées d'options avant la fin de cette période.

D.2.2. Les provisions

K€	01.01.01	Dotations	Reprises		31.12.01
			(provision utilisée)	(provision non utilisée)	
Provision pour risques	30	19	15	0	34
Engagement de retraite	303			79	224
Litige avec un salarié	69		22		47
Enlèvement de déchets	42	49	42		49
Provision pour charges	414	49	64	79	320
Total	444	68	79	79	354

Impact (net des charges encourues)

K€	Dotations	Reprises (provision non utilisée)	31.12.01
Résultat d'exploitation	49	79	30
Résultat financier			
Résultat exceptionnel	19	0	-19
Total	68	79	11

La provision pour risques au 31 décembre 2001 correspond au risque de non-récupération des IFA versés en 2000 et 2001.

La provision pour charges relative à l'enlèvement des déchets radioactifs correspond au montant constaté à la clôture de l'exercice. 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.

D.2.3. Etat des dettes

K€	Montant brut	- 1 an	+ 1 à 5 ans	+ 5 ans
Etablissement de crédit	4 155	891	2 331	933
dont location financière	2 453	397	1 123	933
Dettes financières diverses	1 296	442	854	
Acomptes reçus sur commandes	1 031	1 031		
Fournisseurs et rattachés	2 092	2 092		
Dettes fiscales et sociales	2 445	2 445		
Dettes sur immobilisations	1 014	1 014		
Autres dettes	186	186		
Produits constatés d'avance	2 153	2 153		
Total	14 372	10 254	3 185	933

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 871 K€ ;
- à taux fixe (4,70 % à 6,40 %) pour les autres emprunts.

Certaines de ces dettes bénéficient d'une garantie de la SOFARIS à hauteur de 55 K€.

Les dettes financières auprès des établissements de crédit sont garanties par des sûretés réelles pour un total de 4 314 K€ (voir § F.1).

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

D.2.4. Charges à payer

Fournisseurs	588 K€
Dettes fiscales et sociales	1 606 K€
Autres	150 K€
Total	2 344 K€

Les postes les plus importants des dettes fiscales et sociales sont relatifs aux congés payés (920 K€) et aux primes (521 K€).

E. ANALYSE DES PRINCIPAUX POSTES DU COMPTE DE RÉSULTAT

E.1. Chiffre d'affaires

E.1.1. Evolution du chiffre d'affaires au cours des deux derniers exercices

K€	2 000	2 001	Variations	
			Valeurs	%
Services	11 040	20 256	9 216	83,5%
Recherche	7 245	7 412	167	2,3%
Total	18 285	27 668	9 383	51,3%
dont contributions nettes après éliminations intercompagnies				
Cerep SA	16 912	25 799	8 887	52,5%
Cerep, Inc.	1 372	1 869	497	36,2%

E.1.2. Chiffre d'affaires par zones géographiques

K€	2000		2001		Variations	
	Valeurs	%	Valeurs	%	Valeurs	%
Europe	7 515	41,1%	10 991	39,7%	3 476	46,3%
dont France	4 290	23,5%	5 821	21,0%	1 531	35,7%
Amérique du Nord	9 820	53,7%	13 606	49,2%	3 786	38,6%
Asie	722	3,9%	3 038	11,0%	2 316	320,8%
Autres	228	1,2%	33	0,1%	-195	-85,5%
Total	18 285	100,0%	27 668	100,0%	9 383	51,3%

Le chiffre d'affaires généré par les accords de collaborations stratégiques ainsi que les droits de souscription à la base de données BioPrint™ sont comptabilisés en recherche.

Le chiffre d'affaires provenant des autres activités est 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. Au 31 décembre 2001, le chiffre d'affaires valorisé à l'avancement représente 2 239 K€.

Le chiffre d'affaires réalisé par Cerep, Inc., essentiellement en services, a poursuivi son évolution positive entamée en 2000. Une partie du chiffre d'affaires de la filiale, relatif à des prestations réalisées pour le compte de la société mère s'élimine en consolidation.

Le renforcement de l'équipe commerciale en Europe a contribué au développement du chiffre d'affaires dans cette zone. En complément des zones d'implantation de Cerep, en 2001, l'Asie a représenté plus de 10% du chiffre d'affaires.

Les deux plus importants partenaires commerciaux de la société, toutes activités confondues, représentent environ 30 % du chiffre d'affaires réalisé en 2001.

Les principaux accords de collaboration sont pluriannuels. La récurrence du chiffre d'affaires est confortée par le nombre significatif de clients et partenaires de la société (211 en 2001 contre 160 en 2000).

E.2. Subventions

Les subventions inscrites au compte de résultat sont liées à certaines embauches.

E.3. Charges d'exploitation

L'augmentation des charges d'exploitation (+31 %) provient essentiellement des consommations (+54 %), des "Autres achats et charges externes" (+21 %) et des charges de personnel (+31 %) traduisant la croissance de l'activité et le développement des travaux de recherche.

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 déplacement, aux frais de maintenance et de fluides supportés par la Société.

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 11 394 K€ contre 10 347 K€ 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 sur les programmes de recherche.

Ils comprennent 3 978 K€ de main d'œuvre, 1 010 K€ de matières et fournitures, 6 348 K€ de charges indirectes et de structure et 58 K€ de sous-traitance.

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

E.4. Effectif

L'effectif moyen de l'exercice est de 243 salariés.

Personnel salarié au 31 décembre

	France	Etats-Unis	Total 2001	Total 2000
Cadres	80	13	93	85
Techniciens	130	11	141	84
Employés	34	3	37	43
Total	244	27	271	212

E.5. Rémunération des dirigeants

La rémunération totale versée aux dirigeants et administrateurs s'est élevée à 277 K€ au titre de 2001.

E.6. Résultat exceptionnel

K€	2001	2000
Produits de cession d'actif	803	561
Reprise sur provisions exceptionnelles	15	397
Total des produits exceptionnels	818	957
Charges liées au transfert des sites		143
Rappel d'impôts non IS	51	
Frais d'augmentation de capital	452	
Valeur nette comptable des actifs cédés ou sortis	816	802
Dotations aux provisions pour risques exceptionnelles	19	15
Total des charges exceptionnelles	1 338	961
Résultat exceptionnel	-520	-4

E.7 Preuve d'impôt

Résultat net de l'ensemble consolidé	2 397
Produit d'impôt courant	497
Produit d'impôt différé	146
Produit d'impôt total	643
Résultat comptable avant impôt	1 754
Taux d'impôt de la société mère	35,33%
Charge d'impôt théorique	-620
Crédit d'impôt recherche	512
Impôt forfaitaire	-15
Utilisation des déficits fiscaux de la mère	1 217
Ecart de taux de la société mère	-9
Différences permanentes	21
Déficit de la filiale	-463
Produit d'impôt effectif	643

Aucun actif d'impôt différé sur les déficits fiscaux reportables n'a été comptabilisé.

Les déficits fiscaux reportables de la filiale Cerep Inc (5 658 K€) commencent à expirer en 2012.

Les déficits fiscaux reportables de la société mère, composés exclusivement d'amortissements réputés différés indéfiniment reportables, s'élèvent à 1 197 K€ au 31 décembre 2001, comparés à 3 055 K€ à fin 2000.

F. ENGAGEMENTS HORS BILAN

F.1. Dettes garanties

Le montant des dettes financières auprès des établissements de crédit garanties par des sûretés réelles s'élève à 4 314 K€
dont location financière 2 453 K€

Les garanties données sont constituées de nantissements sur du matériel de laboratoire, de l'équipement informatique, du mobilier ainsi que sur des instruments de trésorerie.

F.2. Contrats d'investissement

Les travaux d'extension de Celle l'Evescault et d'agrandissement des laboratoires de chimie de Rueil-Malmaison représentent un engagement total de 4 178 K€ au 31 décembre 2001.

G. AUTRES INFORMATIONS

G.1. Contributions au résultat consolidé

K€	Cerep SA	Cerep, Inc.	Total
Résultats nets sociaux de l'exercice	1 964	-1 322	642
Retraitements et éliminations			
Locations financières net d'impôt différé	-16		-16
Ecart de conversion actif et passif	345		345
Provision risque de change	-280		-280
Impôts différés	131		131
Cessions internes d'actifs	-11	2	-9
Provisions pour dépréciation	1 584		1 584
Résultat du groupe	3 717	-1 320	2 397

G.2. Autorisation d'acheter et vendre des actions Cerep

Dans le cadre de l'autorisation donnée par l'assemblée générale mixte du 13 juillet 2001 et de la note d'information émise en vue de la mise en œuvre d'un programme de rachat d'actions propres (visa COB n°081-885 en date du 27 juin 2001), Cerep au cours de l'exercice 2001, a acheté 10 690 actions au cours moyen de 17,88 € et vendu 10 328 actions au cours moyen de 16,88 €. 362 actions propres sont inscrites au nom de la société au 31 décembre 2001.

L'autorisation à opérer en Bourse sur les actions de la société donnée au Conseil d'administration fixe un prix maximum d'achat par action de 43,60 €¹ et un prix minimum de vente par action de 15,79 €¹.

En novembre 2001, la Société a conclu un contrat avec les sociétés Oddo Pinatton Corporate et Oddo & Cie Entreprise d'Investissement afin de racheter ses propres actions en vue de réguler le cours du marché et de procéder à des achats et des ventes en fonction des situations de marché.

Aux termes de ce contrat, Cerep et Oddo & Cie Entreprise d'Investissement ont chacune versé sur un compte de liquidités 100 K€ (maximum prévu au contrat). Oddo Pinatton Corporate exerce un mandat d'animation du marché en pleine indépendance.

Ce contrat a été conclu pour une durée d'un an, renouvelable par tacite reconduction par périodes successives de douze mois.

¹ nombre ajusté de la division par 5 du nominal de l'action en date du 13 juillet 2001.

Rapport des Commissaires aux comptes - comptes consolidés

Exercice clos le 31 décembre 2001

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 2001, 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, conformément aux normes professionnelles applicables en France, 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 21 mai 2002

Les Commissaires aux comptes

Groupe Y Audit et Conseil
Michel Aimé

Ernst & Young Audit
Claude Hazard

4.2.2. Comptes sociaux

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

	31.12.97	31.12.98	31.12.99	31.12.00	31.12.01
Capital en fin d'exercice					
Capital social	2 272 759	2 912 865	3 214 470	3 212 943	3 545 621
Nombre d'actions ordinaires existantes ¹	7 454 160	9 553 570	10 542 770	10 709 810	11 818 735
Nombre d'actions à dividende prioritaire (sans droit de vote) existantes	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Nombre maximal d'actions futures à créer :					N/A
. par conversion d'obligations	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
. par exercice de droits de souscription ¹	581 040	699 980	767 330	836 240	1 117 965
Opérations et résultats de l'exercice					
Chiffre d'affaires hors taxes	7 371 256	8 620 497	10 557 113	17 130 545	26 090 962
Résultat avant impôt, participation et charges calculées (amortissements et provisions)	989 735	-379 924	-2 152 026	1 307 542	3 923 998
Impôt sur les bénéfices (nombre négatif indique un produit d'impôt)	-26 333	-347 146	-898 197	-1 097 605	-496 454
Participation des salariés due au titre de l'exercice	31 888				
Résultat après impôt et charges calculées (amortissements et provisions)	142 684	-2 467 897	-5 195 904	144 246	1 964 400
Dividende distribué					
Personnel					
Effectif moyen des salariés pendant l'exercice	71	112	127	171	217
Montant de la masse salariale	2 013 162	2 729 538	3 656 455	5 197 403	6 995 023
Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux	893 586	1 308 968	1 856 059	2 412 106	3 103 337

¹ ajusté de la multiplication par 5 du nombre d'actions en date du 13 juillet 2001

4.2.2.2. Bilan au 31 décembre 2001 (en euros)

Actif

	Montant brut	Amortissements	Net 31.12.01	Net 31.12.00
Immobilisations incorporelles				
Frais de recherche et développement				
Concessions, brevets, droits similaires	131 752	89 615	42 138	59 352
Autres immobilisations incorporelles	787 204	478 008	309 196	141 822
Avances, acomptes sur immob. incorporelles				
Immobilisations corporelles				
Constructions	353 487	118 762	234 726	185 243
Installations techniques, outillage	3 857 120	2 347 887	1 509 233	1 567 491
Autres immobilisations corporelles	1 191 907	874 750	317 158	578 083
Immobilisations en cours	929 261		929 261	274 325
Avances et acomptes	41 705		41 705	60 000
Immobilisations financières				
Participations par M.E.				
Autres participations	596 897	596 897	0	0
Créances rattachées à des participations	7 031 655	5 868 600	1 163 055	1 623 396
Autres titres immobilisés				
Autres immobilisations financières	2 205		2 205	2 434
Actif immobilisé	14 923 195	10 374 519	4 548 676	4 492 146
Stocks et en-cours				
Stocks de matières premières	1 550 903		1 550 903	1 161 651
Stocks d'en-cours de production de biens	9 356		9 356	
Stocks de produits intermédiaires et finis	96 064		96 064	143 820
Avances, acomptes versés sur commandes				6 840
Créances				
Créances clients et comptes rattachés	7 631 169	108 883	7 522 286	4 659 077
Autres créances	5 406 951		5 406 951	3 598 552
Valeurs mobilières de placement	16 062 409		16 062 409	6 073 343
Disponibilités	2 915 868		2 915 868	1 453 750
Comptes de régularisation				
Charges constatées d'avance	200 048		200 048	143 965
Actif circulant	33 872 769	108 883	33 763 886	17 240 998
Ecart de conversion actif	20 669		20 669	327 555
Total général	48 816 633	10 483 402	38 333 231	22 060 699

Passif

	31.12.01	31.12.00
Capital social ou individuel, dont versé : 3 545 621	3 545 621	3 212 943
Primes d'émission, d'apport, ...	26 257 057	14 856 839
Réserve légale	216 741	216 741
Réserves réglementées	74 837	76 008
Autres réserves	450 417	450 417
Report à nouveau	-7 600 561	-7 744 806
Résultat de l'exercice	1 964 400	144 246
Capitaux propres	24 908 512	11 212 387
Provisions pour risques	34 301	310 170
Provisions pour charges	320 558	414 158
Provisions risques, charges	354 859	724 328
Dettes financières		
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	1 702 880	1 766 383
Emprunts et dettes financières divers	1 295 817	1 036 653
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours	1 030 505	645 524
Dettes d'exploitation		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	2 282 482	1 959 297
Dettes fiscales et sociales	2 359 612	1 568 749
Dettes diverses		
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	1 013 692	70 984
Autres dettes	133 824	133 393
Comptes de régularisation		
Produits constatés d'avance	2 152 965	2 215 868
Dettes	11 971 776	9 396 852
Ecarts de conversion passif	1 098 084	727 131
Total général	38 333 231	22 060 699

4.2.2.3. Compte de résultat au 31 décembre 2001 (en euros)

Première partie

	France	Export	31.12.01	31.12.00
Production vendue de biens	636 091	804 124	1 440 215	308 177
Production vendue de services	5 134 262	19 516 485	24 650 747	16 822 368
Chiffre d'affaires net	5 770 353	20 320 609	26 090 962	17 130 545
Production stockée			-138 501	-37 048
Subventions d'exploitation			528 751	473 978
Reprises amortissements, provisions, transferts de charges			279 484	282 969
Autres produits			20 476	12 403
Produits d'exploitation			26 781 172	17 862 847
Achats matières premières, approvisionnements			4 950 304	3 117 343
Variation stocks (matières premières, approvisionnements)			-389 252	-272 705
Autres achats, charges externes			7 102 915	5 846 230
Impôts et taxes et versements assimilés			585 112	423 148
Salaires et traitements			6 995 023	5 197 403
Charges sociales			3 103 337	2 412 106
Dotations amortissements sur immobilisations			1 332 709	1 008 689
Dotations aux provisions sur immobilisations				
Dotations aux provisions sur actif circulant			8 466	11 271
Dotations provisions pour risques et charges			48 770	110 938
Autres charges			84 477	99 796
Charges d'exploitation			23 821 862	17 954 219
Résultat d'exploitation			2 959 309	-91 372

Deuxième partie

	31.12.01	31.12.00
Produits financiers de participation	335 643	378 759
Autres intérêts et produits assimilés	127 291	152 791
Reprises sur provisions et transferts de charges	279 680	40 539
Différences positives de change	582 767	337 595
Produits nets cessions valeurs mobilières de placement	243 573	563 419
Produits financiers	1 568 954	1 473 102
Dotations financières amortissements, provisions	1 584 447	1 809 414
Intérêts et charges assimilées	74 358	114 855
Différences négatives de change	615 055	182 961
Charges nettes cessions valeurs mobilières de placement	267 662	229 161
Charges financières	2 541 522	2 336 392
Résultat financier	-972 568	-863 290
Résultat courant avant impôts	1 986 741	-954 662
Produits exceptionnels sur opérations de gestion		
Produits exceptionnels sur opérations en capital	801 188	559 793
Reprises sur provisions et transferts de charges	15 245	396 672
Produits exceptionnels	816 433	956 465
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	503 291	54
Charges exceptionnelles sur opérations en capital	812 881	939 864
Dotations exceptionnelles amortissements, provisions	19 056	15 245
Charges exceptionnelles	1 335 228	955 163
Résultat exceptionnel	-518 796	1 302
Impôts sur les bénéfices	-496 454	-1 097 605
Total des produits	29 166 558	20 292 414
Total des charges	27 202 158	20 148 169
Bénéfice ou perte	1 964 400	144 246

4.2.2.4. Tableau des flux de trésorerie (en euros)

	31.12.01	31.12.00
Résultat net	1 964 400	1 44 246
Amortissements et provisions	2 547 687	2 301 959
Plus-values de cession	-11 676	-237 423
Marge brute d'autofinancement	4 523 763	2 683 628
Variation des stocks	350 852	250 683
Variation des créances d'exploitation	4 772 128	3 325 870
Variation des dettes d'exploitation	2 745 682	1 409 311
Variation du besoin en fonds de roulement	-2 377 298	-2 167 242
Flux de trésorerie liés à l'activité	2 146 465	516 386
Acquisition d'immobilisations	3 413 034	3 091 124
Cessions d'immobilisations	760 781	586 152
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement	-2 652 253	-2 504 972
Augmentations de capital en numéraire	11 731 724	84 883
Emission d'emprunts	931 326	670 776
Remboursements d'emprunts	731 660	687 353
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement	11 931 390	68 306
Variation de trésorerie	11 425 602	-1 920 280
Trésorerie d'ouverture	7 509 515	9 429 795
Trésorerie de clôture	18 935 117	7 509 515

Annexe au 31 décembre 2001

Comptes sociaux

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.

A.2. Immobilisations

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

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

Les frais de recherche et développement sont comptabilisés en charges.

A.3. 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.4. 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 des matières et fournitures utilisées ainsi que la main-d'œuvre directe. Les coûts indirects de production sont incorporés 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.

A.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.

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.

A.6. Valeurs mobilières de placement

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

A.7. Provision pour indemnités de départ à la retraite

La provision pour indemnités de départ à la retraite, comptabilisée pour un montant de 224 K€, est calculée selon la méthode rétrospective sur la base des hypothèses suivantes :

	31.12.00	31.12.01
Age de départ à la retraite	60 ans	60 ans
Taux de progression des salaires	1,50 %	1,50 %
Taux moyen des charges sociales	42,82 %	39,07 %
Taux d'actualisation	4,00 %	5,50 %

Le taux d'actualisation retenu dans le calcul de la provision a été révisé en 2001 sur la base du taux de rendement moyen des Obligations Assimilables du Trésor de plus de 15 ans du mois de juillet 2001.

A.8. 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 collaboration à long terme, les produits sont comptabilisés *pro rata temporis* dès lors qu'ils correspondent à une contribution contractuellement acquise au titre de l'exercice considéré.

B. FAITS SIGNIFICATIFS DE L'EXERCICE

B.1. Réduction de la valeur nominale des titres

En date du 13 juillet 2001, la valeur nominale des titres de la SA Cerep a été divisée par 5 passant de 1,50 € à 0,30 €. En conséquence, le nombre d'actions a été multiplié par 5.

B.2. Augmentation de capital

Une augmentation de capital ouverte au public, initiée au cours du premier semestre 2001, a été abandonnée pour cause d'environnement défavorable ne permettant pas de satisfaire à la fois les actionnaires existant et les nouveaux souscripteurs. Les frais générés par cette opération sont comptabilisés en charges exceptionnelles pour un montant de 452 K€.

Au mois d'octobre 2001, une augmentation de capital réservée a donné lieu à la création de 988 000 actions nouvelles, d'une valeur nominale de 0,30 €, émises à 11,82 € soit une prime d'émission unitaire de 11,52 €. Les frais liés à cette augmentation de capital ont été imputés sur la prime d'émission pour un montant de 46 K€.

Par ailleurs, l'exercice de bons de souscription d'actions ainsi que la levée d'options de souscription d'actions ont entraîné la création de 120 925 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,30 €.

B.3. Extension du site de Celle l'Evescault et des laboratoires de Rueil-Malmaison

Les travaux d'extension du site de Celle l'Evescault, qui porteront la surface des locaux de 2 397 m² à 4 491 m², ont débuté au cours de l'année 2001. Cette opération immobilière, comptabilisée en autres créances, sera financée par crédit-bail (voir analyse des créances § C.1.5.).

Egalement en 2001, des travaux d'aménagement de 600 m² de nouveaux laboratoires de chimie à Rueil-Malmaison ont été engagés. A la clôture de l'exercice, ces travaux ont été comptabilisés en immobilisations en-cours (voir § C.1.2.).

A la clôture de l'exercice, ces travaux représentent un montant total d'environ 759 K€.

B.4. Liste des filiales et participations

K€	Informations financières			
	Capital	Capitaux propres autres que le capital	Quote-part du capital détenue	Résultats (bénéfice ou perte) de l'exercice 2001
Cerep, Inc. 15318 NE 95th St Redmond, WA 98052 USA	597	-5 869	100%	-1 324

B.5. Actifs et passifs libellés en devises

K€	Monnaies		Total
	USD	GBP	
Actifs			
Immobilisations financières ¹	7 032		7 032
Créances clients	3 499		3 499
Trésorerie	1 576		1 576
Passifs			
Fournisseurs d'exploitation	340	4	344
Fournisseurs d'immobilisations	25		25

¹ Ce chiffre concerne exclusivement la filiale Cerep, Inc.

Aucun contrat d'achat ou de vente à terme de devises, ni aucun instrument financier de couverture sur risques de change n'étaient en cours à la clôture de l'exercice.

C. ANALYSE DES PRINCIPAUX POSTES DU BILAN

C.1. Bilan actif

C.1.1. Immobilisations incorporelles

Tableau de variation

K€	01.01.01	Augmentation	Diminution	31.12.01
Valeurs brutes				
Brevets, Licences	131	1		132
Logiciels	709	541	476	774
Avances et acomptes	1	13	1	13
Total	841	555	477	919
Amortissements				
Brevets, Licences	72	18		90
Logiciels	568	385	475	478
Total	640	403	475	568

Commentaires

- 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.
- Logiciels :
Les acquisitions de l'exercice sont principalement constituées d'un logiciel de chimie combinatoire pour un montant de 123 K€, d'un logiciel de recherche sur molécules pour 62 K€, d'un programme spécifique de gestion des achats pour 80 K€ et de divers logiciels de bureautique.

C.1.2. Immobilisations corporelles

Tableau de variation

K€	01.01.01	Augmentation	Diminution	31.12.01
Valeurs brutes				
Agencements de constructions	271	82		353
Matériel et outillage	3 386	1 117	645	3 858
Autres immobilisations corporelles	1 363	231	403	1 191
Immobilisations en-cours	274	929	274	929
Avances et acomptes	60	42	60	42
Total	5 354	2 401	1 382	6 373
Amortissements				
Agencements de constructions	86	33		119
Matériel et outillage	1 819	627	98	2 348
Autres immobilisations corporelles	786	269	180	875
Total	2 691	929	278	3 342

Commentaires

- Autres immobilisations corporelles :
Les acquisitions de l'exercice concernent des investissements en matériels informatiques et en mobilier.
- Immobilisations en cours et acomptes sur immobilisations :
Ils concernent essentiellement les travaux d'agrandissement des laboratoires de Rueil-Malmaison.

C.1.3. Immobilisations financières brutes

Elles sont constituées par :

K€	31.12.00	31.12.01
Titres de la filiale Cerep, Inc.	597	597
Avances faites à Cerep, Inc.	5 908	7 032
Dépôts et cautionnements	2	2
Total	6 507	7 631

C.1.4. Stocks et en-cours

Ventilation des stocks bruts par nature et par site

K€	31.12.00	31.12.01
Matières premières et fournitures		
Celle l'Evescault	569	682
Rueil-Malmaison	593	869
Total	1 162	1 551
Production en-cours		
Rueil-Malmaison		9
Produits finis		
Rueil-Malmaison	244	96
Total	244	105

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

C.1.5. Créances

Echéances des créances

K€	Montant brut	- 1 an	+ 1 an
Immobilisations financières	2		2
Clients et comptes rattachés	7 632	7 523	109
Créances fiscales et sociales	3 495	648	2 847
Autres créances	1 912	1 912	
Charges constatées d'avance	200	200	
Total	13 241	10 283	2 958

Autres informations

- Les créances fiscales et sociales sont essentiellement constituées de crédit d'impôt recherche (2 872 K€).
- Les autres créances concernent principalement des créances sur cession d'immobilisations (1 173 K€), ainsi qu'une opération de lease-back pour l'extension des locaux de Celle l'Evescault.

C.1.6. Provisions pour dépréciation d'actifs

K€	01.01.01	augmentation	diminution	31.12.01
Immobilisations financières	4 881	1 584		6 465
Stocks produits finis	100		100	
Clients	100	8		108
Total	5 081	1 592	100	6 573

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 6 465 K€. Elle correspond à la situation nette négative de la filiale au 31 décembre 2001 et a été imputée en priorité sur les titres de participation (597 K€) puis sur les créances vis-à-vis de la filiale (5 868 K€).

C.1.7. Disponibilités et valeurs mobilières de placement

K€	31.12.00	31.12.01
Actions propres (Cf. § E.4)		99
Actions	885	
Monétaire et assimilés	5 188	15 963
Disponibilités	1 454	2 916
Total	7 527	18 978

Les disponibilités en devises, constituées en quasi-totalité de comptes bancaires en USD, représentent 1 576 K€ au 31 décembre 2001.

C.1.8. Produits à recevoir

Clients, factures à établir	2 400 K€
Autres	83 K€
Total	2 483 K€

C.2. Bilan passif

C.2.1. Fonds propres

K€	Situation 31.12.00	Affectation du résultat au 31.12.00	Conversion de BSA et d'OSA	Augmentation de capital	Résultat de l'exercice	Situation 31.12.01
Capital social	3 213		37	296		3 546
Prime d'émission	14 857		64	11 336		26 257
Réserve légale	217					217
Réserves indisponibles	55		-1			54
Réserve spéciale PVLIT	21					21
Autres réserves	450					450
Report à nouveau	-7 745	144				-7 601
Résultat	144	-144			1 964	1 964
Total	11 212		100	11 632	1 964	24 908

Le capital social est composé de 11 818 735 actions de 0,30 € de nominal au 31 décembre 2001.

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

Assemblée générale	Conseil d'administration	Nombre de bons ou options	Nombre d'actions potentielles	Prix de souscription (€)		Date limite d'exercice
				pour 5 actions	pour 1 action	
Bons de souscription d'action						
31.01.97		26	9 360	2,54		30.01.02
Options de souscription d'actions						
31.01.97	08.10.97	458	164 880	2,54		07.10.02
26.06.98	07.09.98	43 100	215 500	40,02 ¹ 42,15 ²		06.09.05
26.06.98	21.01.99	2 000	10 000	23,54 ¹ 24,78 ²		20.01.06
26.06.98	07.07.99	15 605	78 025	15,19 ¹ 15,99 ²		06.07.06
26.06.98	24.09.99	320	1 600	15,79		23.09.06
26.06.98	19.01.00	30 610	153 050	20,55 ¹ 21,64 ²		18.01.07
26.06.98	13.06.00	6 680	33 400	73,58 ¹ 77,45 ²		12.06.07
10.05.00	20.12.00	9 900	49 500	78,75 ¹ 82,90 ²		19.12.07
10.05.00	07.12.01	80 530	402 650		16,73 ¹ 17,61 ²	06.12.08
Total nombre potentiel d'actions nouvelles			1 117 965			

¹ Pour les bénéficiaires résidant en France

² Pour les bénéficiaires résidant aux Etats-Unis

Selon les termes des plans d'option de souscription d'actions, la cession d'actions obtenues par exercice d'options n'est pas autorisée avant la fin de la période d'indisponibilité fiscale. Il n'existe donc pas de risque de prise en compte par l'entreprise de charges sociales en cas de levées d'options avant la fin de la période.

C.2.2. Provisions

K€	01.01.01	Dotations	Reprises		31.12.01
			(provision utilisée)	(provision non utilisée)	
IFA	30	19	15		34
Perte de change	280		280		
Provision pour risques	310	19	295		34
Engagement de retraite	303			79	224
Litige avec un salarié	69		22		47
Enlèvement de déchets	42	49	42		49
Provision pour charges	414	49	64	79	320
Total	724	68	359	79	354

Impact (net des charges encourues)

K€	Dotations	Reprises (provision non utilisée)	31.12.01
Résultat d'exploitation	49	79	30
Résultat financier			
Résultat exceptionnel	19		-19
Total	68	79	11

La provision pour risques au 31 décembre 2001 correspond au risque de non-récupération des IFA versés en 2000 et 2001. A la fin de l'exercice 2000, une provision pour risque avait été constituée pour perte de change portant principalement sur les comptes fournisseurs libellés en dollar. Ces factures ont été réglées en 2001, résultant en la constatation d'une perte de change au compte de résultat.

La provision pour charges relative à l'enlèvement des déchets radioactifs correspond au montant constaté à la clôture de l'exercice. 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. Etat des dettes

K€	Montant brut	- 1 an	1 à 5 ans	+ 5 ans
Etablissement de crédit	1 702	494	1 208	
Dettes financières diverses	1 296	450	846	
Acomptes reçus sur commandes	1 031	1 031		
Fournisseurs et rattachés	2 282	2 282		
Dettes fiscales et sociales	2 360	2 360		
Dettes sur immobilisations	1 014	1 014		
Autres dettes	134	134		
Produits constatés d'avance	2 153	2 153		
Total	11 972	9 918	2 054	

- 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 871 K€ ;
 - à taux fixe (4,70 % à 6,40 %) pour les autres emprunts.

Certaines de ces dettes bénéficient d'une garantie de la SOFARIS à hauteur de 55 K€.

- Un emprunt, pour un montant de 366 K€, a été souscrit au taux nominal de 4,90 % auprès de la Banque du Développement des PME en date du 17 décembre 2001. Son remboursement s'effectuera sur 48 mois. Les fonds ont été reçus en février 2002.
- Les dettes financières diverses sont constituées par des aides à l'innovation de l'ANVAR, remboursables sur 4 ans concernant chacune un programme défini.

C.2.4. Charges à payer

Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	4 K€
Fournisseurs	495 K€
Dettes fiscales et sociales	1 475 K€
Autres	93 K€
Total	2 067 K€

Les postes les plus importants des dettes fiscales et sociales sont relatifs aux congés payés (838 K€) et aux primes (476 K€).

D. ANALYSE DES PRINCIPAUX POSTES DU COMPTE DE RESULTAT

D.1. Chiffre d'affaires

Détail du chiffre d'affaires par nature

K€	2000	2001	Variations	
			Valeurs	%
Ventes de produits finis	308	1 440	1 132	367%
Prestations de services	16 647	24 489	7 842	47%
Frais de gestion facturés à la filiale	175	162	-13	-7%
Total	17 131	26 091	8 960	52%

Les prestations sont constituées :

- de services à très haute valeur ajoutée destinés à l'industrie pharmaceutique, aux différentes étapes du processus de conception de nouveaux médicaments ;
- de prestations de recherche dans le cadre de collaborations stratégiques ;
- de l'accès à une base de données relationnelle établie à partir de composés de référence dans le but de prédire les propriétés pharmacologiques et physico-chimiques des molécules entrant dans la composition des candidats médicaments.

Détail du chiffre d'affaires par zones géographiques

K€	2000	2001	Variations	
			Valeurs	%
Europe	3 025	4 758	1 733	57,3%
Amérique du Nord	9 155	12 836	3 682	40,2%
Asie	702	2 727	2 025	288,5%
Export	12 881	20 321	7 440	
%	75%	78%		58%
France	4 250	5 770	1 520	
%	25%	22%		36%
Total	17 131	26 091	8 960	
%	100%	100%		52%

Détail du chiffre d'affaires par secteurs d'activité

K€	2000	2001	Variations	
			Valeurs	%
Drug discovery	7 017	7 415	398	6%
Services	9 939	18 514	8 575	86%
Autres	175	162	-13	-7%
Total	17 131	26 091	8 960	
%	100%	100%		52%

Le chiffre d'affaires généré par les accords de collaborations stratégiques ainsi que les droits de souscription à la base de données BioPrint™ sont comptabilisés en recherche.

Le chiffre d'affaires provenant des autres activités est 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 effectuées par la société pour le compte de clients, et pour lesquels Cerep peut fournir les résultats finaux des tests. Au 31 décembre 2001, le chiffre d'affaires valorisé à l'avancement représente 2 239 K€.

Le renforcement de l'équipe commerciale en Europe a contribué au développement du chiffre d'affaires dans cette zone. En complément de zones d'implantation de Cerep, en 2001, l'Asie a représenté plus de 10 % du chiffre d'affaires.

Les deux plus importants partenaires commerciaux de la société, toutes activités confondues, représentent environ 30% du chiffre d'affaires réalisé en 2001.

Les principaux accords de collaboration sont pluriannuels. La récurrence du chiffre d'affaires est confortée par le nombre significatif de clients et de partenaires de la société (211 en 2001 contre 160 en 2000).

D.2. Charges d'exploitation

Les frais de recherche et développement engagés au cours de l'exercice et comptabilisés en charges sont évalués à 10 072 K€ contre 8 108 K€ 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 sur les programmes de recherche.

Ils comprennent 7 733 K€ de main d'œuvre, de charges indirectes et de structure, 843 K€ de matières et fournitures, ainsi que 1 496 K€ de sous-traitance (dont 1 438 K€ auprès de Cerep, Inc.).

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

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 déplacements, aux frais de maintenance et de fluides supportés par la société.

La rémunération totale versée aux dirigeants et administrateurs s'est élevée à 277 K€ au titre de 2001.

D.3. Résultat exceptionnel

K€	2000	2001
Reprise sur provisions liées au transfert des sites	397	
Reprise sur provision pour non-récupération de l'IFA		15
Produits de cession d'actif	559	801
Total des produits exceptionnels	956	816
Charges liées au transfert des sites	143	
Provision pour risque de non-récupération de l'IFA	15	19
Valeur nette comptable des actifs cédés ou sortis	797	813
Frais d'augmentation de capital (cf. § B.2)		452
Rappel d'impôts non IS		51
Total des charges exceptionnelles	955	1 335
Résultat exceptionnel	1	- 519

D.4. Impôts

Ventilation de l'impôt sur les bénéfices

K€	Résultat avant impôt	Impôt	Résultat net après impôt
Résultat courant	1 987	179	1 808
Résultat exceptionnel	-519	-164	-355
Crédit d'impôt recherche		-512	512
Résultat net comptable	1 468	-497	1 965

Incidence des évaluations fiscales dérogatoires : non applicable

Accroissements et allègements de la dette future d'impôt

K€	Montant	Impôt
Accroissements		non applicable
Allègements		
Provisions non déductibles l'année de leur comptabilisation	334	115
Produits taxés d'avance	228	78
Amortissements réputés différés	1 197	411
Total des allègements	1 759	604

Les exercices 1998 et 1999 ont fait l'objet d'un contrôle de l'administration fiscale qui s'est soldé par un rappel d'impôts de 51 K€ comptabilisé en charges exceptionnelles.

E. AUTRES INFORMATIONS

E.1. Effectif

L'effectif moyen de l'exercice est de 217 salariés.

Personnel salarié au 31 décembre 2001

	Celle l'Evescault	Rueil-Malmaison	Total
Cadres	31	49	80
Techniciens	82	48	130
Employés	30	4	34
Total	143	101	244

E.2. Engagements donnés

5.2.1. Crédit-bail

- Redevances de crédit-bail mobilier restant à payer 543 K€
- Redevances de crédit-bail immobilier restant à payer 1 885 K€

K€	Constructions	Matériel & outillage	Autres	Total
Valeur d'origine	1 609	778	45	2 432
Amortissements				
Cumuls antérieurs	179	133	30	342
Dotations de l'exercice	107	82	9	198
Total	286	215	39	540
Redevances payées				
Cumuls antérieurs	282	162	35	479
Exercice	155	104	10	269
Total	437	266	45	748
Redevances à payer				
à 1 an au plus	154	207	6	367
de 1 an à 5 ans	644	330		974
à plus de 5 ans	1 087			1 087
Total	1 885	537	6	2 428
Valeurs résiduelles				
à 1 an au plus		1		1
de 1 an à 5 ans		6		6
à plus de 5 ans		1		1
Total		8		8

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.

Deux contrats de crédit-bail ont été signés en décembre 2001 et la société utilise les matériels concernés depuis cette date. Cependant, les échéances de ces contrats ne commencent qu'à compter du mois de janvier 2002.

Aucune charge sur ces contrats n'a donc été constatée sur l'exercice.

Ces deux contrats sont inclus dans le tableau ci-dessus pour un montant de 425 K€.

E.2.2. Contrats d'investissement

Les travaux d'extension de Celle L'Evescault et d'agrandissement des laboratoires de chimie de Rueil-Malmaison représentent un engagement total de 4 178K€ au 31 décembre 2001.

E.2.3. Dettes garanties par des sûretés réelles

- . Montant garanti 1 861 K€

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

E.2.4. Cautions accordées

Une garantie a été accordée le 6 décembre 1999 par Cerep SA au profit de sa filiale Cerep, Inc. à hauteur de 234 K\$ soit 266 K€ au 31 décembre 2001.

E.3. Eléments concernant les entreprises liées

K€	Montant concernant les entreprises liées
Participations	597
Créances rattachées à des participations	7 032
Créances d'exploitation	396
Dettes d'exploitation	527
Produits sur créances rattachées	336
Frais de gestion	162

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

E.4. Autorisation d'acheter et vendre des actions Cerep

Dans le cadre de l'autorisation donnée par l'Assemblée Générale Mixte du 13 juillet 2001 et de la note d'information émise en vue de la mise en œuvre d'un programme de rachat d'actions propres (visa COB n°081-885 en date du 27 juin 2001), Cerep au cours de l'exercice 2001, a acheté 10 690 actions au cours moyen de 17,88 € et vendu 10 328 actions au cours moyen de 16,88 €. 362 actions propres sont inscrites au nom de la société au 31 décembre 2001.

L'autorisation à opérer en Bourse sur les actions de la société donnée au Conseil d'administration fixe un prix maximum d'achat par action de 43,60 €¹ et un prix minimum de vente par action de 15,79 €¹.

En novembre 2001, la société a conclu un contrat avec les sociétés Oddo Pinatton Corporate et Oddo & Cie Entreprise d'Investissement afin de racheter ses propres actions en vue de réguler le cours du marché et de procéder à des achats et des ventes en fonction des situations de marché.

Aux termes de ce contrat, Cerep et Oddo & Cie Entreprise d'Investissement ont chacune versé sur un compte de liquidités 100 K€ (maximum prévu au contrat). Oddo Pinatton Corporate exerce un mandat d'animation du marché en pleine indépendance.

Ce contrat a été conclu pour une durée d'un an, renouvelable par tacite reconduction par périodes successives de douze mois.

¹ nombre ajusté de la division par 5 du nominal de l'action en date du 13 juillet 2001.

Rapport général des Commissaires aux comptes - comptes annuels

Exercice clos le 31 décembre 2001

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 2001, sur :

- . le contrôle des comptes annuels de la Société Cerep, 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 21 mai 2002

Les Commissaires aux comptes

Groupe Y Audit et Conseil
Michel Aimé

Ernst & Young Audit
Claude Hazard

Rapport spécial des Commissaires aux comptes sur les conventions réglementées

Exercice clos le 31 décembre 2001

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 professionnelles applicables en France ; 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

Prêts à la société Cerep, Inc.

Administrateur concerné : Thierry Jean, Président du conseil d'administration des deux sociétés.

Autorisation du conseil d'administration du 20 mars 2001.

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

Nature et objet . Prêt du 20 mars 2001 de 375 701 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 2006.

Modalités . Ce prêt n'a pas fait l'objet d'une conversion en actions de la société Cerep, Inc. au cours de l'exercice 2001.

b. Prêt remboursable *in fine*

Nature et objet . Prêt du 20 mars 2001 de 1 127 101 dollars, remboursable *in fine* au plus tard le 31 décembre 2006.

Modalités . Prêt rémunéré à un taux d'intérêt 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 2001 s'élèvent à 62 387 euros.
 . Solde du prêt au 31 décembre 2001 : 1 127 101 dollars, soit 1 278 924 euros (cours de clôture 2001).

II - 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 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 672 219 euros HT.

2.3. Conventions avec Cerep, Inc.

a. Prêt du 30 décembre 1997

Nature et objet . Prêt de 272 250 dollars remboursable *in fine*.

Modalités . Prêt rémunéré à un taux d'intérêt 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 2001 s'élèvent à 15 070 euros.
- . Solde du prêt au 31 décembre 2001 : 272 250 dollars, soit 308 922 euros.

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 à un taux d'intérêt 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 2001 s'élèvent à 100 571 euros.
 - . Solde du prêt au 31 décembre 2001 : 1 816 947 dollars, soit 2 061 690 euros.

c. 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 2001.

d. 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 à un taux d'intérêt 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 2001 s'élèvent à 79 083 euros.
 - . Solde du prêt au 31 décembre 2001 : 1 428 737 dollars, soit 1 621 188 euros (cours de clôture 2001).

e. Avances en compte courant réalisées en 2001

- Nature et objet . Avances en dollars réalisées au cours de l'exercice 2001 par votre société à sa filiale.
- Modalités . Montant des avances au 31 décembre 2001 : 1 551 891 dollars, soit 1 760 931 euros.
- . Les intérêts comptabilisés au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2001 s'élèvent à 78 532 euros.

f. "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 765 302 euros HT cet exercice.

g. "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 1 194 014 euros cet exercice.

h. "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 161 932 euros cet exercice.

Le 21 mai 2002

Les Commissaires aux comptes

Groupe Y Audit et Conseil
Michel Aimé

Ernst & Young Audit
Claude Hazard

Chapitre 5

Organes d'administration, de direction et gouvernement d'entreprise

5.1. Conseil d'administration

Le conseil d'administration de Cerep est composé d'un Président et de quatre administrateurs, ces derniers étant tous des administrateurs indépendants.

Les décisions sont prises à la majorité des votants qu'ils soient présents ou représentés.

Le conseil d'administration s'est réuni 8 fois en 2001.

Président

- **Thierry Jean** est Président-Directeur général de Cerep. Autres mandats et fonctions : membre du Comité scientifique d'E-Med Securities (société financière américaine), membre du conseil d'administration de Nautilus SA (biotechnologies) et de CapIntech (association). Nombre d'actions détenues dans le capital de Cerep : 844 733.

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. Autres mandats et fonctions : Président du conseil d'administration de High Tech Consult (conseil en finance et en stratégie) et Président de BGA Pharma SAS (laboratoire pharmaceutique). Nombre d'actions détenues dans le capital de Cerep : 5.
- **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. Autres mandats et fonctions : Président-directeur général de JPB Gestion, Directeur Participation d'OTC AM, Président du conseil de surveillance de Digiplug (service de téléphonie mobile), et administrateur de Jouan (matériels de laboratoires).

Nombre d'actions détenues dans le capital de Cerep : 3 092.

- **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. Autres mandats et fonctions : administrateur de Protein Sciences (biotechnologies - Etats-Unis), d'Epimmune (Etats-Unis) et de Apton (biotechnologies - Etats-Unis). Nombre d'actions détenues dans le capital de Cerep : 5.
- **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. Autres mandats et fonctions : administrateur de Sanofi-Synthélabo. Nombre d'actions détenues dans le capital de Cerep : 12 255.
- Par lettre en date du 7 janvier 2002, l'**Institut Pasteur de Lille**, représenté par son directeur général le Professeur André Capron, a démissionné de son poste d'administrateur. Il est proposé à l'assemblée générale du 5 juin 2002 de nommer le Professeur André Capron en qualité de nouvel administrateur.

5.2. Comités

5.2.1. Comité stratégique

Le comité stratégique se réunit de manière hebdomadaire pour définir l'orientation générale de la société en matière de stratégie, budget, ressources humaines, communication institutionnelle et traite plus généralement de toutes les questions d'importance relatives à la vie de l'entreprise, ses salariés et son environnement.

Ses décisions majeures sont soumises à l'approbation du conseil d'administration.

Membres

- **Thierry Jean, 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, 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-President 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).

- **Frédéric Revah, Directeur scientifique**

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 ceux de responsable R&D à Vitry, et directeur des départements de Thérapie génique/Système nerveux

central de neurochimie. Frédéric Revah a complété sa formation d'ingénieur de l'Ecole polytechnique par un doctorat de pharmacologie moléculaire à l'Institut Pasteur.

- **Michael Entzeroth, Directeur des technologies**
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).
- **Jean-Yves Latombe, Directeur administratif et financier**
Avec plus de 25 ans passés dans le monde de la finance et du capital-développement, Jean-Yves Latombe a acquis une grande expérience des introductions en bourse, des fusions-acquisitions et de la mise en place de stratégies de croissance. Avant de rejoindre Cerep, il a été Président de Petit Jean SA et Président-directeur général de Lebon développement dont il dirigea l'activité capital-investissement. Il est diplômé d'HEC et de l'Institut d'études politiques de Paris.
- **Sophie Macault, Directeur juridique**
Sophie Macault est en charge des affaires juridiques et des relations avec les autorités de marché. Elle a rejoint Cerep en 1997 après une première expérience au sein d'une société de capital-risque, Sofinnova SA. Elle est titulaire d'un DEA de droit des affaires de l'Université Paris-X.

5.2.2. Comité de direction

Le comité de direction se réunit plusieurs fois par an sur convocation du comité stratégique afin de discuter des axes majeurs de la stratégie de l'entreprise et de tous les

aspects humains et budgétaires de la société. Il est également une force de propositions au comité stratégique.

Membres

- **Sophie Blanc**, Directeur de la qualité/production
- **Marie-Christine Bodinier**, directeur de la relation clientèle
- **François Caussade**, docteur en pharmacie, Directeur de la biologie/drug discovery
- **Jacques Guilbert**, docteur en automatique, Directeur informatique
- **Valérie Hamon**, docteur en biochimie, Directeur de la pharmacologie moléculaire
- **Dragos Horvath**, docteur en chimie organique et macromoléculaire, Directeur de la modélisation moléculaire
- **Paul-Franck Lagier**, Directeur des ressources humaines
- **Eric Nicolai**, ingénieur chimiste, Directeur de la chimie thérapeutique
- **Dave Porubek**, docteur en chimie médicinale, Directeur du profil pharmaceutique

5.2.3. Comité de rémunération

Le comité de rémunération a pour rôle principal de soumettre au conseil d'administration des propositions sur la rémunération des dirigeants et l'attribution d'options de souscription d'actions aux salariés de l'entreprise et de sa filiale. Il se prononce également sur la rémunération des membres du comité stratégique. Il se réunit sur convocation du Président, invité permanent, qui présente au comité ses propositions de rémunération et d'attribution d'options de souscription d'actions.

Membres

Jean-Paul Boulan
Eric Belot

5.3. Rémunération et intérêts des dirigeants

5.3.1. Rémunération et avantages de toute nature versés en 2001 par Cerep SA aux mandataires sociaux

Mandataire social concerné	Montant de la rémunération totale et avantages de toute nature versés en 2001 (en euros) ¹
Thierry Jean – Président-directeur général	277 006
Eric Belot, administrateur	néant
Jean-Paul Boulan, administrateur	néant
Georges Hibon, administrateur	néant
Pierre Simon, administrateur	néant
Institut Pasteur de Lille, administrateur	néant

¹ sont inclus les rémunérations et avantages de toute nature, y compris les jetons de présence, effectivement versés au cours de l'exercice 2001. Les jetons de présence au titre de l'exercice 2001 ont été versés en début d'exercice 2002.

5.3.2. Par les sociétés contrôlées au sens de l'article L. 233-16 du Code de commerce

Aucune rémunération ni aucun avantage n'a été versé aux mandataires sociaux par les sociétés contrôlées.

5.3.3. Jetons de présence

Les jetons de présence versés aux administrateurs au titre de 2001 se sont élevés à 47 260 euros et se répartissent comme suit : Eric Belot a reçu 9147 euros, Jean-Paul Boulan 15 245 euros, Georges Hibon 15 245 euros et Pierre Simon 7 623 euros. Ils ont été versés en début d'exercice 2002. Les personnes morales et le Président ne sont pas éligibles aux jetons de présence.

(Voir également 5.5. Options de souscription d'actions)

5.4. Dix personnes les mieux rémunérées

La rémunération versée par la Société aux dix personnes les mieux rémunérées s'est élevée à 1 108 696 euros en 2001.

5.5. Options de souscription d'actions

Voir également paragraphe 2.2.5.3., page 11.

5.5.1. Options de souscription d'actions attribuées en 2001 aux dirigeants et au personnel

En 2001, 6 640 options (au titre du plan 2000) permettant de souscrire 33 200 actions ont été attribuées à Thierry Jean, Président-directeur général, au prix de 16,73 euros par action, avec une date d'échéance le 6 décembre 2008.

Aucune option de souscription d'actions n'a été attribuée aux autres mandataires sociaux.

23 600 options (au titre du plan 2000) ont été attribuées en 2001 aux 10 salariés de la Société et de sa filiale à 100% dont le nombre d'options ainsi consenties en 2001 est le plus élevé. Ces options permettent de

souscrire 118 000 actions au prix de 16,92 euros par action et ont une date d'échéance le 6 décembre 2008.

5.5.1. Options de souscription d'actions levées au cours de l'exercice écoulé par les dirigeants ou le personnel

Aucune option de souscription d'actions n'a été souscrite par les dirigeants de Cerep SA en 2001.

En 2001, 78 885 actions ont été souscrites au prix moyen de 0,88 euro par les 10 salariés de la Société ou de sa filiale non mandataires sociaux de Cerep SA dont le nombre d'actions souscrites par levée d'options est le plus élevé, par exercice de 2 623 options de souscription d'actions attribuées au titre des plans 1997 et 1998.

5.6. Opérations conclues avec les mandataires sociaux et conventions réglementées

Ces conventions sont résumées en page 77 du présent document de référence.

Au cours de l'exercice 2001, il n'a pas été conclu de conventions entre la Société et un actionnaire détenant plus de 5% des droits de vote ou une entreprise contrô-

lant un tel actionnaire. Il n'existe par ailleurs pas de conventions courantes conclues à des conditions normales au cours de l'exercice 2001, au sens de l'article 225-39 du Code de commerce.

5.7. Projet des résolutions soumises à l'assemblée générale mixte du 5 juin 2002

Résolutions relevant de la compétence de l'assemblée générale ordinaire

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 2001 tels qu'ils ont été présentés, ainsi que les opérations traduites dans ces comptes ou résumées dans ces rapports.

L'assemblée générale approuve également le montant global des dépenses et charges non déductibles des bénéfices soumis à l'impôt sur les sociétés, s'élevant à 7 492 euros.

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 approuve les comptes consolidés au 31 décembre 2001 qui lui sont présentés et prend acte que le rapport de gestion du conseil d'administration inclut le rapport sur la gestion du groupe.

Troisième résolution

L'assemblée générale décide d'affecter en totalité le bénéfice social de l'exercice d'un montant de 1 964 400 euros de la façon suivante :

Origine :

Report à nouveau antérieur	- 7 600 561 €
Résultat de l'exercice	1 964 400 €

Affectation :

Report à nouveau	- 5 636 161 €
------------------	---------------

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

Quatrième résolution

L'assemblée générale, après avoir entendu la lecture du rapport spécial des commissaires aux comptes, sur les conventions relevant des articles L. 225-38 et suivants du code de commerce, approuve les conclusions dudit rapport et les conventions qui y sont mentionnées.

Cinquième résolution

L'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité des assemblées générales ordinaires, constatant que les mandats de Groupe Y représenté par Monsieur Michel Aimé, commissaire aux comptes titulaire et de Monsieur Bernard Bailloux, commissaire aux comptes suppléant, sont arrivés à expiration, décide :

- de renouveler le mandat de Groupe Y, société anonyme au capital de 49 000 euros, dont le siège social est Technopole Venise Verte, avenue Salvador Allende, voie Euclide, BP 8421, 79024 Niort cedex 9, immatriculée au Registre du Commerce et des sociétés de Niort sous le numéro B 027 280 049, représenté par Monsieur Michel Aimé, en qualité de commissaire aux comptes titulaire, pour une nouvelle durée de six exercices, soit jusqu'à l'issue de l'assemblée générale qui statuera sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007
- de nommer Monsieur Martin Schnapper, Technopole Venise Verte, avenue Salvador Allende, voie Euclide, BP 8421, 79024 Niort cedex 9, en qualité de commissaire aux comptes suppléant pour une durée de six exercices, soit jusqu'à l'issue de l'assemblée générale qui statuera sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007.

Sixième résolution

Sur proposition du conseil d'administration, l'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité des assemblées générales ordinaires, décide de nommer en qualité d'administrateur, pour une durée de six années qui prendra fin lors de la réunion de l'assemblée générale ordinaire annuelle tenue en 2008 et statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007 :

Le Professeur André Capron
Né le 30 décembre 1930
De nationalité française
Demeurant 58, rue du Capitaine Jasmin,
59133 Phalempin

Le Professeur André Capron a d'ores et déjà déclaré accepter sa nomination aux fonctions d'administrateur et n'être frappé d'aucune incompatibilité ou interdiction l'empêchant d'exercer ses fonctions d'administrateur au sein de la société.

Septième résolution

L'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité des assemblées générales ordinaires, connaissance prise du rapport du conseil d'administration et de la note d'information visée par la Commission des opérations de bourse et conformément aux dispositions des articles L.225-209 et suivants du code de commerce, autorise le conseil d'administration, avec faculté de délégation, à acquérir les actions de la société. Le nombre maximal d'actions pouvant être détenues ou achetées en vertu de cette autorisation ne pourra excéder à tout moment 10% du nombre total d'actions composant le capital social.

Cette autorisation est donnée en vue de (par ordre de priorité décroissante):

- la régularisation du cours de bourse de la société par intervention systématique en contre-tendance sur le marché,
- la remise d'actions à titre de paiement ou d'échange (notamment dans le cadre d'opérations de croissance externe),
- la remise de titres lors de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant droit, par remboursement, conversion, échange, présentation d'un bon ou de toute autre manière, à l'attribution d'actions Cerep,
- l'achat et la vente en fonction des situations de marché,
- l'annulation des actions sous réserve, dans ce dernier cas, du vote par l'assemblée générale extraordinaire d'une résolution spécifique.

Ces opérations d'acquisition, de cession et de transfert des actions pourront être effectuées par tous moyens, notamment sur le marché ou de gré à gré et, le cas échéant, via des instruments financiers dérivés (options, bons négociables ...) à l'exclusion d'achat d'options d'achat, et à tout moment dans le respect de la réglementation en vigueur. La part du programme de rachat pouvant être effectuée par négociations de blocs pourra atteindre la totalité du programme. Cependant, dans l'hypothèse de l'utilisation du programme de rachat dans le cadre de la régularisation du cours de bourse de la société, la part du programme de rachat pouvant être effectuée par négociations de blocs n'excèdera pas 60% du programme de rachat. La présente autorisation pourra être utilisée en période d'offre publique dans les limites que pourrait permettre la réglementation boursière.

L'assemblée générale fixe :

- à 39 euros (hors frais) le prix maximum d'achat des actions et à 15 euros (hors frais) le prix minimum de vente desdites actions, sous réserve des ajustements qui seraient réalisés en cas d'augmentation de capital par incorporation de réserves et attribution d'actions gratuites, de division de la valeur nominale de l'action ou de regroupement d'actions. Ce prix minimum de vente s'applique à la fois aux actions acquises en vertu de la présente autorisation et aux actions acquises en vertu de programmes de rachat d'actions antérieurs qui n'ont pas, à ce jour, été cédées par la société ;
- à 2 000 000 euros le montant maximal des fonds destinés à la réalisation de ce programme d'achat d'actions.

En vue d'assurer l'exécution de la présente autorisation, tous pouvoirs sont conférés au conseil d'administration, avec faculté de délégation, à l'effet de :

- passer tous ordres en bourse,
- conclure tous accords en vue notamment de la tenue des registres d'achats et de ventes d'actions,
- effectuer toutes déclarations auprès de la Commission des opérations de bourse, du conseil des Marchés Financiers et de tout autre organisme, remplir toutes autres formalités, et d'une manière générale, faire le nécessaire.

La présente autorisation est donnée jusqu'à la date de la prochaine assemblée générale d'approbation des comptes dans la limite de dix-huit mois à compter du jour de la présente assemblée.

Le conseil d'administration devra informer l'assemblée générale des opérations réalisées en application de la présente autorisation.

Huitième résolution

L'assemblée générale fixe à 75 000 euros le montant global et maximum des jetons de présence qui seront alloués au conseil d'administration au titre de l'exercice 2002 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.

Résolutions relevant de la compétence de l'assemblée générale extraordinaire

Neuvième résolution

Afin de mettre les statuts de la société en conformité avec la loi 2001-420 du 15 mai 2001 relative aux nouvelles régulations économiques (" loi NRE "), l'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales extraordinaires, sur proposition du conseil d'administration, décide de modifier comme suit les articles 13, 14, 15, 16, 17 et 19 des statuts :

Article 13 – Conseil d'administration

L'article 13 des statuts de la société est annulé et remplacé comme suit :

"La société est administrée par un conseil d'administration composé de trois membres au moins et de dix huit au plus.

Une personne physique ne peut exercer simultanément plus de cinq mandats d'administrateur de sociétés anonymes ayant leur siège social sur le territoire français.

Chaque administrateur doit être propriétaire d'une action au moins pendant toute la durée de son mandat.

La durée des fonctions d'administrateur est de six années. Ils sont toujours rééligibles.

Les administrateurs ne doivent pas être âgés de plus de soixante quinze ans. "

Article 14 – Délibération du conseil d'administration

Le titre de l'article est modifié et devient " Réunions et délibérations du conseil d'administration ".

L'article 14 des statuts de la société est annulé et remplacé comme suit :

"Le conseil d'administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la société l'exige, sur convocation de son président. Il se réunit également lorsque le tiers au moins de ses membres ou le directeur général en fait la demande , sur un ordre du jour déterminé.

Les administrateurs sont convoqués aux séances du conseil par tous moyens et même verbalement.

Tout administrateur peut se faire représenter par un autre administrateur à une séance du conseil d'administration, le mandat pouvant être donné par lettre, télécopie ou télégramme. Toutefois un administrateur ne peut disposer pour une même séance, que d'une seule procuration.

Tout administrateur pourra assister, participer et voter aux réunions du conseil d'administration par des moyens de visioconférence dans les conditions prévues par la réglementation applicable au moment de son utilisation.

Les délibérations du conseil d'administration sont adoptées aux conditions de quorum et de majorité prévues par la loi ; en cas de partage des voix, celle du président est prépondérante.

Les copies ou extraits des délibérations du conseil d'administration sont valablement certifiés par le président, le directeur général ou un fondé de pouvoir habilité à cet effet. "

Article 15 – Pouvoirs du conseil d'administration

L'article 15 des statuts de la société est annulé et remplacé comme suit :

" Le conseil d'administration détermine les orientations de l'activité de la société et veille à leur mise en oeuvre. Sous réserve des pouvoirs expressément attribués aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent.

Dans les rapports avec les tiers, la société est engagée même par les actes du conseil d'administration qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

Le conseil d'administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns. Chaque administrateur reçoit toutes les informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission et peut se faire communiquer tous les documents qu'il estime utiles.

Le conseil d'administration peut consentir à tous mandataires de son choix toutes délégations de pouvoirs dans la limite de ceux qui lui sont conférés par la loi et par les présents statuts.

Le conseil peut nommer un secrétaire même en dehors de ses membres.

Il peut décider la création de comités chargés d'étudier les questions que lui-même ou son président soumet pour avis à leur examen. "

Article 16 – Président du conseil d'administration

L'article 16 des statuts de la société est annulé et remplacé comme suit :

" Le conseil d'administration nomme parmi ses membres personnes physiques un président dont il fixe la durée des fonctions, sans qu'elle puisse excéder la durée de son mandat d'administrateur.

Le président du conseil d'administration représente le conseil d'administration. Il organise et dirige les travaux de celui-ci dont il rend compte à l'assemblée générale. Il veille au bon fonctionnement des organes de la société et s'assure, en particulier, que les administrateurs sont bien en mesure de remplir leur fonctions.

Nul ne peut être nommé président du conseil d'administration s'il est âgé de plus de 65 ans.

D'autre part, si le président du conseil d'administration en fonction vient à dépasser cet âge, il est réputé démissionnaire à l'issue de la prochaine réunion du conseil d'administration.

En cas d'absence ou d'empêchement du président, le conseil désigne à chaque séance celui de ses membres présents qui doit présider la séance. "

Article 17 – Direction générale

L'article 17 des statuts de la société est annulé et remplacé comme suit :

" I - La direction générale de la société est assumée, sous sa responsabilité, soit par le président du conseil d'administration, soit par une autre personne physique nommée par le conseil d'administration, parmi les administrateurs ou en dehors d'eux, et portant le titre de directeur général.

Le conseil d'administration choisit entre les deux modalités d'exercice de la direction générale visées au paragraphe précédent et, le cas échéant, procède à la nomina-

tion du directeur général. Le choix opéré par le conseil est valable jusqu'à une décision contraire du conseil d'administration.

Les actionnaires et les tiers sont avisés de ce choix dans les conditions prévues par la loi et les règlements.

Lorsque la direction générale est assumée par le président du conseil d'administration, l'ensemble des dispositions suivantes, relatives au directeur général, lui sont applicables. La durée du mandat de directeur général est fixée par le conseil d'administration, sous réserve du droit pour ce dernier de lui retirer ses fonctions et du droit pour le directeur général d'y renoncer avant le terme de son mandat. La durée des fonctions d'un directeur général administrateur ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur.

Nul ne peut exercer simultanément plus d'un mandat de directeur général de sociétés anonymes ayant leur siège sur le territoire français, sous réserve des exceptions prévues par la loi.

Nul ne peut être nommé directeur général s'il est âgé de plus de 65 ans. D'autre part, si un directeur général en fonction vient à dépasser cet âge, il est réputé démissionnaire d'office à l'issue de la plus prochaine réunion du conseil d'administration.

Le directeur général représente la société dans ses rapports avec les tiers, avec les pouvoirs les plus étendus, dans la limite de l'objet social, sous réserve toutefois des pouvoirs expressément attribués par la loi aux assemblées générales.

Dans les rapports avec les tiers, le directeur général engage la société même par les actes qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve. Le directeur général a la faculté de substituer partiellement dans les pouvoirs autant de mandataires qu'il avisera.

En cas d'empêchement temporaire ou de décès du directeur général, le conseil d'administration peut déléguer un administrateur ou le président dans les fonctions de directeur général. En cas d'empêchement, cette délégation est de durée limitée et renouvelable. En cas de décès, elle vaut jusqu'à l'élection du nouveau directeur général.

Le directeur général est révocable à tout moment par le conseil d'administration.

II. Sur la proposition du directeur général, le conseil d'administration peut nommer des directeurs généraux délégués, personnes physiques, choisis parmi les administrateurs ou en dehors d'eux dans la limite de cinq directeurs généraux délégués.

Les directeurs généraux délégués sont révocables à tout moment par le conseil d'administration, sur proposition du directeur général ; en cas de décès, démission ou révocation de celui-ci, ils conservent, sauf décision contraire du conseil, leurs fonctions et leurs attributions jusqu'à la nomination du nouveau directeur général.

L'étendue et la durée des pouvoirs conférés aux directeurs généraux délégués sont déterminés par le conseil d'administration en accord avec le directeur général.

Lorsqu'un directeur général délégué est administrateur, la durée de ses fonctions ne peut excéder celle de son mandat.

Les directeurs généraux délégués disposent, à l'égard des tiers, des mêmes pouvoirs que le directeur général.

Nul ne peut être nommé directeur général délégué s'il est âgé de plus de 65 ans. D'autre part, si un directeur gé-

ral délégué en fonction vient à dépasser cet âge, il est réputé démissionnaire d'office à l'issue de la prochaine réunion du conseil d'administration. "

Article 19 – Assemblées générales

La première phrase du paragraphe quatre de l'article 19 des statuts de la société est modifiée comme suit :

La phrase " Le droit de participer aux assemblée est subordonné : " est remplacé par :

" Le droit de participer aux assemblées n'est pas lié à la possession d'un nombre minimal d'actions. Il est subordonné : ".

Le reste de l'article demeure inchangé.

Dixième résolution

L'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité des assemblées générales extraordinaires, connaissance prise du rapport du conseil d'administration et du rapport spécial des commissaires aux comptes, autorise le conseil d'administration en application de l'article L. 225-209 du code de commerce, à annuler, en une ou plusieurs fois, dans la limite de 10% du capital de la société par période de vingt quatre-mois, tout ou partie des actions acquises dans le cadre de la mise en œuvre des différents programmes de rachat par la société de ses propres actions.

La présente autorisation est donnée pour une période de vingt-quatre mois à compter du jour de la présente assemblée. Elle annule et remplace l'autorisation donnée au conseil d'administration par l'assemblée générale mixte du 13 juillet 2001.

Tous pouvoirs sont conférés au conseil d'administration, avec faculté de délégation, pour réaliser l'opération, constater la ou les réductions de capital consécutives aux opérations d'annulation d'actions autorisées par la présente assemblée, impartir de passer les écritures comptables correspondantes, procéder à la modification corrélative des statuts et plus généralement accomplir toutes les formalités nécessaires.

Onzième résolution

L'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées extraordinaires, connaissance prise du rapport du conseil d'administration et du rapport spécial des commissaires aux comptes, en application des dispositions des articles L.225-177 et suivants du code de commerce, autorise le conseil d'administration à consentir, au bénéfice de certains dirigeants et salariés de la société ou de ses filiales qu'il désignera, des options donnant droit à la souscription d'actions nouvelles de la société.

Cette autorisation pourra être utilisée dans le délai de trois ans à compter de ce jour.

Le nombre d'actions à émettre par la société à titre d'augmentation de capital résultant de la levée des options consenties en vertu de la présente autorisation ne saurait être supérieur à 500 000 actions d'une valeur nominale de 0,3 euro.

Le conseil d'administration arrêtera le plan d'options de souscription d'actions contenant notamment les conditions dans lesquelles seront consenties les options, ces conditions pouvant comporter ou non des clauses d'interdiction de revente immédiate de tout ou partie des titres, le prix de souscription des actions, les critères permettant de bénéficier du plan dans les limites définies ci-après.

Le conseil désignera les bénéficiaires du plan et arrêtera le montant des souscriptions consécutives aux levées d'options.

Le prix de souscription des actions par les bénéficiaires des options ne saurait être inférieur à 80 % de la moyenne des cours de clôture constatés aux vingt séances de bourse précédant le jour où les options seront consenties.

Toutefois, en ce qui concerne les bénéficiaires considérés comme résidant fiscalement aux Etats-Unis par la convention fiscale franco-américaine en vigueur, et afin que ces derniers puissent bénéficier aux Etats-Unis du régime fiscal de faveur édicté par les lois américaines, le prix de souscription des actions par les bénéficiaires sus-désignés sera au moins égal à la moyenne des cours de clôture constatés aux vingt séances de bourse précédant le jour où les options seront consenties et ce pour autant que les dispositions de la réglementation qui l'impose resteront en vigueur.

Les options de souscriptions d'actions pourront être levées par les bénéficiaires pendant un délai maximum de sept (7) ans à compter de la date à laquelle les options auront été consenties aux bénéficiaires.

La présente autorisation comporte, au profit des bénéficiaires des options, renonciation expresse des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription aux actions qui seront émises au fur et à mesure des levées d'options.

La présente autorisation sera exécutée selon les modalités prévues par la loi et les règlements en vigueur.

L'augmentation de capital social résultant des levées d'options sera définitivement réalisée du seul fait de la déclaration de levée d'option, accompagnée du bulletin de souscription et du paiement en numéraire ou par compensation avec des créances certaines, liquides et exigibles, de la somme correspondante.

L'assemblée générale donne tous pouvoirs au conseil d'administration à l'effet de constater les augmentations de capital à la suite des levées d'options, de modifier les statuts en conséquence et plus généralement faire le nécessaire.

Douzième résolution

L'assemblée générale statuant aux conditions de quorum et de majorité des assemblées générales extraordinaires, connaissance prise du rapport du conseil d'administration et du rapport spécial des commissaires aux comptes, dans le cadre des dispositions des articles L. 443-1 et suivants du code du travail et de l'article L. 225-138 du Code de commerce et conformément aux dispositions de l'article L. 225-129 VII de ce même Code :

- délègue au conseil d'administration, pour une durée de 26 mois à compter de la présente assemblée, tous pouvoirs à l'effet d'augmenter, en une ou plusieurs fois, sur ses seules décisions et s'il le juge opportun, le capital social de la société à concurrence d'un montant nominal maximum de 27 000 euros, par émission d'actions ou d'autres titres donnant accès au capital de la société réservée aux adhérents à un Plan d'Épargne Entreprise ou à un Plan Partenarial d'Épargne Salariale Volontaire de la société et des entreprises françaises ou étrangères du groupe qui y sont éligibles conformément à la loi ;
- décide que le nombre total des actions qui pourront être souscrites par les salariés en vertu de la présente délégation ne pourra être supérieur à 1% du capital social au moment de l'émission ;

- décide que le conseil d'administration pourra prévoir l'attribution gratuite d'actions ou d'autres titres donnant accès au capital de la société, étant entendu que l'avantage total résultant de cette attribution, et le cas échéant, de la décote sur le prix de souscription ne pourra pas excéder les limites légales ou réglementaires ;
- décide que le prix d'émission des actions nouvelles et des autres titres donnant accès au capital de la société sera déterminé par le conseil d'administration conformément aux dispositions légales ou réglementaires ;
- décide que les caractéristiques des autres titres donnant accès au capital de la société seront arrêtées par le conseil d'administration dans les conditions fixées par la réglementation ; et
- décide de supprimer le droit préférentiel de souscription des actionnaires en faveur des adhérents à un Plan d'Épargne Entreprise ou à un Plan Partenarial d'Épargne Salariale Volontaire.

L'assemblée générale donne tous pouvoirs au conseil d'administration pour mettre en œuvre la présente délégation, et notamment pour consentir des délais pour la libération des actions et le cas échéant des autres titres donnant accès au capital de la société, fixer les modalités et conditions des opérations et arrêter les dates et les modalités des émissions qui seront réalisées en vertu de la présente autorisation, fixer les dates d'ouverture et de clôture des souscriptions, les dates de jouissance, les modalités de libération des actions et des autres titres donnant accès au capital de la société, demander l'admission en bourse des titres créés partout où il avisera.

Le conseil d'administration aura également, avec faculté de subdélégation à son Président, tous pouvoirs pour constater la réalisation des augmentations de capital à concurrence du montant des actions qui seront effectivement souscrites, accomplir, directement ou par mandataire, toutes opérations et formalités liées aux augmentations du capital social et sur sa seule décision et, s'il le juge opportun, imputer les frais des augmentations de capital sur le montant des primes afférentes à ces augmentations et prélever sur ce montant les sommes nécessaires pour porter la réserve légale au dixième du nouveau capital après chaque augmentation.

La présente autorisation annule et remplace l'autorisation donnée au conseil par l'assemblée générale du 20 septembre 2001, non utilisée à ce jour.

Treizième 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.

5.8. Calendrier indicatif des dates de publications des informations financières

Clôture de l'exercice	31 décembre
Résultats annuels définitifs /consolidés	25 mars 2002
Résultats semestriels	2 octobre 2002
Chiffres d'affaires trimestriels	
. Premier trimestre	14 mai 2002
. Deuxième trimestre	7 août 2002
. Troisième trimestre	13 novembre 2002
. Quatrième trimestre	semaine 6, 2003
Assemblée générale	5 juin 2002

**Paris (France)**

128 rue Danton
92500 Rueil-Malmaison
Tél. +33 (0)1 55 94 84 00
Fax +33 (0)1 55 94 84 10

Poitiers (France)

Le Bois l'Evêque
86600 Celle l'Evescault
Tél. +33 (0)5 49 89 30 00
Fax +33 (0)5 49 43 21 70

Seattle (USA)

15318 NE 95th St.
Redmond, WA 98052
Tél. +1 425 895 8666
Fax +1 425 895 8668

fincom@cerep.fr

www.cerep.com