

• **cerep**  
document de référence  
rapport annuel 2002





## Table des matières

|                                                                                                      |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Chapitre 1 Responsable du document de référence et responsables du contrôle des comptes</b>       |     |
| 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. Avis des commissaires aux comptes                                                               | 5   |
| 1.5. Responsable de l'information                                                                    | 6   |
| <b>Chapitre 2. Renseignements à caractère général concernant la société et le capital</b>            |     |
| 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  |
| <b>Chapitre 3. Activités</b>                                                                         |     |
| 3.1. Résumé de l'activité                                                                            | 15  |
| 3.2. L'industrie pharmaceutique                                                                      | 17  |
| 3.3. L'apport de Cerep                                                                               | 20  |
| 3.4. Construire la plate-forme technologique                                                         | 20  |
| 3.5. Construire l'information : BioPrint®                                                            | 25  |
| 3.6. Développer et utiliser l'information : la découverte de nouveaux médicaments                    | 28  |
| 3.7. Commercialisation                                                                               | 28  |
| 3.8. Informations relatives aux brevets et autres droits de propriété intellectuelle                 | 31  |
| 3.9. Concurrence                                                                                     | 32  |
| 3.10. Fabrication et marketing                                                                       | 32  |
| 3.11. Locaux                                                                                         | 33  |
| 3.12. Développement durable                                                                          | 33  |
| 3.13. Principaux facteurs de risques                                                                 | 37  |
| 3.14. Évolution récente                                                                              | 43  |
| 3.15. Perspectives d'avenir                                                                          | 43  |
| 3.16. Chiffre d'affaires et résultat d'exploitation du premier trimestre 2003 (vérifié - non audité) | 44  |
| <b>Chapitre 4. Situation financière et résultats</b>                                                 |     |
| 4.1 Commentaires des dirigeants sur la situation financière et les résultats de la Société           | 45  |
| 4.2. Etats financiers                                                                                | 53  |
| <b>Annexe au 31 décembre 2002 - Comptes consolidés</b>                                               |     |
| A. Faits significatifs de l'exercice                                                                 | 59  |
| B. Principes et méthodes appliqués                                                                   | 59  |
| C. Analyse des principaux postes du bilan                                                            | 62  |
| D. Analyse des principaux postes du compte de résultat                                               | 66  |
| E. Instruments financiers et engagements hors bilan                                                  | 69  |
| F. Autres informations                                                                               | 72  |
| <b>Annexe au 31 décembre 2002 - Comptes sociaux</b>                                                  |     |
| A. Faits significatifs de l'exercice                                                                 | 79  |
| C. Analyse des principaux postes du bilan                                                            | 81  |
| D. Analyse des principaux postes du compte de résultat                                               | 85  |
| E. Autres informations                                                                               | 89  |
| <b>Chapitre 5. Organes d'administration, de direction et gouvernement d'entreprise</b>               |     |
| 5.1. Conseil d'administration                                                                        | 95  |
| 5.2. Comités                                                                                         | 96  |
| 5.3. Rémunération et intérêts des dirigeants                                                         | 97  |
| 5.4. Dix personnes les mieux rémunérées                                                              | 97  |
| 5.5. Honoraires des commissaires aux comptes et des membres de leurs réseaux                         | 97  |
| 5.6. Options de souscription d'actions                                                               | 98  |
| 5.7. Opérations conclues avec les mandataires sociaux et conventions réglementées                    | 98  |
| 5.8. Projet des résolutions soumises à l'assemblée générale mixte du 10 juin 2003                    | 98  |
| 5.9. Calendrier indicatif des dates de publication des informations financières                      | 101 |



# 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                                                                                                      | Date de début du premier mandat | Durée et date d'expiration des mandats                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Groupe Y Audit et Conseil<br>Technopole Venise verte<br>Avenue Salvador Allende<br>79024 Niort cedex 9<br><br>représenté par Michel Aimé | AGO du 20 décembre 1989         | du 20 décembre 1989, renouvelé lors de l'AGO du 5 juin 2002, jusqu'à la tenue de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007. |
| Ernst & Young Audit<br>7-9 Allées Haussmann<br>33000 Bordeaux<br><br>représenté par Claude Hazard                                        | AGO du 7 novembre 1997          | 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                                                                                                      | Date de début du premier mandat | Durée et date d'expiration des mandats                                                                                                                                 |
| Martin Schnapper<br>Groupe Y Audit et conseil<br>Technopole Venise verte<br>Avenue Salvador Allende<br>79024 Niort cedex 9               | AGO du 5 juin 2002              | du 5 juin 2002, jusqu'à la tenue de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007.                                              |
| Alain Vincent<br>Ernst & Young Audit<br>Tour Ernst & Young<br>Faubourg de L'Arche<br>92037 Paris La Défense cedex                        | AGO du 7 novembre 1997          | 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

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. Les données prospectives présentées correspondent à des objectifs des dirigeants et non des données prévisionnelles isolées résultant d'un processus d'élaboration structuré.

Les comptes annuels et les comptes consolidés pour les exercices clos les 31 décembre 2002 et 31 décembre 2001 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 20 mai 2003

Les Commissaires aux comptes

Groupe Y Audit et conseil  
Michel Aimé

Ernst & Young Audit  
Claude Hazard

## 1.5. RESPONSABLE DE L'INFORMATION

Nom et qualité du responsable : Sophie Macault  
Directeur juridique  
Cerep  
128, rue Danton  
92500 Rueil-Malmaison  
tél. +33 (0)1 55 94 84 00  
fax +33 (0)1 55 94 84 08  
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 (article 2 des statuts de la Société)

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 (article 4 des statuts de la Société)

128, rue Danton - 92500 Rueil-Malmaison

##### 2.1.4. Durée de la Société (article 5 des statuts 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 (article 1 des statuts de la Société)

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 (article 7 des statuts de la Société)

Chaque exercice social a une durée d'une année, qui commence le 1<sup>er</sup> janvier et finit le 31 décembre.

##### 2.1.7. Objet social (article 3 des statuts de la Société)

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 (article 8 des statuts de la Société)

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 (articles 19 et 20 des statuts de la Société)

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 de participer aux assemblées n'est pas lié à la possession d'un nombre minimal d'actions. Il est subordonné à l'inscription de l'actionnaire dans les comptes de la société pour les propriétaires d'actions nominatives, au dépôt, au lieu indiqué par l'avis de convocation, d'une attestation d'inscription en compte 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.

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 (articles 9 et 11 des statuts de la Société)**

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.

A aucune action n'est attaché un droit de vote double.

#### **2.1.13. Franchissement de seuils (article 11 des statuts de la Société)**

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**

Au cours de l'exercice 2002, le conseil d'administration a fait usage de l'autorisation donnée, par l'assemblée générale mixte des actionnaires de Cerep du 13 juillet 2001 puis celle du 5 juin 2002 conformément aux articles L 225-209 et suivants du Code de commerce, d'acheter des actions de la Société (notes d'information visées par la Commission des Opérations de Bourse le 27 juin 2001 sous le numéro 01-885 et le 15 mai 2002 sous le numéro 02-560).

En novembre 2001, la Société a conclu avec Oddo & Cie et Oddo Pinatton Corporate, un contrat au terme 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 de Cerep. Oddo Pinatton Corporate exerce un mandat d'animation de marché en pleine indépendance.

En complément des opérations réalisées au cours de l'exercice en vertu du contrat ci-dessus mentionné, la Société a autorisé Oddo Pinatton à procéder à des rachats d'actions pour le compte de la Société en vue de la régularisation du cours de bourse.

Au total la Société a, au cours de l'exercice 2002, racheté 95 653 actions au cours moyen de 18,14 euros et vendu 86 654 actions au cours moyen de 18,61 euros. Au 31 décembre 2002, 9 362 actions propres sont inscrites au nom de la Société.

Depuis le 1er janvier 2003, Cerep a acheté 8 actions au cours moyen de 7,28 euros.

Il est proposé à l'assemblée générale mixte du 10 juin 2003 de se prononcer sur un nouveau programme de rachat. En vertu de cette autorisation, les opérations d'acquisition, de cession et de transfert des actions pourraient être effectuées par tous moyens dans le respect de la réglementation en vigueur. La part du programme de rachat pouvant être effectuée par négociations de blocs pourrait atteindre la totalité du programme. La présente autorisation pourrait

être utilisée en période d'offre publique dans les limites que pourrait permettre la réglementation boursière. Le prix maximum d'achat serait de 31,70 euros (hors frais) par action et le prix minimum de vente des actions serait de 3,34 euros (hors frais). Le montant maximal des fonds destinés à la réalisation de ce programme d'achat d'actions serait de 2 000 000 euros.

Les objectifs de ce programme de rachat seraient la régulation du cours de bourse de la société par intervention systématique en contre tendance sur le marché, ou plus généralement de l'achat et la vente en fonction des situations de marché, de l'attribution d'actions aux salariés de la société et/ou des sociétés du Groupe au titre de leur participation aux fruits de l'expansion de l'entreprise ou d'un plan d'épargne d'entreprise ou de Groupe, de consentir des options d'achat d'actions au profit de salariés et/ou dirigeants de la société et/ou des sociétés du Groupe, de la remise d'actions à titre de paiement ou d'échange (notamment dans le cadre d'opérations de croissance externe), de la remise de titres lors de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant droit, par remboursement, conversion, échéance, présentation d'un bon ou de toute autre manière à l'attribution d'actions Cerep, de l'annulation des actions sous réserve, dans ce dernier cas, du vote par l'assemblée générale extraordinaire d'une résolution spécifique.

### 2.1.15. Consultation des documents sociaux

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

## 2.2. RENSEIGNEMENTS CONCERNANT LE CAPITAL SOCIAL

### 2.2.1. Capital social

Au 30 avril 2003, le capital social s'élève à 3 587 242,50 euros divisé en 11 957 475 actions de 0,30 euro de nominal, entièrement libéré.

#### Opérations sur le capital au cours de l'exercice 2002

Au cours de l'exercice 2002, 134 240 actions nouvelles ont été souscrites par levée d'options de souscription d'actions et par exercice de bons de souscription d'actions, soit une augmentation de capital totale de 40 272 euros.

Au 31 décembre 2002, le capital social s'élève à 3 585 892,50 euros divisé en 11 952 975 actions de 0,30 euro de nominal, entièrement libéré.

### 2.2.2. Evolution du capital au cours des 3 derniers exercices

| Date         | Opération                                                | Nombre de titres émis | Augmentation de capital | Prime d'émission | Montant successif du capital | Nombre d'actions cumulé | Valeur nominale |
|--------------|----------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|------------------|------------------------------|-------------------------|-----------------|
| CA 21.03.00  | Conversion du capital en euros (AGE 26.06.98)            | 2 107 402             | —                       | —                | 3 161 103€                   | 2 107 402               | 1,50€           |
| CA 13.06.00  | Exercice de BSA (AGE 07.10.96)                           | 14 850                | 22 275€                 | 30 547€          | 3 183 378€                   | 2 122 252               | 1,50€           |
| CA 13.06.00  | Levée d'options de souscription d'actions (AGE 31.01.97) | 9 504                 | 14 256€                 | 9 892€           | 3 197 634€                   | 2 131 756               | 1,50€           |
| CA 20.12.00  | Exercice de BSA (AGE 07.10.96 et 31.01.97)               | 5 094                 | 7 641€                  | 10 478€          | 3 205 275€                   | 2 136 850               | 1,50€           |
| CA 20.12.00  | Levée d'options de souscription d'actions (AGE 31.01.97) | 5 112                 | 7 668€                  | 5 320€           | 3 212 943€                   | 2 141 962               | 1,50€           |
| CA 01.06.01  | Exercice de BSA (AGE 31.01.97)                           | 936                   | 1 404€                  | 1 925€           | 3 214 347€                   | 2 142 898               | 1,50€           |
| AGE 13.07.01 | Division du nominal (div. par 5)                         | 10 714 490            | —                       | —                | 3 214 347€                   | 10 714 490              | 0,30€           |
| CA 24.09.01  | Exercice de BSA (AGE 07.10.96)                           | 1 080                 | 324€                    | 224,82€          | 3 214 671€                   | 10 715 570              | 0,30€           |
| CA 24.09.01  | Levée d'options de souscription d'actions (AGE 31.01.97) | 62 640                | 18 792€                 | 13 039,35€       | 3 233 463€                   | 10 778 210              | 0,30€           |



| Date        | Opération                                                | Nombre de titres émis | Augmentation de capital | Prime d'émission | Montant successif du capital | Nombre d'actions cumulé | Valeur nominale |
|-------------|----------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|------------------|------------------------------|-------------------------|-----------------|
| CA 24.09.01 | 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              | 0,30€           |
| CA 27.09.01 | Augmentation de capital                                  | 988 000               | 296 400€                | 11 381 760€      | 3 532 555,5€                 | 11 775 185              | 0,30€           |
| CA 14.03.02 | 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              | 0,30€           |
| CA 14.03.02 | Levée d'options de souscription d'actions (AGE 26.06.98) | 4 925                 | 15 387€                 | 13 909€          | 3 562 113€                   | 11 873 710              | 0,30€           |
| CA 14.03.02 | Exercice de BSA (AGE 31.01.97)                           | 2 880                 | 1 463,51€               | 599,51€          | 3 562 977€                   | 11 876 590              | 0,30€           |
| CA 26.09.02 | Levée d'options de souscription d'actions (AGE 26.06.98) | 16 625                | 67 453,01€              | 62 465,51€       | 3 567 796,5€                 | 11 893 215              | 0,30€           |
| CA 26.09.02 | Levée d'options de souscription d'actions (AGE 31.01.97) | 59 760                | 30 367,849€             | 12 439,84€       | 3 585 892,50€                | 11 952 975              | 0,30€           |
| CA 28.04.03 | Levée d'options de souscription d'actions (AGE 26.06.98) | 4 500                 | 18 497,70€              | 17 147,70€       | 3 587 242,50€                | 11 957 475              | 0,30€           |

A la date du présent document de référence et depuis le 30 avril 2003, aucune nouvelle action n'a été créée.

### 2.2.3. Répartition du capital social et des droits de vote au 30 avril 2003

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 : 8,18 % des actions (978 126) et des droits de vote
- . Participations excédant le vingtième du capital ou des droits de vote : Thierry Jean : 7,19 % des actions (859 733) et des droits de vote

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

| Actionnaires au 30 avril 2003 | Nombre d'actions  | %              |
|-------------------------------|-------------------|----------------|
| Institut Pasteur de Lille     | 978 126           | 8,18%          |
| Thierry Jean                  | 859 733           | 7,19%          |
| Sous-total                    | 1 837 859         | 15,38%         |
| Autres/Public                 | 10 115 116        | 84,62%         |
| <b>Total</b>                  | <b>11 952 975</b> | <b>100,00%</b> |

A la connaissance de la Société, il n'existe pas d'autres actionnaires détenant directement, indirectement ou de concert, 5% ou plus du capital ou des droits de vote.

#### Franchissements de seuil

- . Le 20 mai 2002, Fidelity Investments représentant FMR Corp. société anonyme américaine, Fidelity International Limited (FIL), société anonyme des Bermudes et la famille Johnson, a déclaré avoir franchi à la hausse le seuil de 5 % du capital et des droits de vote de la Société. Suite à de nouvelles acquisitions, sa participation dans le capital de Cerep s'élevait à 5,09 % du capital et des droits de vote.
- . Le 16 octobre 2002, 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 seuil de 5 % du capital et des droits de vote de la Société. Suite à de nouvelles cessions, sa participation dans le capital de Cerep s'élevait à 4,67 % du capital et des droits de vote.

## 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 2002, 2001 et 2000.

| Actionnaires                                                   | 31.12.02<br>% du capital | 31.12.01<br>% du capital | 31.12.00<br>% du capital |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Institut Pasteur de Lille                                      | 8,18%                    | 8,57 %                   | 9,90 %                   |
| Thierry Jean                                                   | 7,19%                    | 7,15 %                   | 8,14 %                   |
| Capital détenu par le public (y compris les salariés de Cerep) | 84,63%                   | 84,28 %                  | 81,96 %                  |
| <b>Total</b>                                                   | <b>100,00%</b>           | <b>100,00 %</b>          | <b>100,00 %</b>          |

A la connaissance de la Société, le nombre d'actionnaires de Cerep s'élève à environ 11 800 au 8 avril 2003.

## 2.2.5. Capital potentiel

### 2.2.5.1. Autorisations d'augmentation de capital

- L'assemblée générale du 5 juin 2002 a donné tous pouvoirs au conseil d'administration à l'effet de 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 l'assemblée du 5 juin 2002. Le nombre d'actions à émettre par la société à titre d'augmentation de capital résultant de la levée des options consenties ne saurait être supérieur à 500 000 actions d'une valeur nominale de 0,30 euro.
- L'assemblée générale du 5 juin 2002 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 90 000 actions nouvelles de la Société de 0,30 euro de nominal. Cette autorisation est valable 26 mois à compter de l'assemblée du 5 juin 2002.

### 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 2002, il existe quatre plans d'options de souscription d'actions qui ont été mis en place respectivement par les assemblées des 31 janvier 1997, 26 juin 1998, 10 mai 2000 et 5 juin 2002 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 2002, 113 760 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, 17 600 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. 94 130 options ont été attribuées par le conseil d'administration lors de ses réunions du 20 décembre 2000, 7 décembre 2001 et 18 juillet 2002.

#### • Plan d'options 2002

L'assemblée générale du 5 juin 2002 a autorisé l'attribution de 500 000 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 3 ans. La présente autorisation n'a pas encore été utilisée à ce jour.



Les tableaux suivants résument certaines informations concernant les options de souscription au 30 avril 2003.

### 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 <sup>1</sup> | 0                   | 36 000              | 108 000             |
| Nombre d'options annulées <sup>2</sup>                                          | 0                   | 0                   | 97                  |
| Point de départ d'exercice des options <sup>3</sup>                             | 31.01.99            | 02.07.99            | 08.10.99            |
| Date d'expiration <sup>4</sup>                                                  | 30.01.02            | 01.07.02            | 07.10.02            |
| Prix de souscription par action                                                 | 2,54 € <sup>5</sup> | 2,54 € <sup>5</sup> | 2,54 € <sup>5</sup> |
| Nombre d'actions souscrites au 30.04.03                                         | 115 200             | 57 600              | 136 080             |
| Solde d'actions à souscrire (après exercice et annulation)                      | 0                   | 0                   | 16 200              |

### 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 <sup>1</sup> | 72 750               | 7 500                 | 37 275                | 0                     | 70 000                | 26 200                |
| Nombre d'options annulées <sup>2</sup>                                          | 3 650                | 0                     | 0                     | 0                     | 0                     | 0                     |
| Point de départ d'exercice des options <sup>3</sup>                             | 07.09.00             | 21.01.01              | 07.07.01              | 24.09.01              | 19.01.02              | 13.06.02              |
| Date d'expiration <sup>4</sup>                                                  | 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 € <sup>5</sup> | 23,543 € <sup>5</sup> | 15,185 € <sup>5</sup> | 15,789 € <sup>5</sup> | 20,553 € <sup>5</sup> | 73,578 € <sup>5</sup> |
|                                                                                 | 42,15 € <sup>6</sup> | 24,782 € <sup>6</sup> | 15,985 € <sup>6</sup> |                       | 21,635 € <sup>6</sup> | 77,450 € <sup>6</sup> |
| Nbre d'actions souscrites au 30.04.03                                           | 1000                 | 0                     | 13 325                | 0                     | 20 700                | 0                     |
| Solde d'actions à souscrire (après exercice et annulation)                      | 197 250              | 10 000                | 76 625                | 1 600                 | 132 350               | 33 400                |

### 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              | 18.07.02              |
| Nombre d'options attribuées                                                     | 9 900                 | 80 530                | 3 700                 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites                                  | 49 500                | 402 650               | 18 500                |
| Dont : nombre d'actions pouvant être souscrites par les dirigeants <sup>1</sup> | 0                     | 103 700               | 10 000                |
| Nombre d'options annulées <sup>2</sup>                                          | 567                   | 120                   | 0                     |
| Point de départ d'exercice des options <sup>3</sup>                             | 20.12.02              | 07.12.03              | 18.07.04              |
| Date d'expiration <sup>4</sup>                                                  | 19.12.07              | 06.12.08              | 17.07.09              |
| Prix de souscription par action                                                 | 78,753 € <sup>5</sup> | 16,731 € <sup>6</sup> | 12,694 € <sup>6</sup> |
|                                                                                 | 82,898 € <sup>7</sup> | 17,612 € <sup>8</sup> |                       |
| Nombre d'actions souscrites au 30.04.03                                         | 0                     | 0                     | 0                     |
| Solde d'actions à souscrire (après annulation)                                  | 46 665                | 402 050               | 18 500                |
| Nombre d'options restant à attribuer                                            | 90 100                | 9 570                 | 5 870                 |

<sup>1</sup> On entend par dirigeants les membres du comité stratégique (cf. chapitre 5)

<sup>2</sup> Nombre d'actions annulées par le conseil d'administration du 18 juillet 2002 suite au départ de certains bénéficiaires

<sup>3</sup> 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

<sup>4</sup> Dans chaque cas, la date indiquée est celle de la date d'expiration ultime des options attribuées concernées.

<sup>5</sup> Bénéficiaires français pour 5 actions

<sup>6</sup> Bénéficiaires américains pour 5 actions

<sup>7</sup> Bénéficiaires français pour 1 action

<sup>8</sup> 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 30 avril 2003                   | Nombre d'actions  | % du capital et des droits de vote |
|-------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------|
| Institut Pasteur de Lille                       | 978 126           | 7,59 %                             |
| Thierry Jean                                    | 859 733           | 6,67 %                             |
| Détenteurs d'options de souscriptions d'actions | 934 640           | 7,25 %                             |
| Autres/Public                                   | 10 119 616        | 78,49 %                            |
| <b>Total</b>                                    | <b>12 892 115</b> | <b>100,00 %</b>                    |

Au 30 avril 2003, il n'existe pas d'autres titres donnant, par exercice, accès au capital.

A titre indicatif, si la totalité des 934 640 actions susceptibles d'être créées par levée d'options de souscription d'actions étaient émises, un actionnaire qui détenait 1% du capital au 30 avril 2003, détiendrait après émission potentielle de 934 640 actions, environ 0,93% du capital et des droits de vote.

#### 2.2.6. Pacte d'actionnaires

Néant

#### 2.2.7. Nantissement

Aucune action de la Société ne fait l'objet d'un nantissement.

### 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 de septembre 2001 à avril 2003 (en euros)

| Mois                  | Nombre d'actions échangées | Cours de bourse le plus haut | Cours de bourse le plus bas | Cours moyen (dernier) |
|-----------------------|----------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Septembre 2001</b> | 461 142                    | 16,65                        | 8,50                        | 12,68                 |
| Octobre               | 521 193                    | 18,65                        | 11,50                       | 14,77                 |
| Novembre              | 544 131                    | 19,09                        | 16,05                       | 17,80                 |
| Décembre              | 336 501                    | 18,80                        | 15,56                       | 16,52                 |
| <b>Janvier 2002</b>   | 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                    | 20,00                        | 18,90                       | 19,33                 |
| Mai                   | 749 345                    | 19,95                        | 16,00                       | 17,54                 |
| Juin                  | 344 636                    | 17,60                        | 12,02                       | 14,15                 |
| Juillet               | 386 767                    | 15,80                        | 11,15                       | 12,63                 |
| Août                  | 237 307                    | 15,00                        | 11,00                       | 14,48                 |
| Septembre             | 190 738                    | 14,20                        | 8,22                        | 9,55                  |
| Octobre               | 532 810                    | 9,95                         | 6,48                        | 9,25                  |
| Novembre              | 424 235                    | 10,00                        | 7,99                        | 9,95                  |
| Décembre              | 480 316                    | 10,75                        | 8,08                        | 9,20                  |
| <b>Janvier 2003</b>   | 350 893                    | 11,85                        | 8,28                        | 9,39                  |
| Février               | 469 616                    | 9,70                         | 8,00                        | 8,31                  |
| Mars                  | 432 112                    | 8,48                         | 6,52                        | 7,38                  |
| Avril                 | 533 855                    | 9,20                         | 7,07                        | 9,10                  |



## **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.

## Chapitre 3

### Activités

#### 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.

Depuis plusieurs années, Cerep a développé une approche originale et innovante de la drug discovery basée sur la prédiction par ordinateur (*in silico*) des propriétés cliniques des médicaments à partir de leur structure chimique et de leur comportement déterminé *in vitro*. Les modèles informatiques prédictifs, propriété de Cerep, ont été développés par analyse statistique d'une base de données relationnelle, BioPrint®, générée par Cerep et incluant les données physico-chimiques, pharmacologiques et cliniques de plus de 2000 médicaments actuellement sur le marché ou ayant échoué pendant – ou à l'issue – des phases de développement cliniques. Cette approche permet de limiter le nombre de produits à synthétiser et à tester dans les phases de recherche et d'orienter les candidats-médicaments lors des essais cliniques.

• Les chiffres clés du Groupe sont résumés ci-après :

| Bilan et compte de résultat consolidés (extraits) | 2002          | 2001   |
|---------------------------------------------------|---------------|--------|
| <b>Bilan (K€)</b>                                 |               |        |
| Actifs immobilisés                                | <b>11 367</b> | 7 264  |
| Actifs circulants                                 | <b>36 348</b> | 33 634 |
| Total actif                                       | <b>47 715</b> | 40 898 |
| Capitaux propres                                  | <b>29 322</b> | 26 171 |
| Provisions pour risques et charges                | <b>377</b>    | 355    |
| Dettes                                            | <b>18 016</b> | 14 372 |
| Total passif                                      | <b>47 715</b> | 40 898 |
| <b>Compte de résultat (K€)</b>                    |               |        |
| Produits d'exploitation                           | <b>35 675</b> | 28 366 |
| . Chiffre d'affaires                              | <b>34 503</b> | 27 668 |
| Charges d'exploitation                            | <b>32 101</b> | 26 356 |
| Résultat d'exploitation                           | <b>3 574</b>  | 2 010  |
| Résultat financier                                | <b>-367</b>   | 264    |
| Résultat courant                                  | <b>3 207</b>  | 2 274  |
| Résultat exceptionnel                             | <b>- 13</b>   | - 520  |
| Impôts                                            | <b>- 2</b>    | - 643  |
| Résultat net                                      | <b>3 196</b>  | 2 397  |
| Dépenses de R&D                                   | <b>10 904</b> | 11 394 |
| Effectifs                                         | <b>330</b>    | 271    |
| Salaires et charges                               | <b>15 649</b> | 13 051 |

• Relations mère-filiales

Voir également 4.1.7. Filiales, page 51, C.1.3. Immobilisations financières brutes, page 81, ainsi que le rapport spécial des commissaires aux comptes de la Société sur les conventions réglementées pages 92 à 94.

A la date du présent document de référence, la Société détient à 100% deux filiales, Cerep, Inc. (Etats-Unis), créée en 1997 et Cerep Japan Corporation (Japon), créée au début de l'exercice 2003.

Thierry Jean, Président-directeur général de Cerep SA, est également Chairman & CEO de Cerep, Inc. et Président de Cerep Japan Corp.

Cerep, Inc. a pour activité le développement et la réalisation de tests de profilage pharmaceutique *in vitro* qu'elle effectue pour le compte de tiers. La filiale américaine réalise par ailleurs des prestations de recherche pour la société mère et participe au développement de BioPrint®. La propriété industrielle afférente à ces prestations de recherche et développement de BioPrint® est détenue par Cerep SA qui en supporte les coûts.

Cerep Japan Corp. a pour activité unique la commercialisation des produits et services de Cerep SA et de Cerep, Inc. Ses activités pour le compte de la société mère et de Cerep, Inc. sont rémunérées au coût, plus marge. A ce jour, Cerep Japan Corp. n'emploie qu'un seul salarié en charge des activités commerciales dans la zone Asie.

Cerep SA définit les orientations de recherche et de développement du Groupe. Par ailleurs certains membres de l'équipe de direction de Cerep SA réalisent des prestations de management pour le compte de Cerep, Inc., qui sont rémunérées par cette dernière au coût, plus marge.



#### • Information sectorielle

Les entités du Groupe opèrent dans le même secteur de recherche et développement de candidats-médicaments pour l'industrie pharmaceutique. L'activité du Groupe est concentrée sur trois zones géographiques – Europe, Amérique du Nord et Asie – les autres régions du monde représentant une part non significative. Les moyens humains et matériels du Groupe sont situés en Europe et en Amérique du Nord.

Les tableaux ci-après fournissent l'analyse du chiffre d'affaires, de la répartition des immobilisations et des effectifs par zone géographique.

#### • Chiffre d'affaires par zone géographique

| K€               | 31.12.01      |               | 31.12.02      |               | Variations   |              |
|------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------|--------------|
|                  | Valeurs       | %             | Valeurs       | %             | Valeurs      | %            |
| Europe           | 10 991        | 39,7%         | 15 551        | 45,1%         | 4 560        | 41,5%        |
| dont France      | 5 821         | 21,0%         | 7 590         | 22,0%         | 1 769        | 30,4%        |
| Amérique du Nord | 13 606        | 49,2%         | 16 409        | 47,6%         | 2 803        | 20,6%        |
| Asie             | 3 038         | 11,0%         | 2 542         | 7,4%          | -496         | -16,3%       |
| Autres           | 33            | 0,1%          | 1             | 0,0%          | -32          | -97,0%       |
| <b>Total</b>     | <b>27 668</b> | <b>100,0%</b> | <b>34 503</b> | <b>100,0%</b> | <b>6 835</b> | <b>24,7%</b> |

#### • Répartition géographique des immobilisations

| K€                            | Europe (France) |               | Amérique du Nord (Etats-Unis) |              | Total         |               |
|-------------------------------|-----------------|---------------|-------------------------------|--------------|---------------|---------------|
|                               | 01.01.02        | 31.12.02      | 01.01.02                      | 31.12.02     | 01.01.02      | 31.12.02      |
| <b>Valeurs brutes</b>         |                 |               |                               |              |               |               |
| Immobilisations incorporelles | 919             | 1 122         | 70                            | 118          | 989           | 1 240         |
| Immobilisations corporelles   | 10 200          | 15 014        | 2 190                         | 1 980        | 12 390        | 16 994        |
| <b>Total</b>                  | <b>11 119</b>   | <b>16 136</b> | <b>2 260</b>                  | <b>2 098</b> | <b>13 379</b> | <b>18 234</b> |
| <b>Valeurs nettes</b>         |                 |               |                               |              |               |               |
| Immobilisations incorporelles | 351             | 167           | 1                             | 39           | 352           | 206           |
| Immobilisations corporelles   | 6 091           | 9 565         | 693                           | 433          | 6 784         | 9 998         |
| <b>Total</b>                  | <b>6 442</b>    | <b>9 732</b>  | <b>694</b>                    | <b>472</b>   | <b>7 136</b>  | <b>10 204</b> |

#### • Personnel salarié au 31 décembre 2002

| K€           | Europe (France) | Amérique du Nord (Etats-Unis) | <b>Total 2002</b> | Total 2001 |
|--------------|-----------------|-------------------------------|-------------------|------------|
| Cadres       | 91              | 12                            | <b>103</b>        | 93         |
| Techniciens  | 169             | 18                            | <b>187</b>        | 141        |
| Employés     | 37              | 3                             | <b>40</b>         | 37         |
| <b>Total</b> | <b>297</b>      | <b>33</b>                     | <b>330</b>        | <b>271</b> |

#### • 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-chimique ou chimique et compte à la fin de l'exercice 2002 environ 290 partenaires commerciaux qui incluent notamment GlaxoSmithKline, Aventis, Bristol-Myers Squibb (BMS), Roche, Solvay, Pfizer (également souscripteur à BioPrint®). Cerep réalise directement ses prestations de recherche (y compris dans le cadre des accords de collaboration stratégique) et ne fait pas appel à la sous-traitance.

La stratégie de Cerep est d'utiliser ses technologies pour proposer à l'industrie pharmaceutique un ensemble de solutions s'étendant de la simple vente de services de recherche jusqu'à la licence de candidats-médicaments qui donnerait lieu à des versements de redevances si le produit atteint le marché. Dans le cadre de cette stratégie, la Société finance les recherches nécessaires à la découverte de ses propres candidats-médicaments par les profits générés par la vente de services et des souscriptions à sa base de données BioPrint®.

Cerep réalise à ce jour l'essentiel de son chiffre d'affaires par la vente de services dans les domaines de la pharmacologie et de la chimie et la vente de souscriptions à BioPrint®. Cerep développe en parallèle un portefeuille de candidats-médicaments financé pour partie en collaboration avec des groupes pharmaceutiques majeurs et pour partie sur fonds propres. Tous les candidats-médicaments développés par Cerep ou en collaboration sont au stade pré-clinique. Un premier produit, développé en partenariat avec BMS, pourrait entrer en clinique en 2003.

#### • Programme 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 des collaborations. La Société mène à ce jour plusieurs programmes de recherche et développement en parallèle qui couvrent des domaines thérapeutiques variés au titre de l'accord signé avec Sanofi-Synthelabo en décembre 1997 et étendu en 2002 (et plus récemment en 2003).

En octobre 2002, Cerep a transmis à son partenaire BMS deux candidats-médicaments au terme d'une collaboration signée en octobre 1999. Depuis octobre 2002, BMS poursuit le développement de ces produits. Les frais de développement sont supportés par BMS uniquement. Le plus avancé des produits, un inhibiteur des protéines d'adhésion ICAM/LFA-1 impliquées dans l'inflammation, pourrait entrer en développement clinique dans le courant de l'année 2003 entraînant le paiement d'un premier milestone (ou versement d'étape). Le développement pré-clinique du deuxième produit, visant le traitement de maladies liées à la coagulation sanguine, est poursuivi par BMS.

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. A ce jour, cet accord n'a pas donné lieu à l'identification d'un candidat-médicament.

#### • Programme de recherche de Cerep pour son propre compte

Cerep a par ailleurs initié en 2001 et étendu en 2002 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 a ainsi été initié en 2000 avec un laboratoire académique. Il porte sur la recherche de molécules actives sur les récepteurs à la sérotonine de type 5-HT<sub>4</sub>, impliqués dans certains troubles gastro-intestinaux et cardio-vasculaires. Le premier brevet a été déposé en février 2001. Les travaux de Cerep ont permis d'optimiser une famille de produits particulièrement puissants et sélectifs sur la cible considérée. La Société entend initier en 2003 les démarches en vue de licencier ce produit à un groupe pharmaceutique.

## 3.2. L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

### 3.2.1. Le marché

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



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

En conséquence, les budgets affectés à la recherche et développement par les industriels pharmaceutiques connaissent une croissance significative<sup>1</sup>. 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 800 millions de dollars<sup>2</sup>.

### 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 marché<sup>3</sup>. 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 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 immense<sup>4</sup>. 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.

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

2 J.A. DiMasi – Journal of Health Economics 22, 2003

3 CMC 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  $10^{17}$ ...

### • 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, 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<sup>1</sup>.

Afin d'évaluer leurs 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 (Absorption, 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<sup>2</sup>. 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 inadaptées 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



### 3.3. L'APPORT DE CEREP

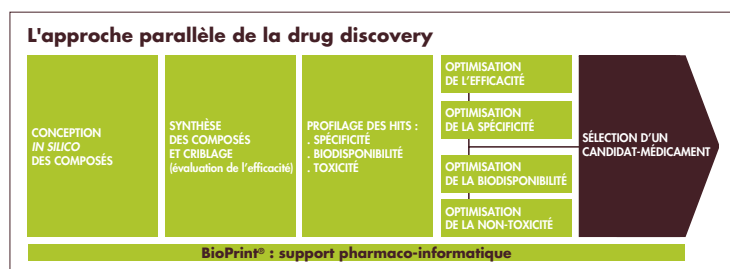
#### L'émergence de l'approche parallèle de la drug discovery

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'écarter le plus tôt possible ceux condamnés à échouer au cours de leur développement. Un pas important a été

franchi par Cerep dès 1997, puisque la Société a progressivement développé des technologies pionnières de drug discovery *in silico*. Ces outils informatiques sophistiqués d'assistance à la recherche permettent de réduire encore le temps et le coût de développement d'un médicament. En 1999, Cerep a initié la construction d'une base de données – BioPrint® – qui est utilisée pour développer des modèles informatiques prédictifs des propriétés biologiques des futurs médicaments. Cerep peut aujourd'hui modéliser et cribler virtuellement un très grand nombre de composés et délivrer sur les composés retenus pour le développement des informations propres à faciliter la sélection et l'optimisation des candidats-médicaments, grâce à sa base de données BioPrint®. De



la construction et l'exploitation de sa 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 plus de 50 chimistes qui regroupent ces trois expertises.

En 2002, la Société a conclu des accords d'optimisation de candidats-médicaments ou de vente de chimiothèques avec 17 groupes pharmaceutiques ou biotechnologiques.

#### • La conception des chimiothèques

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 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 jusqu'à 10-20mg par produit.

Pour s'assurer de la pureté et de la qualité des composés synthétisés, Cerep a développé un laboratoire automatisé capable d'analyser environ 1500 produits par jour. Plus récemment, Cerep s'est équipée 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 corporative de Cerep est utilisée dans les programmes de drug discovery de Cerep et dans les programmes de criblage à haut débit. Son contenu 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 corporative. La pureté de chaque produit (supérieure à 80%) a été vérifiée. Les composés répondent aux critères généralement acceptés pour les candidats-médicaments.

Dès 2002, Cerep a procédé au développement de la deuxième génération d'Odyssey, Odyssey II. Celle-ci compte à ce jour 16 000 produits d'une pureté moyenne de 92%, sélectionnés pour leur intérêt pharmacologique à partir des modèles issus de BioPrint®. D'un point de vue commercial, chaque client choisit, parmi les 16 000 produits disponibles – 40 000 prévus à la fin de l'année 2003 –, le nombre et la structure des composés qui l'intéressent. 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.

Des chimiothèques de ce type ont notamment été synthétisées pour des sociétés pharmaceutiques telles que Aventis, Fournier, Grünenthal, Sanofi-Synthelabo et Zambon.

- **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 mises 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 (BMS), Aventis, Sanofi-Synthelabo, et dont certains ont eu la responsabilité de l'optimisation de molécules aujourd'hui en Phase III de développement clinique.

Les chimistes médicaux de Cerep ont travaillé à l'optimisation des candidats-médicaments identifiés dans le cadre de la collaboration avec BMS mais également du programme de recherche en propre de Cerep portant sur 5HT4. Ils sont par ailleurs impliqués dans la collaboration avec Sanofi-Synthelabo portant sur quatre programmes de drug discovery.

- **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

Au cours de l'année 2002, les activités de criblage et de profilage ont bénéficié à plus de 200 clients.

- **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) – servis par une équipe de huit biologistes et ingénieurs.

La mise au point des modèles est rapide comme le montre le nombre important – plus de 200 – de tests adaptés au format haut débit.

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, étant donné le temps raisonnable qu'il faudrait à un tiers pour sélectionner, développer puis valider les modèles utilisés et les systèmes robotiques nécessaires.

- **Le profilage 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 près de 450 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. En 2002 la Société a reçu et testé plus de 86 000 produits et généré plus de 2 000 000 de données pour sa seule activité de profil.

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

Les modèles *in vitro* utilisés pour tester les molécules sont tous parfaitement validés, constants et reproductibles ; leur sélection bénéficie de 14 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. Des processus conduits en parallèle permettent de tester plusieurs milliers de composés par an. En 2002, des études de profilage pharmaceutique *in vitro* ont été réalisées pour plus de 80 clients.



- **Les paramètres physico-chimiques**

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

- **La perméabilité intestinale**

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

- **Le métabolisme**

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

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

- **La prédiction *in vitro* des complications cardio-vasculaires**

De nombreux candidats-médicaments échouent en développement par leurs effets néfastes sur le système cardiovasculaire. Un syndrome bien connu est celui de la torsade de pointe, résultant d'un allongement de l'intervalle entre les phases Q et T de l'électrocardiogramme, qui, à présent bien caractérisé, résulte d'un effet des molécules sur un type de canaux ioniques cardiaques. Cerep a mis au point un modèle d'électrophysiologie *in vitro* permettant de déterminer l'effet d'une molécule sur les canaux impliqués dans ce syndrome.

- **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 80 modèles animaux (dont 18 développés en 2002), dans des domaines thérapeutiques tels que les pathologies des systèmes nerveux, cardiovasculaire, rénal et gastro-intestinal, ainsi que l'inflammation.

Les activités de pharmacologie *in vivo* ont bénéficié à 39 clients en 2002.

### 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.

Depuis l'initiation de BioPrint® en 1998, l'équivalent de 15 à 20 personnes plein temps (*full time equivalent* ou FTEs) sont dédiées chaque année au développement de la base de données.

#### 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 tridimensionnelle, 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 des normes strictes d'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 (plus de 2000 à la fin 2002). 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 2002, BioPrint® intégrait les informations sur plus de 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 tridimensionnelles 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 a fait l'objet d'une demande internationale de brevet. A ce jour, ce brevet a été délivré en Europe (n° EP1029297 - 7 mai 2003) et en Australie (n° 746833 - 2 août 2002), les procédures d'examen se poursuivant devant les différents offices de brevets.

#### • 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 2002, tous les produits intégrés dans BioPrint® étaient testés dans 114 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.

A ce jour, différents modèles ont été développés et validés. A titre d'exemple, nous citerons le modèle de prédiction des effets pharmacologiques *in vitro* à partir de la structure chimique des molécules, illustrée dans la figure 1 ci-contre. Ce modèle permet de prédire *in silico* la spécificité des molécules, et donc leurs éventuels effets secondaires, avant même leur synthèse.

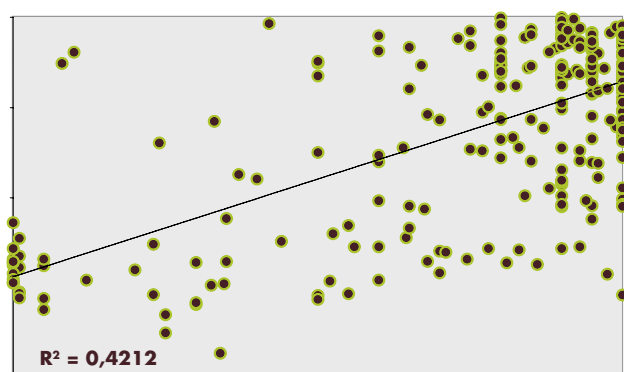
Un autre modèle concerne la prédiction de la biodisponibilité des produits. Ce facteur est essentiel au succès des médicaments dans les phases de développement clinique et rend compte d'environ 40% des échecs. Le modèle le plus couramment utilisé dans l'industrie pharmaceutique est un modèle *in vitro* consistant à extrapoler le comportement *in vivo* d'un produit à partir de sa capacité à traverser une barrière artificielle de cellules intestinales humaines. Comme le montre la figure 2.a. (page 27), ce modèle est peu efficace et affiche un coefficient de corrélation faible. Le modèle développé par Cerep dans le cadre du programme BioPrint® prend en compte non seulement la capacité des produits à traverser la membrane intestinale *in vitro*, mais aussi d'autres facteurs essentiels comme la solubilité des molécules, leur lipophilicité, leur liaison aux protéines sanguines, etc. Ce modèle multiparamétrique, illustré dans la figure 2.b. s'avère significativement plus prédictif que le modèle de passage de la barrière intestinale *in vitro*.

#### Prediction d'un profil d'activité pharmacologique

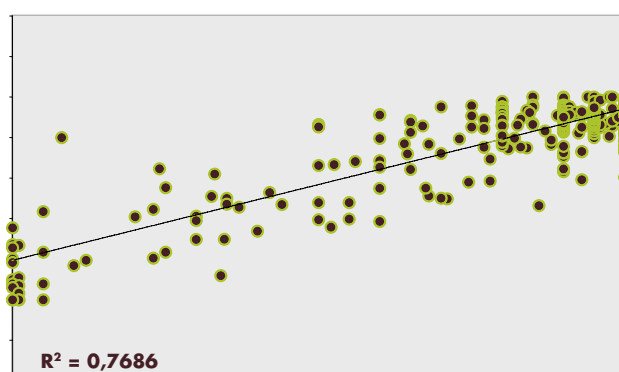


BioPrint® est capable de prédire les effets pharmacologiques d'une nouvelle molécule à partir de sa structure chimique. L'histogramme supérieur montre les effets de la molécule, dont la structure chimique est illustrée à gauche, sur un ensemble de près de 80 cibles telles que les prédit le modèle issu de BioPrint®. L'histogramme inférieur montre les effets réels du même composé, testés *in vitro* après synthèse de la molécule • fig.1

### Prédiction de la biodisponibilité orale des médicaments



• **fig. 2 a.** La biodisponibilité d'un composé administré par voie orale dépend de différents paramètres. Elle est le plus couramment estimée à partir de sa capacité à traverser une couche de cellules intestinales cultivées *in vitro*. La figure 2a. illustre la faible corrélation ( $R^2 = 0,42$ ) entre la mesure *in vitro* (en ordonnées) et la biodisponibilité réelle (en abscisses) des médicaments.



• **fig. 2 b.** Le modèle informatique développé par Cerep à partir des données de BioPrint® prend en compte les différents paramètres contrôlant la biodisponibilité (passage de la barrière intestinale, solubilité, lipophilicité, métabolisme hépatique, etc.). La figure 2b. montre la forte corrélation ( $R^2 = 0,77$ ) entre la biodisponibilité prédite (en ordonnées) et la biodisponibilité réelle (en abscisses).

### 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 médicinaux 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 (Pfizer) 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 3.9 - Concurrence). La Société considère cependant que son approche est unique en ce sens qu'elle traite à la fois les données chimiques, pharmacologiques, pharmaceutiques et cliniques. Un tel projet n'a pu



être entrepris que grâce à la plate-forme complète de Cerep qui comprend des logiciels de chimio-informatique, la capacité à générer et à analyser toutes les données *in vitro* de façon homogène et cohérente et selon des normes d'assurance qualité très strictes. Enfin, l'expérience de 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 plate-forme technologique et l'information qu'elle en tire lui permettent d'accroître l'efficacité, le rendement, tout en diminuant le coût du processus de drug discovery, la Société pouvant identifier très rapidement les composés ayant la plus grande probabilité d'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 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-Synthélabo). 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.

Cerep applique également 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. Un premier programme en cours de développement sur une cible impliquée dans les maladies gastro-intestinales et cardio-vasculaires a permis d'identifier et d'optimiser une famille de molécules actives. Le premier brevet sur ce programme a été déposé en février 2001.

### 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 (environ 290 clients en 2002) 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 pour son propre compte ou avec Sanofi-Synthélabo, comme elle l'a été dans le programme de collaboration avec Bristol-Myers Squibb.

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-Welcome, 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.

A ce jour, Cerep a vendu la totalité des exemplaires d'Odyssey 5000. La nouvelle génération d'Odyssey – Odyssey II – est en cours de commercialisation.

En 2002, Cerep a conclu plusieurs accords de conception et synthèse de chimiothèques focalisées dont un avec Sanofi-Synthélabo, indépendamment de la collaboration stratégique en place depuis 1997.

La chimie médicinale est impliquée dans l'avancement de tous les programmes de drug discovery de Cerep. Elle est essentielle à l'avancée des collaborations stratégiques de drug discovery.

#### • 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 été reconduit en 2002 pour une période de trois ans.

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

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

Cerep met en œuvre sa technologie d'ultraHTP dans ses programmes de partenariats stratégiques ainsi que dans certains contrats de service.

La qualité des prestations de Cerep dans le domaine du profilage pharmacologique a été reconnue par de très nombreuses sociétés pharmaceutiques, biotechnologiques, cosmétiques et agroalimentaires ; sur la seule année 2002, Cerep a réalisé 2554 études de pharmacologie *in vitro* pour 237 clients. Parmi ceux-ci, on compte la presque totalité des grands laboratoires pharmaceutiques dont Pfizer, BMS, Roche, Sanofi-Synthélabo, Boehringer-Ingelheim, Solvay, etc.

#### • Profilage pharmaceutique

Outre le rôle majeur qu'ils jouent ou ont joué dans les accords de drug discovery avec Bristol-Myers Squibb et Sanofi-Synthélabo, les modèles de profilage pharmaceutique ont fait l'objet de contrats de service pour plus de 80 laboratoires pharmaceutiques au cours de l'année 2002.

#### • 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 aussi bien des accords de recherche de médicaments comme ceux établis avec Sanofi-Synthélabo et Bristol-Myers Squibb que des programmes de recherche internes.

#### • 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 2000. 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.

Au 31 décembre 2002, le département Assurance qualité était constitué de 14 personnes au sein du Groupe.

### 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, d'accès à des sous-ensembles de BioPrint® ou d'accords de découverte de médicaments.



Les exemples cités dans le chapitre consacré à la description de BioPrint® montrent comment les informations dérivées de BioPrint® sont utilisées par Cerep comme éléments clés d'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 de collaborations stratégiques. Par ailleurs, la Société commercialise indépendamment des sous-ensembles de BioPrint®, c'est-à-dire des ensembles de données issues de la base.

Dans le courant de l'année 2002, Cerep a vendu l'accès à certains sous-ensembles de données BioPrint® à quelques groupes pharmaceutiques, tels que Roche, ou biotechnologiques, tels que Sepracor.

Une collaboration stratégique de deux ans a été signée avec Pfizer en décembre 2002. Aux termes de cet accord pluri-annuel, Pfizer aura accès à l'ensemble des données de BioPrint® et aux outils pharmaco-informatiques associés. Cerep produira également, à l'usage exclusif de Pfizer, de nouvelles données BioPrint® sur la base de composés propres à Pfizer. En outre, Pfizer et Cerep collaboreront au développement de BioPrint® et aux outils pharmaco-informatiques associés.

### 3.7.3. Programmes de drug discovery

#### • Projets de recherche en partenariat

Cerep a conclu depuis 1997 plusieurs accords de drug discovery portant sur des programmes de recherche menés en partenariat avec Sanofi-Synthélabo, Bristol-Myers Squibb et Sepracor. Les détails concernant ces projets sont confidentiels, mais leurs grandes lignes sont exposées ci-après.

##### • Bristol-Myers Squibb (BMS)

L'objectif de cette collaboration conclue fin 1999 était 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 a mis en œuvre dans le cadre de 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 a financé la R&D pendant la durée de la collaboration.

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 phase de découverte et d'optimisation par Cerep des candidats-médicaments a pris fin en octobre 2002, date à laquelle BMS a repris les programmes en interne. Le premier produit issu de la collaboration pourrait entrer en développement clinique dans le courant de l'année 2003, entraînant le paiement du premier milestone. Conformément aux termes du contrat, Cerep est tenu régulièrement informé de l'avancée des programmes lors de réunions de suivi avec les responsables de BMS et aura la possibilité de reprendre les produits éventuellement abandonnés par BMS.

##### • 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 et 2003, 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. Les ressources allouées par Sepracor au projet n'ont pas permis à ce jour l'identification de candidats-médicaments.

#### • 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 cardio-vasculaire. Le premier brevet sur ce programme a été déposé en février 2001.

Cerep entend initier en 2003 les premières démarches en vue de licencier à un groupe pharmaceutique les produits optimisés obtenus dans le cadre de ce programme.

### 3.7.4. Les partenaires commerciaux de Cerep

La Société a conclu des accords commerciaux avec environ 290 partenaires en 2002. Le premier partenaire commercial représente 13% du chiffre d'affaires de la Société en 2002. Les délais de règlement constatés sont en moyenne de 45 jours

(Voir D.1.1. Evolution comparée du chiffre d'affaires, page 66).

## 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.

Deux demandes ont fait l'objet de publications dans le cadre de leur extension internationale (demandes WO99/23587 et WO99/15894) y compris en Europe, aux Etats-Unis, au Canada, au Japon et en Australie. Ces demandes ont été acceptées et les brevets y afférents délivrés en Australie (brevets n°AU746833 et AU751416) et en Europe pour la première invention (brevet n°EP1029297).

La demande relative à une nouvelle méthode de chimio-informatique a été publiée en Europe (demande EP1302866). Elle a également fait l'objet d'une publication dans le cadre de son extension internationale (demande WO03/034277), les rapports de recherche européenne et internationale ne faisant apparaître aucun obstacle quant à la brevetabilité de cette invention. Les procédures d'examen se poursuivent devant les différents offices de brevets.

Cerep a également déposé deux demandes de brevets concernant des familles de composés ayant des propriétés pharmacologiques avantageuses. En particulier, ils présentent des activités de ligands du récepteur 5HT4 et sont à ce titre potentiellement intéressants pour traiter des pathologies impliquant ce récepteur telles que les troubles gastro-intestinaux, les troubles du système nerveux central, les affections cardiaques ou encore les affections génito-urinaires.



La première demande a été publiée en France (demande FR2821356) et a également fait l'objet d'une publication dans le cadre de son extension internationale (demande WO02/0683/99). La seconde demande n'a pas encore été publiée.

Cerep a par ailleurs déposé, conjointement avec Bristol-Myers Squibb, plusieurs demandes de brevets dont deux ont été publiées aux Etats-Unis (demandes US2002/0143035 et US2003/0013745) et ont fait l'objet de publications dans le cadre de demandes d'extension internationale (demandes WO02/44181 et WO02/94186). Une troisième demande a fait l'objet d'une publication internationale (demande WO03/029245). Les autres demandes n'ont pas encore été publiées.

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.

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

La marque Cerep Bioprint™ est en cours d'examen.

### **3.9. CONCURRENCE**

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

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

#### **3.9.1. Activités de services**

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 Novascreen (Groupe Oceanix Biosciences Corp.) 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.

Biofocus, 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 Biofocus, Discovery Partners, Evotec OAI, Albany Molecular Research, ainsi que Tripos, Pharmacopeia, 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.

### **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 était représentée par un agent

– Iwaki – en vertu d'un accord de commercialisation et de vente qui couvrirait toutes les activités de Cerep. Cet accord prendra fin en juin 2003. Au début de l'exercice 2003, Cerep a créé une filiale commerciale au Japon, Cerep Japan Corp., afin de commercialiser directement ses produits et ses services en Asie.

### 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 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> 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 4 491 m<sup>2</sup> suite aux travaux d'extension du site d'une surface de plus de 2 000 m<sup>2</sup> pour faire face au fort développement de l'entreprise. Les travaux ont été achevés 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 m<sup>2</sup> pour son siège américain et ses laboratoires. Le bail expire en 2004.

Au Japon, Cerep Japan Corp. est locataire d'un bureau commercial. Le bail est renouvelable chaque année.

### 3.12. DÉVELOPPEMENT DURABLE

#### 3.12.1. 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 et répartition des effectifs

Au 31 décembre 2002, l'effectif de Cerep SA se composait de 297 salariés (dont 177 femmes et 120 hommes), dont 91 étaient cadres (33 femmes et 58 hommes), 169 techniciens (112 femmes et 57 hommes) et 37 employés (32 femmes et 5 hommes).

L'effectif total du Groupe est de 330 salariés au 31 décembre 2002, la filiale seule employant 33 personnes.

L'effectif moyen du Groupe au cours de l'exercice 2002 est de 315 salariés.

L'ensemble du Groupe compte 59 PhDs à la fin de l'exercice.

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

Au cours de l'exercice, le nombre de recrutements réalisés par Cerep (Groupe) est de 59. Globalement, les effectifs ont augmenté de 21,7% par rapport au 31 décembre 2001.

Au cours des quatre dernières années, la croissance des effectifs de Cerep SA a été de 170%, passant de 112 à fin décembre 1998 à 297 au 31 décembre 2002.

##### • Travail précaire

Le taux du travail précaire reste faible avec 7 salariés en contrat à durée déterminée (CDD) au 31 décembre 2002 soit 2,4% des effectifs. De même, le nombre d'heures effectuées au cours de l'année 2002 par des salariés intérimaires est limité à 1,9% du total. Ceci 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. Ainsi, l'emploi de salariés en CDD ou en intérim est justifié pour moitié par des remplacements de salariés en congés maladie ou maternité.

Trois salariés ont bénéficié d'un contrat d'apprentissage en 2002.

##### • Recrutements

La Société rencontre peu de difficultés pour recruter son personnel sauf dans quelques cas isolés concernant du personnel scientifique très spécialisé.



- **Licenciements**

Deux licenciements ont été effectués en 2002.

- **Heures supplémentaires**

L'usage des heures supplémentaires reste très limité ; il représente en 2002 moins de 0,5% du volume annuel d'heures travaillées des seuls collaborateurs astreints à un suivi du temps de travail.

- **Organisation du travail**

**Aménagement du temps de travail**

L'accord d'aménagement et de réduction du temps de travail (loi sur la semaine de 35 heures entrée en vigueur le 1<sup>er</sup> février 2000) a été signé dès juin 1999 et effectif dès octobre de la même année.

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

**Durée du temps de travail**

La durée du travail hebdomadaire au sein de Cerep SA est donc de 35 heures pour les non-cadres et pour les cadres techniques. Les cadres (hors Comité de direction) bénéficient d'un forfait annuel jours de congés supplémentaires d'au moins 10 jours ouvrés.

**Temps partiels**

Tous les temps partiels de Cerep SA sont le fruit d'aspirations individuelles, correspondant majoritairement à des demandes de congé parental d'éducation. Les temps partiels sont au nombre de 13, dont 12 femmes, ce qui représente 4,3% des effectifs.

Cerep n'a diffusé aucune offre d'emploi à temps partiel en 2002.

- **Absentéisme**

L'absentéisme peut être jugé faible au regard de sa justification et représente 3,5% des jours théoriquement travaillés en 2002. Il se répartit en 2% pour maladie et 1,5% pour congés 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.

- **Rémunérations et évolution**

**Les rémunérations**

La rémunération mensuelle moyenne des salariés de Cerep SA est de 2 254 euros. Celle des cadres est de 3 486 euros, celle des techniciens est de 1 814 euros, celle des employés est de 1 402 euros.

Les augmentations annuelles effectuées début 2002 ont été d'un montant exceptionnel, représentant 5,5% de la masse salariale brute de référence.

Outre une révision annuelle et individualisée des rémunérations (plus 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.

**Egalité professionnelle entre les hommes et les femmes**

Près de 60% des employés sont des femmes. Les pratiques salariales et/ou de gestion de carrière ne prennent pas en considération le sexe comme critère.

A titre d'exemple, les différences de rémunération par catégorie socio-professionnelle entre hommes et femmes sont peu significatives.

La rémunération mensuelle moyenne des cadres est de 3 392 euros pour les femmes et 3 539 euros pour les hommes, celle des techniciens est de 1 828 euros pour les femmes et 1 786 euros pour les hommes, celle des employés est de 1 416 euros pour les femmes et 1 309 euros pour les hommes.

**Intéressement – Participation et Plan d'épargne salariale (Livre IV - titre IV du Code du travail)**

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

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

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           |

### • Relations professionnelles et bilan des accords collectifs

#### Comité d'entreprise

Une délégation unique (comité d'entreprise et délégués du personnel) a laissé en 2002 la place à deux institutions séparées (comité d'entreprise et délégués du personnel).

Le comité d'entreprise se réunit mensuellement sous la présidence du Président-directeur général de Cerep.

Les délégués du personnel se réunissent mensuellement.

#### Conditions d'hygiène et de sécurité

Un comité d'hygiène et de sécurité existe sur chaque site. Ils se réunissent au minimum une fois par trimestre.

La sécurité des personnes et de l'environnement est une priorité de Cerep ; dans ce sens, un responsable sécurité a été recruté début 2003 et placé sous la responsabilité directe du Président.

#### Formation

Cerep SA a toujours dépassé les obligations légales en matière de dépenses liées à la formation professionnelle. En 2002, le budget consacré à la formation professionnelle représente 1,95% de la masse salariale. Ce budget représente plus de 3% de la masse salariale brute en 2002 si l'on inclut 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).

La sécurité est au cœur des préoccupations de l'entreprise. La formation sur ce thème a représenté en 2002, 22,5% des dépenses totales de formation. Les autres formations ont essentiellement été des formations qualité, dédiées à l'apprentissage de langues étrangères ou scientifiques et techniques.

#### Travailleurs handicapés

L'entreprise n'a pas été en mesure de remplir ses obligations au delà de 38%. L'explication est en bonne partie liée à la nature même des postes à pourvoir et au contexte local de l'emploi. En 2003 Cerep s'emploiera à transmettre de manière encore plus large et systématique les offres d'emploi qu'elle publie à des organismes spécialisés dans l'insertion des travailleurs handicapés.

#### Œuvres sociales

La subvention directe de l'entreprise aux œuvres sociales du comité d'entreprise est de 0,6% de la masse salariale brute (auquel il convient d'ajouter 0,2% de la masse salariale brute pour le budget de fonctionnement).

Le montant total de la participation de l'entreprise à l'ensemble des œuvres sociales s'élève à plus de 4% de la masse salariale après prise en compte de la prise en charge notamment de l'assurance prévoyance maladie, décès invalidité et des frais de restauration.

## 3.12.2. Environnement

### • Consommation de ressources en eau, matières premières et énergie

Les principales sources d'énergie utilisées par Cerep sont le gaz (gaz naturel et GPL) et l'électricité. L'usage du fuel domestique est réservé aux groupes électrogènes de secours. L'eau, fournie dans sa totalité par les municipalités dont dépend chaque site, est aujourd'hui principalement utilisée pour des activités de type domestique (restaurant d'entreprise, sanitaires, ...), et dans une moindre mesure pour les activités de la Société (laboratoires). Le programme de suppression des systèmes de refroidissement en boucle ouverte qui avait été initié en 2001, a été poursuivi au cours de l'année 2002, contribuant fortement à maîtriser l'augmentation des consommations d'eau malgré l'intensification de l'activité. Ce programme sera poursuivi en 2003 et au cours des années à venir.

### • Gestion des rejets et des déchets

Les principaux rejets atmosphériques sont issus des installations de combustion destinées au chauffage des locaux. L'utilisation par Cerep d'une énergie propre comme le gaz permet de minimiser les rejets de NOx et SOx. La combustion ne conduit qu'à l'émission de CO<sub>2</sub> et d'eau (vapeur).

Cerep utilise par ailleurs des solvants principalement dans le cadre de ses activités de chimie. Les vapeurs sont captées par des sorbonnes dans un souci de protection de la santé des collaborateurs, puis, lorsque nécessaire,



piégées, avant leur rejet dans l'atmosphère. Aujourd'hui ces rejets en composés organiques volatils (COV) ne sont pas quantifiés : Cerep projette de mieux suivre ces indicateurs de performance environnementale au cours de l'année 2003.

Des règles de tri sélectif des déchets liquides ont été mises en place pour minimiser les rejets polluants dans les réseaux communautaires. Cerep prévoit d'améliorer encore l'efficacité de ces mesures par des actions de formation. Une convention de rejet est actuellement en cours de rédaction pour le site de Celle l'Evescault.

Dans un souci de protection des nappes phréatiques, les produits dangereux sont manipulés et stockés sur des zones réputées étanches. Un plan d'action est actuellement à l'étude pour améliorer encore la sécurité de certaines opérations de transferts de produits chimiques.

Les activités de Cerep génèrent des déchets dont certains relèvent de réglementations spécifiques. Il est systématiquement fait appel à des sociétés spécialisées et agréées pour la gestion de tous les déchets, y compris les déchets radioactifs qui sont gérés sous la responsabilité de personnel qualifié et officiellement compétent.

- **Mesures prises pour limiter les atteintes à l'équilibre biologique, aux milieux naturels, aux espèces animales et végétales protégées**

Implanté depuis sa création en 1989 sur la commune de Celle l'Evescault au cœur d'un bois, Cerep a toujours intégré dans son développement la maîtrise des impacts de ses activités sur les milieux naturels. La prise en compte de ces aspects se traduit notamment dans le choix des matériaux, le paysagement, la minimisation des surfaces étanches. Particulièrement dans ce domaine, le site de Celle l'Evescault peut être considéré comme un site modèle.

Le site de Rueil est, quant à lui, intégré dans un tissu urbain dense (département des Hauts-de-Seine). Sur ce site, Cerep occupe des bâtiments de conception plus ancienne. Une gestion rigoureuse de l'exploitation quotidienne des équipements potentiellement générateurs de nuisances (bruit, odeurs, ...) contribue à minimiser les impacts des activités de l'entreprise. Les constructions ou les aménagements de locaux existants sont l'occasion d'équiper les installations de matériels de protection contre les éventuelles nuisances que pourraient provoquer les activités de la Société.

Un programme plus spécifique de réduction de l'impact sonore sera mis en oeuvre durant l'année 2003.

Ce type de mesures s'inscrit dans une démarche plus large de culture d'entreprise visant à sensibiliser l'ensemble des salariés à la notion d'entreprise citoyenne pour le meilleur respect de l'environnement.

- **Démarches d'évaluation ou de certification entreprises en matière d'environnement**

La prise en compte des aspects Hygiène Sécurité Environnement (HSE) dans les activités de l'entreprise est depuis la création de Cerep intégrée dans la démarche qualité. Convaincue de l'efficacité d'une approche globale (qualité et HSE), Cerep met en place depuis début 2003 un système de management HSE. Afin d'anticiper sur la croissance de l'entreprise, cette organisation est établie selon les standards internationaux (normes ISO 14001 et OHSAS 18001) tout en intégrant l'esprit des standards HSE des plus grands groupes pharmaceutiques mondiaux.

- **Conformité avec la réglementation en vigueur**

Au cœur même des activités de Cerep, la mise en oeuvre de certaines techniques et l'utilisation de certains produits implique le respect d'exigences réglementaires fortes. C'est particulièrement le cas pour la manipulation de la radioactivité et d'organismes génétiquement modifiés (OGM). A ce titre, la présence sur chaque site de personnels qualifiés, spécifiquement formés et officiellement reconnus compétents s'inscrit dans notre engagement à respecter scrupuleusement ces exigences.

Dans ce domaine, Cerep a obtenu les agréments spécifiques nécessaires à son activité.

Les autorités de tutelle (DGSNR <sup>1</sup> notamment) réalisent des contrôles de conformité et aucune non-conformité n'a été relevée depuis la création de la Société.

Une veille réglementaire est également réalisée afin de vérifier constamment la conformité des sites. Une démarche d'audits systématiques sera mise en place courant 2003 afin de compléter et de renforcer les mesures actuelles.

- **Dépenses engagées**

La prévention est une démarche prioritaire de Cerep. Elle revêt plusieurs formes et plus particulièrement l'achat d'équipements spécifiques de sécurité, la mise en place d'une organisation adéquate et la formation du personnel. En 2002, les dépenses engagées dans ces domaines se sont élevées à environ 271 457 euros.

La démarche de prévention est complétée par des moyens de protection permettant de réduire les conséquences d'accidents éventuels. Cette année a été marquée par la mise en place de groupes de travail sécurité au sein de services opérationnels. L'année 2003 sera une année de consolidation de ces processus construits sur le principe de l'amélioration continue.

---

<sup>1</sup> DGSNR : Direction générale de la sûreté nucléaire et de la radioprotection

- **Gestion de l'environnement dans l'entreprise**

Un responsable Sécurité environnement a été recruté au début de l'année 2003. Rattaché directement au Président-directeur général de Cerep, le responsable Sécurité environnement a pour mission principale la mise en place d'une politique HSE sur les sites Cerep en France.

La mise en place d'indicateurs de performance permettra, dès l'année 2003, d'affiner la connaissance et le suivi de la performance HSE de Cerep. De même, la formalisation de plans d'urgence conduira à mieux adapter la réaction de la Société en cas de crise.

L'objectif principal de Cerep est de minimiser les risques qui pourraient porter atteinte à l'homme, à l'environnement et à l'activité de façon générale. Cet objectif à la fois large et ambitieux sera décliné au sein des services opérationnels en objectifs plus proches des activités quotidiennes afin d'en faciliter l'appropriation par chacun.

- **Provisions, garanties et indemnités versées**

Depuis sa création, la Société n'a jamais enregistré de provision ou souscrit de garantie liées à l'environnement. Cerep n'a par ailleurs jamais été amenée à verser une indemnité en exécution d'une décision judiciaire en matière d'environnement.

- **Filiales étrangères**

Au sein de sa filiale américaine, Cerep, Inc., la Société se conforme à la législation en vigueur dans le même esprit et avec le même niveau d'exigence que celui décrit ci-dessus pour la maison mère.

### 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 a été validée en ce sens qu'elle a conduit à l'identification de produits en cours d'optimisation, quoiqu'aucun de ces produits ne soient encore en développement clinique. Il n'est cependant pas possible de garantir la capacité de la Société à dégager des profits de la commercialisation de BioPrint®, compte tenu des ressources et des investissements que Cerep pourrait être amenée à consacrer au développement de la base de données pour maintenir un avantage technologique et concurrentiel dans ce domaine.

#### 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 criblage 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 ou de conclure avec elle des accords de licence des produits issus de ses programmes internes de recherche.

#### 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, ces accords comprenant la licence à un tiers de produits issus des programmes internes de recherche de Cerep. A ce jour, la Société a déjà conclu plusieurs accords de ce type.

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. 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, quoique cet effet négatif potentiel soit atténué par les revenus des activités de services générés par la Société. 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. Cependant, certains accords prévoient le droit pour Cerep de reprendre et poursuivre un programme de recherche mené en partenariat dans l'hypothèse où le partenaire décidait de ne pas poursuivre le programme considéré. 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 fabricant, Zymark, pour la fourniture des logiciels et la maintenance de ses robots de criblage et de synthèse de chimie organique à haut débit conçus par la Société. Cerep utilise également des outils robotiques d'autres fournisseurs pour compléter ou remplacer ses robots existants. 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 ou des matières premières nécessaires à la réalisation des tests *in vitro*. 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. Cependant, 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 plateforme 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 plateforme 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 considérables 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)

Cerep est exposée aux risques de marché par ses opérations commerciales et financières. Cette exposition est liée, par ordre d'importance, à la fluctuation des cours de change, à l'éventuelle défaillance de tiers, à la variation des taux d'intérêts, et l'évolution des marchés d'actions.

La politique du Groupe en matière d'exposition aux risques de change, de taux et sur actions vise à réduire l'exposition du Groupe aux risques de fluctuation et proscrit les positions spéculatives.

Voir B.11. Instruments financiers, page 61, et E. Instruments financiers et engagements hors bilan, page 69 des annexes aux comptes consolidés.

#### • Risque de change

Une partie significative du chiffre d'affaires et des charges du Groupe est libellée en devises autres 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 le franc suisse. De plus, depuis la création de la filiale japonaise, le Groupe facture certains de ses clients nippons en yen japonais et s'expose à un risque de change sur cette devise.

Le dollar US est la monnaie de fonctionnement de Cerep, Inc., filiale détenue à 100%. Cerep, Inc. effectue ses transactions presque exclusivement en US dollar. Les postes de l'actif et du passif, des produits et des charges, et les flux de trésorerie relatifs à Cerep, Inc. sont libellés 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. Il en est de même pour Cerep Japan Corporation dont la monnaie de fonctionnement est le yen japonais. Le poids relatif de cette filiale de commercialisation étant toutefois moins important, l'impact de la conversion des comptes de cette filiale dans les comptes consolidés du Groupe a un effet moindre.

Par ailleurs, une partie du chiffre d'affaires (Recherche et Services) et des charges de Cerep SA est réalisée en dollar US (et en yen japonais à partir de 2003) ainsi que certaines acquisitions d'immobilisations corporelles et incorporelles. Les éléments correspondants des comptes de créances 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 et du yen par rapport à l'euro concernant les postes d'actif et de passif du bilan exprimés dans cette devise, pour les produits et les charges du compte de résultat libellés en dollar US et en yen japonais, ainsi qu'au travers des flux de trésorerie afférents. Au cours de l'exercice 2002, le Groupe a constaté dans son résultat financier une perte de change de 758 K€, comparée à un gain de change de 313 K€ en 2001. Leurs principaux éléments sont :

| K€                                                               | 2001       | 2002        |
|------------------------------------------------------------------|------------|-------------|
| Gains/Pertes réalisés sur comptes bancaires (principalement USD) | 61         | -477        |
| Pertes nettes de change réalisées sur créances/dettes            | -93        | -80         |
| Gains/Pertes nets latents sur créances/dettes                    | 345        | -201        |
| <b>Sous-total change</b>                                         | <b>313</b> | <b>-758</b> |

Le Groupe a mis en place au cours de l'exercice 2002 une politique de couverture visant à réduire son exposition aux risques de fluctuation du dollar US et à préserver ainsi les revenus dégagés par son activité.

En réponse à l'évolution du cours du dollar US contre l'euro observée durant les premiers mois de l'année 2002, le Groupe a, au cours du second semestre 2002, rigoureusement révisé sa stratégie de couverture de change. Celle-ci



visé à fixer le cours en dollar US des créances nettes et de la totalité de la facturation prévisionnelle nette libellée dans cette devise. Cette stratégie concerne également les transactions en yen japonais à partir de 2003, pour lesquelles le Groupe a prévu la mise en place d'instruments de couverture à la réalisation des opérations commerciales. Les instruments dérivés utilisés par Cerep pour atteindre ses objectifs en matière de couverture comprennent des contrats de change à terme et des options sur le dollar US (vente de call ou achat de put) ayant une maturité initiale généralement inférieure à un an.

Le tableau suivant présente les positions transactionnelles nettes de change sur la base des comptes consolidés au 31 décembre 2002 exposées à une variation des devises contre l'euro. Les instruments financiers de couverture de change en place à la clôture de l'exercice portant sur la facturation 2002 ont été considérés efficaces et sont comptabilisés symétriquement aux éléments d'actifs couverts. Les instruments de couverture portant sur les opérations non encore réalisées de la facturation 2003 constituent un engagement hors bilan.

#### Position nette globale en devises

| K€                                  | USD          | Autres    |
|-------------------------------------|--------------|-----------|
| Actifs                              | 6,633        | 84        |
| Passifs                             | 239          | 18        |
| <b>Position nette avant gestion</b> | <b>6,394</b> | <b>66</b> |
| Positions hors bilan                |              |           |
| Couvertures sur facturation 2002    | 0            |           |
| Couvertures sur facturation 2003    | 607          |           |
| <b>Position nette après gestion</b> | <b>7,001</b> | <b>66</b> |

A l'occasion de la révision de la stratégie de couverture au cours du second semestre 2002, la direction générale du Groupe a externalisé en partie la fonction auprès d'un cabinet conseil spécialisé. Celui-ci a pour rôle le suivi permanent des positions en devise du Groupe au regard des variations du dollar US et des instruments de couverture en place et suggère, le cas échéant, des repositionnements que la direction financière peut réaliser auprès de ses intermédiaires financiers.

#### • 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 comptes 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 uniquement sur le taux de rémunération de ces placements et le volume de flux de trésorerie généré.
- Au passif, l'endettement auprès des établissements de crédits concernant les emprunts souscrits à taux fixe pour lesquels une baisse des taux entraîne un manque à gagner, et inversement, les emprunts à taux variables pour lesquels une hausse des taux majore le coût de l'endettement.

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 du Groupe. Aussi tous les emprunts sont souscrits à taux fixe ou convertis à taux fixe par swap.

Le Groupe estime qu'au regard de sa situation consolidée au 31 décembre 2002, une baisse instantanée de 100 points de base des taux d'intérêts (EONIA) aurait représenté, avant impôts, un manque à gagner sur les emprunts à taux fixe de 15 K€, ainsi qu'une réduction des produits de placements de 160 K€. Une hausse instantanée inverse aurait produit les mêmes résultats en sens opposé.

Le financement des entités du Groupe est centralisé au sein de la direction financière de Cerep SA. Celle-ci gère l'ensemble des emprunts et dettes du Groupe, négocie les lignes de crédit auprès des institutions financières, décide de la diversification des contreparties et suit les engagements.

#### • 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. Cerep considère qu'il existe un risque de contrepartie sur certains postes du bilan, le plus significatif portant sur les créances clients, ainsi que sur certains engagements figurant en hors-bilan.

Une proportion significative du chiffre d'affaires est réalisée avec quelques clients. Par ailleurs Cerep a conclu des contrats de chimie, de criblage, de profilage ou d'expérimentation pharmacologique couvrant plusieurs mois, qui constituent une proportion importante du chiffre d'affaires. Au cours de l'exercice 2002, le chiffre d'affaires consolidé réalisé avec les plus importants partenaires commerciaux du Groupe se décompose comme suit :

|                                               |     |
|-----------------------------------------------|-----|
| Trois plus importants partenaires commerciaux | 35% |
| Cinq plus importants partenaires commerciaux  | 51% |
| Dix plus importants partenaires commerciaux   | 60% |

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 mitigés par la taille et la solvabilité financière des grands groupes de l'industrie pharmaceutiques qui constituent les principaux partenaires du Groupe. Toutefois, Cerep compte parmi ses clients plusieurs entreprises de recherche pharmaceutique qui réalisent des pertes récurrentes et pour lesquelles les fonds levés auprès d'investisseurs constituent la principale source de financement. Le Groupe a constaté au cours de l'exercice 2002 et depuis le premier janvier 2003 plusieurs défaillances. L'irrécouvrabilité reste cependant limitée au regard de la base de clientèle du Groupe d'environ 290 partenaires en 2002, ce qui 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. Le Groupe est également dépendant de la solvabilité de plusieurs 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, inclut un examen de solvabilité qui peut faire appel à des évaluations d'agences de notation de risque crédit.

Enfin, Cerep gère son risque de contrepartie sur ses instruments financiers en sélectionnant rigoureusement les institutions financières tierces, en diversifiant les contreparties par type de contrat et en procédant à un suivi régulier des engagements.

#### • Risque sur actions

Au 31 décembre 2002, les placements en actions (titres, gestion collective ou instruments sur actions) étaient uniquement constitués des titres Cerep détenus en lien avec les opérations de liquidité.

Une variation instantanée du cours de l'action Cerep de 10, 50 et 100% aurait l'impact suivant, sur la base du nombre de titres détenus au 31 décembre 2002 :

|                                                 |        |
|-------------------------------------------------|--------|
| Valeur au 31 décembre 2002, nette de provision  | 168 K€ |
| Variation de 10% - cours de l'action à 9,02 €   | 17 K€  |
| Variation de 50% - cours de l'action à 12,30 €  | 84 K€  |
| Variation de 100% - cours de l'action à 16,40 € | 168 K€ |

### 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 pharmaco-informatique et de l'encadrement, afin qu'il se livre à des activités de recherche et développement tant en Europe qu'aux Etats-Unis. Il existe une concurrence intense, tant en Europe 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 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 début de l'exercice 2003 a renforcé cette démarche. Cerep s'est fixé 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

#### • Prévention des risques et politique générale d'achat d'assurance

Cerep développe une politique d'analyse et de prévention de ses risques destinée à en limiter à la fois la survenance et l'ampleur. Ainsi, à titre d'exemple, Cerep a développé un système complet de prévention de ses risques en matière informatique ; en effet, des sauvegardes automatiques quotidiennes, hebdomadaires et mensuelles du contenu des serveurs de données et de bases de données sont effectuées sur des supports magnétiques (DAT et/ou DLT) par des logiciels certifiés. Ces sauvegardes sont stockées dans des locaux protégés contre les effractions (badge spécifique/digicode, coffre-fort) et les incendies (si des fumées sont détectées, un gaz est automatiquement émis de façon à empêcher toute combustion).

Les polices d'assurance 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.

#### • Principaux contrats

##### Responsabilité civile :

Cerep a souscrit une police d'assurance "responsabilité civile" pour un montant de garantie total de 12 898 965 euros (dommages corporels matériels/immatériels, intoxications alimentaires, maladies professionnelles, dommages aux biens des préposés, vol par préposés, défense recours).

Cerep a également souscrit des contrats responsabilité civile spécifiques pour couvrir certains risques :

- en matière d'environnement, Cerep a souscrit un contrat "responsabilité civile atteinte à l'environnement" pour un montant de garantie de 390 000 euros.
- Cerep a souscrit un contrat de responsabilité civile des "détenteurs et utilisateurs de sources de rayonnements ionisants" pour un montant de garantie de 3 048 980 euros.
- enfin, Cerep a souscrit un contrat "responsabilité civile personnelle des dirigeants et mandataires sociaux" pour un montant de garantie de 8 400 000 euros.

##### Dommages aux biens et continuité d'exploitation :

Cerep a souscrit différentes polices d'assurance "multirisque industrielle" pour ses locaux situés en France (sites de Rueil-Malmaison et de Celle-l'Évescault). Ces contrats couvrent notamment les risques liés aux incendies et dommages divers (montants de garantie : 8 510 000/11 324 000 euros), aux catastrophes naturelles (montants de garantie variable selon la nature du dommage), au vol (montants de garantie : 65 000/75 500 euros), ainsi qu'aux pertes d'exploitation consécutives (montants de garantie : 11 300/14 000 euros). Par ailleurs, Cerep a

souscrit une police d'assurance spécifique "bris de machines" couvrant les dommages matériels (montants de garantie : 10 750 000 euros) et les pertes d'exploitation consécutives (montants de garantie : 19 514 000 euros). Ce contrat couvre également les frais de reconstitution des supports et fichiers informatiques (montants de garantie : 53 000 euros).

#### Autres :

Cerep a souscrit différentes polices d'assurance dans le cadre de ses travaux de constructions (garantie "tous risques chantier" et "garantie décennale opération de construction"). D'autres contrats couvrent certains risques spécifiques tels que la responsabilité civile automobile ou les transports de marchandises.

Cerep, Inc. a souscrit une police d'assurance ("commercial general liability") destinée à couvrir la responsabilité civile et les risques liés aux dommages aux biens et aux pertes d'exploitation consécutives, pour une valeur globale de garantie s'élevant à 2 000 000 dollars.

Cerep considère donc que les couvertures d'assurance mises en place correspondent aux standards du marché et sont en ligne avec les pratiques de ce domaine d'activité.

Cerep ne peut cependant pas écarter totalement la probabilité qu'un événement majeur aux conséquences imprévisibles ou inassurables n'affecte significativement le patrimoine, la situation financière ou les résultats de la Société.

### 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 catalogue 2003 présentant les services de Cerep a été publié au mois de janvier. Il inclut 55 nouveaux tests portant leur nombre global à 634 en 2003.

Le contrat de collaboration stratégique avec la société Sanofi-Synthelabo a été renouvelé pour l'année 2003. Les résultats des travaux d'optimisation des programmes de recherche permettent à Cerep d'être confiante dans sa capacité à sélectionner un candidat médicament au cours de l'année 2003.

En février 2003, Cerep a annoncé la signature d'un accord majeur de profil associé à BioPrint® avec la société Eli Lilly & Cie. Aux termes de cet accord, Cerep et Lilly entreprendront un programme intensif de profil afin de définir l'espace de diversité chimique le plus approprié à l'identification de candidats-médicaments actifs contre des cibles d'intérêt thérapeutique. Dans le cadre de cette collaboration, Lilly aura accès à certaines données de BioPrint®.

En janvier 2003, Cerep a créé une filiale commerciale au Japon afin de renforcer ses activités et sa présence commerciale en Asie. Corrélativement, la filiale a recruté un commercial japonais dédié à cette zone géographique.

### 3.15. PERSPECTIVES D'AVENIR

Sur la base d'un environnement économique inchangé, Cerep a annoncé en début d'exercice 2003 que la Société envisage une croissance du chiffre d'affaires des activités de services d'au moins 25% et une progression du chiffre d'affaires total compris entre 15 et 25% pour 2003. De plus, Cerep entend continuer à autofinancer sa R&D et maintenir un résultat d'exploitation positif.

Cerep maintiendra des efforts de recherche soutenus en 2003. Ainsi la Société continuera à étendre sa plateforme technologique en développant les technologies actuellement intégrées à sa plateforme 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 utilisés pour améliorer en permanence les produits dérivés de BioPrint®, en particulier le criblage virtuel et la modélisation de chimiothèques. Les chimiothèques de Cerep, conçues à partir de ces outils, contiennent donc les composés que Cerep



estime avoir plus de chance de succès en développement.

Le développement de BioPrint® se poursuivra en 2003 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 2003 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.

Cerep estime que son produit le plus avancé, issu d'une collaboration avec Bristol-Myers Squibb (BMS) dans le domaine de l'inflammation, devrait débiter la phase I clinique dans le courant de l'année 2003, entraînant ainsi le paiement par BMS du premier versement d'étape prévu par le contrat.

### **3.16. CHIFFRE D'AFFAIRES ET RÉSULTAT D'EXPLOITATION DU PREMIER TRIMESTRE 2003 (VÉRIFIÉ - NON AUDITÉ)**

Le chiffre d'affaires consolidé de Cerep au premier trimestre 2003 a atteint 7,88 millions d'euros contre 7,73 millions d'euros au premier trimestre 2002, soit une augmentation de 2,0%. Considérant un taux de change dollar/euro identique à celui du premier trimestre 2002, la progression du chiffre d'affaires sur la période aurait été de 13%. La couverture de change mise en place fin 2002 compense pour partie l'écart de change enregistré au premier trimestre 2003 par rapport au premier trimestre 2002. Ces revenus sont comptabilisés en résultat financier.

Au 31 mars 2003, les seules activités de services ont généré un chiffre d'affaires de 6,76 millions d'euros, en augmentation de 13,4% par rapport aux 5,96 millions d'euros enregistrés au cours de la même période en 2002. A dollar constant, l'augmentation du chiffre d'affaires des activités de services aurait été de 26%.

Le chiffre d'affaires des collaborations stratégiques s'élève à 1,13 million d'euros au premier trimestre 2003 contre 1,77 million d'euros en 2002, soit une diminution de 36,3% (-31,1% à dollar constant) due pour l'essentiel à l'arrêt du financement de la phase de recherche dans le cadre de l'accord de collaboration avec Bristol-Myers Squibb.

Le résultat d'exploitation du premier trimestre 2003 est une perte de 0,75 million d'euros, contre un bénéfice de 0,64 million d'euros au cours de la même période en 2002. Outre l'impact du dollar, cette baisse reflète notamment les coûts relatifs à la création d'une filiale commerciale au Japon et aux investissements de R&D nécessaires à la réalisation de prestations de services dans le cadre du contrat signé avec Lilly fin décembre 2002. Les revenus liés à ce contrat ne contribuent que pour une faible part au chiffre d'affaires du premier trimestre 2003. L'essentiel de ces revenus sont attendus au cours des 9 derniers mois de l'exercice.

La position de trésorerie (hors actions propres et trésorerie afférente) s'élève à 22,30 millions d'euros au 31 mars 2003 contre 20,51 millions d'euros au 31 décembre 2002, et 20,26 millions d'euros au 31 mars 2002.

Au cours des six derniers mois, Cerep a mis en œuvre un certain nombre de mesures propres à accroître ses revenus et sa rentabilité. Ces mesures sont notamment :

- . la production de nouvelles chimiothèques focalisées,
- . l'optimisation des méthodes de production,
- . la production par Cerep d'une partie de ses matières premières,
- . l'accroissement de l'effort commercial,
- . la recherche d'un partenaire pour le développement du premier produit issu des programmes de drug discovery internes de Cerep.

De plus, Cerep devrait recevoir en 2003 le premier paiement d'étape lié à l'entrée en phases cliniques du produit co-développé dans le cadre de l'accord de collaboration avec Bristol-Myers Squibb. Cerep prévoit également l'augmentation, dès le deuxième trimestre, des revenus associés à l'accord conclu avec Lilly.

## 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®, un ensemble d'outils informatiques développés à partir d'une base de données relationnelle permettant 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 ceux 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. La Société a ainsi annoncé en janvier 2003 la signature d'un accord avec Pfizer (signé en décembre 2002) prévoyant l'accès à la base de données BioPrint®, le développement et l'optimisation des outils informatiques associés et la fourniture de données propres à Pfizer.

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 2002 environ 290 partenaires commerciaux parmi lesquels Aventis, Bristol-Myers Squibb, Johnson & Johnson, Pfizer, Roche, Sanofi-Synthelabo, Sepracor et Solvay.

Cerep enregistre en 2002 une croissance du chiffre d'affaires sur l'ensemble des territoires où elle intervient à l'exception de l'Asie, qui est en recul de 0,50 million d'euros. En janvier 2003, Cerep a créé une filiale au Japon afin de renforcer ses activités commerciales en Asie.

Au cours des dernières années, Cerep a signé des accords pluriannuels de services avec un nombre croissant 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.

##### • Le portefeuille de produits

La stratégie de Cerep est d'autofinancer la construction d'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 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 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 de l'accord de drug discovery conclu avec la société Sanofi-Synthelabo (décembre 1997). Cet accord conclu pour quatre ans, renouvelé pour l'année 2002, arrivait à son terme en décembre 2002 ; il a été étendu par avenant pour l'année 2003, validant ainsi l'approche de Cerep en drug discovery.



Un accord de même nature, signé en 1999 avec la société Bristol-Myers Squibb (BMS), a abouti dans le courant de l'année 2002 à la découverte par Cerep de deux candidats-médicaments, un dans le domaine de l'inflammation, actif sur les protéines d'adhésion ICAM/LFA-1, l'autre dans le domaine de la coagulation. Ces candidats et les produits associés ont été, comme prévu par les termes du contrat initial, transférés à BMS qui assure la réalisation des phases précliniques finales préalables à la demande d'expérimenter chez l'homme. L'entrée en phase I clinique du plus avancé de ces produits (sur l'inflammation) est prévue dans le courant de l'année 2003. Les accords conclus avec BMS en octobre 1999 (accord BioPrint® et accord de recherche) ont pris fin en octobre 2002. Cerep retient cependant des droits sur les produits découverts dans le cadre de l'accord de recherche et recevra des versements d'étapes (ou paiements de "milestones") et des redevances sur les ventes de produits qui seraient commercialisés.

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. Cet accord a peu progressé en 2002.

#### 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 issu d'une collaboration avec un laboratoire académique est notamment en cours de développement et porte sur la découverte et l'optimisation de produits actifs sur le récepteur 5-HT<sub>4</sub>, une cible active dans les domaines gastro-intestinal et cardio-vasculaire. Le premier brevet a été déposé en février 2001 et publié en août 2002.

### 4.1.2. Commentaires sur les résultats

#### 4.1.2.1. Commentaires sur les résultats consolidés

##### • Exercices clos les 31 décembre 2002 et 31 décembre 2001

#### Chiffre d'affaires

| Evolution comparée du chiffre d'affaires (K€) | 31.12.02      | 31.12.01      | Variations   |              |
|-----------------------------------------------|---------------|---------------|--------------|--------------|
|                                               |               |               | Valeurs      | %            |
| Services                                      | 25 442        | 20 256        | 5 186        | 25,6%        |
| Recherche                                     | 9 061         | 7 412         | 1 649        | 22,2%        |
| <b>Total</b>                                  | <b>34 503</b> | <b>27 668</b> | <b>6 835</b> | <b>24,7%</b> |

Le chiffre d'affaires 2002 s'est élevé à 34,50 millions d'euros en augmentation de 24,7 % par rapport au chiffre d'affaires de 27,67 millions d'euros en 2001. Le chiffre d'affaires provenant des collaborations stratégiques a représenté 9,06 millions d'euros contre 7,41 millions d'euros en 2001 soit une croissance nette de 22,2 %, traduisant les effets inverses de la fin du financement de la recherche par BMS en octobre 2002 et de la signature avec Pfizer en décembre 2002 d'un accord pluriannuel portant sur BioPrint®. Les activités de services ont généré un revenu de 25,44 millions d'euros soit une croissance de 25,6 % par rapport aux 20,26 millions d'euros enregistrés en 2001. Cette augmentation se retrouve dans toutes les activités de Cerep.

#### Chiffre d'affaires par zones géographiques

| K€               | 31.12.02      |               | 31.12.01      |               | Variations   |              |
|------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------|--------------|
|                  | Valeurs       | %             | Valeurs       | %             | Valeurs      | %            |
| Europe           | 15 551        | 45,1%         | 10 991        | 39,7%         | 4 560        | 41,5%        |
| dont France      | 7 590         | 22,0%         | 5 821         | 21,0%         | 1 769        | 30,4%        |
| Amérique du Nord | 16 409        | 47,6%         | 13 606        | 49,2%         | 2 803        | 20,6%        |
| Asie             | 2 542         | 7,4%          | 3 038         | 11,0%         | -496         | -16,3%       |
| Autres           | 1             | 0,0%          | 33            | 0,1%          | -32          | -97,0%       |
| <b>Total</b>     | <b>34 503</b> | <b>100,0%</b> | <b>27 668</b> | <b>100,0%</b> | <b>6 835</b> | <b>24,7%</b> |

Cerep a enregistré en 2002, comparée à 2001, une croissance du chiffre d'affaires sur tous les territoires où le Groupe intervient, à l'exception de l'Asie qui est en recul de 0,50 million d'euros. Afin de renforcer ses activités commerciales en Asie, Cerep a décidé en 2002 de créer une filiale au Japon (constituée en janvier 2003).

#### Charges d'exploitation

Les charges d'exploitation se sont élevées à 32,10 millions d'euros en 2002 contre 26,36 millions d'euros en 2001, soit une croissance de 21,8 %, principalement en raison de l'augmentation des charges salariales et de la consommation de matières premières. Les charges salariales ont augmenté de 19,9 % et se sont élevées à 15,65 millions d'euros en 2002 contre 13,05 millions d'euros en 2001. Elles reflètent l'augmentation du nombre de salariés, de 271 à la fin 2001 à 330 à la fin de l'exercice 2002, 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 39,9 % pour s'établir à 6,81 millions d'euros à la fin de l'exercice 2002 contre 4,87 millions d'euros en 2001 ; en pourcentage du chiffre d'affaires, cette consommation s'élève à 19,7 % en 2002 contre 17,6 % en 2001.

#### Résultat d'exploitation

Le résultat d'exploitation est un bénéfice de 3,57 millions d'euros en 2002 comparé au bénéfice de 2,01 million d'euros en 2001.

#### Autres résultats

Le résultat financier de l'exercice écoulé est une perte de 0,37 million d'euros contre un bénéfice de 0,26 million d'euros en 2001. La perte constatée en 2002 reflète une perte globale de change de 0,76 million d'euros compensée en partie par les produits des placements de trésorerie de 0,69 million d'euros réalisés au cours de l'exercice. En 2001, le Groupe avait constaté un gain net de change de 0,31 million d'euros et des produits de placements de 0,12 million d'euros. La perte de change est liée à la chute du cours du dollar US par rapport à l'euro en 2002. Ceci a amené le Groupe à comptabiliser 0,48 million d'euros de pertes représentant la dévalorisation des en-cours bancaires détenus en dollar US, contre un gain de 0,06 million en 2001 ; des pertes nettes sur créances et dettes soldées au cours de l'exercice de 0,08 million en 2002 comparé à 0,09 million en 2001 ; et une perte latente de change sur les créances et dettes en attente de règlement libellées en devises de 0,20 million en 2002, contre un gain de 0,34 million en 2001.

Au cours de l'exercice 2002, le Groupe a mis en place une stratégie de couverture visant à réduire son exposition aux risques de fluctuation du dollar US contre l'euro et à préserver ainsi les revenus dégagés par son activité. Cette stratégie, révisée rigoureusement au cours du second semestre 2002, utilise des instruments dérivés (ventes à terme et options de change) et vise à fixer le cours du dollar US des créances et de la facturation prévisionnelle dans cette devise. Ainsi 1,90 million d'euros de créances en dollar US sont couvertes par ces instruments au 31 décembre 2002 et des instruments représentant une valeur nominale de 12,33 millions d'euros sont en place à cette date dans le but de couvrir la facturation nette prévisionnelle de 2003. Dans le cadre de cette stratégie, le Groupe effectue un suivi quotidien des en-cours et des facturations et de l'évolution du cours du dollar US et adapte régulièrement la configuration des couvertures.

Le résultat exceptionnel représente une perte de 0,01 million d'euros en 2002 contre une perte de 0,52 million en 2001, le Groupe n'ayant enregistré aucun élément significatif autre que des sorties d'immobilisations de matériel amorti. En 2001, la perte constatée était 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.

En 2002 l'abandon de la créance de 5,25 millions d'euros au profit de la filiale aux Etats-Unis a placé Cerep SA en situation de déficit fiscal de 1,57 million d'euros, utilisable jusqu'en 2007. De plus, des amortissements ont été différés. Au 31 décembre 2002, Cerep SA dispose de 2,04 millions d'euros d'amortissement réputés différés utilisables indéfiniment. A l'inverse, cet abandon a généré un bénéfice fiscal aux Etats-Unis et la totalité des déficits reportables disponibles au 31 décembre 2001 a été utilisée. En 2001, Cerep SA avait constaté un bénéfice fiscal et utilisé ses déficits fiscaux reportables disponibles à l'exception de 0,4 million d'euros d'amortissements réputés différés.

Le crédit d'impôt recherche s'est élevé en 2002 à 0,03 million d'euros contre 0,51 million d'euros en 2001. Le crédit d'impôt recherche peut venir en compensation de l'impôt dû, ce qui n'a pas été le cas pour l'exercice 2002, ou être remboursé à l'issue d'une période de quatre ans après sa constatation. A ce titre Cerep a obtenu en 2002 le remboursement de 0,37 million d'euros.

#### Résultat net

Le résultat net de Cerep en 2002 est un bénéfice de 3,20 millions d'euros comparé à un bénéfice de 2,40 millions d'euros en 2001.

### • 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 %, aucun nouvel accord de cette nature n'ayant produit d'effet en 2001. Les activités de services ont généré un revenu de 20,26 millions d'euros soit une croissance de 83,5 % par rapport aux 11,04 millions d'euros enregistrés 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 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.

### **4.1.2.2. Commentaires sur les résultats sociaux**

#### **• Exercices clos les 31 décembre 2002 et 31 décembre 2001**

##### **Chiffre d'affaires**

Le chiffre d'affaires 2002 s'est élevé à 32,78 millions d'euros en augmentation de 25,6 % par rapport au chiffre d'affaires 2001 de 26,09 millions d'euros. Le chiffre d'affaires provenant des collaborations stratégiques est passé de 7,41 millions d'euros en 2001 à 9,06 millions d'euros en 2002 soit une croissance de 22,3 %, traduisant les effets inverses de la fin du financement de la recherche par BMS en octobre 2002 et de la signature avec Pfizer en décembre 2002 d'un accord pluriannuel portant sur BioPrint®. Les activités de services ont généré un revenu de 23,60 millions d'euros soit une croissance de 27,5 % par rapport aux 18,51 millions d'euros enregistrés en 2001.

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

##### **Charges d'exploitation**

Les charges d'exploitation se sont élevées à 29,86 millions d'euros en 2002 contre 23,82 millions d'euros en 2001, soit une croissance de 25,4 %, principalement en raison de l'augmentation des charges salariales et de la consommation de matières premières. Les charges salariales ont augmenté de 24,6 % et se sont élevées à 12,58 millions d'euros en 2002 contre 10,10 millions d'euros en 2001. Elles reflètent l'augmentation du nombre de salariés, de 244 à la fin 2001 à 297 à la fin de l'exercice 2002, 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 43,6 % pour s'établir à 6,55 millions d'euros à la fin de l'exercice 2002 contre 4,56 millions d'euros en 2001 ; en pourcentage du chiffre d'affaires, cette consommation s'élève à 19,98 % en 2002 contre 17,5 % en 2001.

### Résultat d'exploitation

Le résultat d'exploitation est un bénéfice de 4,09 millions d'euros en 2002 contre un bénéfice de 2,96 millions d'euros en 2001.

### Autres résultats

Le résultat financier de l'exercice écoulé est un bénéfice de 0,08 million d'euros contre une perte de 0,97 million d'euros en 2001. Le résultat financier est notamment constitué des produits de placement de trésorerie pour 0,62 million d'euros, des intérêts facturés à la filiale Cerep, Inc. pour 0,25 million d'euros et de 0,17 million d'euro représentant l'impact net de l'abandon de créance et de la variation de l'écart de change relatifs à l'avance accordée à la filiale. Ces produits sont en grande partie compensés par les pertes de change réalisées et provisionnées représentant un total de 0,86 million d'euros et par les intérêts d'emprunts pour 0,1 million d'euros.

Le résultat exceptionnel représente une perte de 0,016 million d'euros en 2002 contre une perte de 0,52 million d'euros en 2001, la société n'ayant enregistré aucun élément significatif autre que des sorties d'immobilisations de matériel amorti. En 2001, cette perte était 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.

En 2002, l'abandon de créance de 5,25 millions d'euros au profit de la filiale aux Etats-Unis a placé Cerep SA en situation de déficit fiscal de 1,57 million d'euros utilisable jusqu'en 2007. De plus, des amortissements ont été différés. Au 31 décembre 2002, Cerep SA dispose de 2,04 million d'euros d'amortissements réputés différés utilisables indéfiniment.

Le crédit d'impôt recherche s'est élevé en 2002 à 0,03 million d'euros contre 0,51 million d'euros en 2001. Le crédit d'impôt recherche peut venir en compensation de l'impôt dû, ce qui n'a pas été le cas pour l'exercice 2001, ou être remboursé à l'issue d'une période de quatre ans après sa constatation. A ce titre, Cerep SA a obtenu en 2002 le remboursement de 0,37 million d'euros.

### Résultat net

Le résultat net de Cerep en 2002 est un bénéfice de 4,17 millions d'euros contre un bénéfice de 1,96 million d'euros en 2001.

## • 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 % 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 %, aucun nouvel accord de cette nature n'ayant produit d'effet en 2001. Les activités de services ont généré un revenu de 18,51 millions d'euros soit une croissance de 86 % 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 préclinique.

### 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'amortisse-



ments 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 en 2001 est un bénéfice de 1,96 million d'euros contre un bénéfice de 0,14 million d'euros en 2000.

### 4.1.3. Trésorerie et ressources en capitaux

#### Du Groupe

Au 31 décembre 2002, la trésorerie du Groupe (y compris les placements de valeurs mobilières) s'élève à 20,51 millions d'euros contre 19,09 millions d'euros au 31 décembre 2001. Le fonds de roulement s'établit à 28,79 millions d'euros contre 24,71 millions d'euros un an plus tôt.

Au cours de l'exercice le Groupe a dégagé un flux net de trésorerie lié à l'exploitation de 4,30 millions d'euros, comparé à 1,48 million d'euros en 2001. La marge brute d'autofinancement était de 5,64 millions d'euros en 2002, avec pour composantes principales le résultat net et les dotations aux amortissements et provisions, comparée à 4,53 millions d'euros en 2001. Les flux utilisés par la variation nette des stocks, créances et dettes et charges et produits constatés d'avance ont été de 1,33 million d'euros en 2002, contre 3,05 millions d'euros en 2001.

Par ailleurs le Groupe a utilisé des flux nets de trésorerie de 3,28 millions d'euros en 2002 comparé à 3,44 millions d'euros en 2001 dans ses opérations d'investissement. En complément des acquisitions de matériel et d'équipement de laboratoire réalisées en 2002 qui représentent une consommation de trésorerie, le Groupe a financé en crédit-bail les travaux d'extension du site de Celle l'Evescault ainsi que d'autres acquisitions d'équipement et de matériel. En 2002 également, les immobilisations financières – avance preneur sur le crédit-bail immobilier et dépôt de garantie lié au bail immobilier du site de Paris – ont conduit à une utilisation de flux de trésorerie.

Enfin, Le Groupe a dégagé un flux net de trésorerie lié aux opérations de financement de 0,42 million d'euros, comparé à 13,05 millions d'euros en 2001. Au cours de l'exercice, plusieurs emprunts ont été souscrits pour un montant total de 1,77 million d'euros, et un montant équivalent a été remboursé sur les emprunts, les avances et les financements par crédit-bail (respectivement 0,63 million d'euros, 0,66 million d'euros et 0,48 million d'euros). De plus en 2002, le Groupe a obtenu 0,29 million d'euros de financements au travers d'aides et d'avances remboursables dont 0,19 million d'euros ont été remboursés au cours du même exercice (inclus dans les remboursements sur avances cités plus haut). Au 31 décembre 2002, les emprunts et dettes auprès des établissements de crédit totalisent 9,54 millions d'euros dont 4,95 millions d'euros représentent les contrats de crédit-bail relatifs au site de Poitiers. De plus, 0,92 million d'euros sont dus à l'ANVAR (Agence nationale de valorisation de la recherche) et au Ministère de l'industrie et de la recherche. Ces aides sont remboursables sans intérêt en cas de succès commercial de certains projets de recherche.

Au cours des deux exercices Cerep a été profitable et a dégagé un flux de trésorerie positif lié à l'activité de 4,30 millions d'euros en 2002 et 1,48 million d'euros en 2001. Cependant, la capacité de la Société à maintenir sa profitabilité dépend de nombreux facteurs dont la capacité à augmenter ses activités et son chiffre d'affaires en services ou à conclure de nouveaux accords de recherche portant sur BioPrint® ou un programme 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 2002, la trésorerie de la Société (y compris les placements de valeurs mobilières) s'élève à 20,16 millions d'euros contre 18,98 millions d'euros au 31 décembre 2001. Le fonds de roulement s'établit à 28,46 millions d'euros au 31 décembre 2002 contre 23,71 millions d'euros un an plus tôt.

Au 31 décembre 2002 les emprunts et dettes auprès des établissements de crédit totalisent 2,85 millions d'euros. De plus, 0,81 million d'euros est dû à l'ANVAR (Agence nationale de valorisation de la recherche) et 0,1 million d'euros est dû au Ministère de l'industrie et de la recherche concernant le programme de recherche "Réseau Genhomme".

### 4.1.4. Impact des fluctuations monétaires

La principale devise utilisée par Cerep pour ses activités commerciales est l'euro. Toutefois une part significative des produits et charges du Groupe est exprimée en monnaies étrangères, principalement en dollar US. En 2002, environ 20 millions d'euros de produits et 7 millions d'euros de charges d'exploitation, comprenant essentiellement celles de la filiale américaine Cerep, Inc. ont été exprimés en dollar US. 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.

Ainsi le chiffre d'affaires consolidé de l'exercice 2002 eut été supérieur de 1,32 million d'euros à dollar US constant (recalculé au cours moyen de 2001).

Au cours de l'exercice 2002, le Groupe a mis en place une stratégie de couverture visant à réduire son exposition aux risques de fluctuation du dollar US contre l'euro et à préserver ainsi les revenus dégagés par son activité. Cette stratégie, révisée rigoureusement au cours du second semestre 2002, utilise des instruments dérivés (ventes à terme et options de change) et vise à fixer le cours du dollar US des créances et de la facturation prévisionnelle dans cette devise. Ainsi 1,90 million d'euros de créances en dollar US sont couvertes par ces instruments au 31 décembre 2002 et des instruments représentant une valeur nominale de 12,33 millions d'euros sont en place à cette date dans le but de couvrir la facturation nette prévisionnelle de 2003. Dans le cadre de cette stratégie, le Groupe effectue un suivi quotidien des en-cours et des facturations et de l'évolution du cours du dollar US et adapte régulièrement la configuration des couvertures. Le Groupe n'utilise pas d'instruments dérivés à des fins spéculatives.

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 39.

#### 4.1.6. Recherche et développement

Les frais de recherche et développement (R&D) du Groupe sont restés relativement stables en 2002 et ont atteint 10,90 millions d'euros contre 11,39 millions d'euros en 2001 et 10,35 millions d'euros en 2000. Pour Cerep SA seulement, les frais de R&D ont atteint 9,74 millions d'euros en 2002 contre 10,07 millions d'euros en 2001 et 8,11 millions d'euros en 2000.

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. 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 services 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 2002, Cerep, Inc. employait 33 personnes dont 23 chercheurs et techniciens de recherche.

La contribution de Cerep, Inc. au chiffre d'affaires du Groupe pour l'exercice 2002 s'est élevée à 1,97 million d'euros, en augmentation de 5,3 % par rapport aux 1,87 million d'euros enregistrés en 2001.

Le bilan de Cerep, Inc. au 31 décembre 2002 fait apparaître un bénéfice de 4,39 millions d'euros en raison de l'abandon de créance de 5,24 millions d'euros consenti par Cerep SA.

**Tableau des filiales et participations (K€)**

| Filiale                                             | Cerep, Inc.  |
|-----------------------------------------------------|--------------|
| Capital                                             | 597          |
| Capitaux propres autres que le capital              | - 1 053      |
| Quote-part du capital détenue                       | 100 %        |
| Valeur des titres détenus :                         |              |
| . brut                                              | 597          |
| . net                                               | -            |
| Prêts et avances                                    | 1 378        |
| Montant des cautions et avals donnés par la Société | 223          |
| Chiffre d'affaires                                  | 4 464        |
| <b>Résultat 2002</b>                                | <b>4 391</b> |



#### 4.1.8. Résultat par action (consolidé)

|                                               | 2002              | 2001       |
|-----------------------------------------------|-------------------|------------|
| Résultat net (K€)                             | <b>3 196</b>      | 2 397      |
| Nombre pondéré d'actions                      | <b>11 903 575</b> | 11 017 273 |
| Résultat de base par action (€)               | <b>0,27</b>       | 0,22       |
| Nombre moyen d'actions potentielles dilutives | <b>12 162 664</b> | 11 565 524 |
| Résultat dilué par action (€)                 | <b>0,26</b>       | 0,21       |

## 4.2. ÉTATS FINANCIERS

### 4.2.1. Comptes consolidés

#### 4.2.1.1. Tableau des résultats et chiffres significatifs des cinq derniers exercices

| Nature des indications                                                                                                   | 31.12.98  | 31.12.99   | 31.12.00   | 31.12.01   | 31.12.02          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------|------------|------------|-------------------|
| <b>Capital en fin d'exercice</b>                                                                                         |           |            |            |            |                   |
| Capital social (K€)                                                                                                      | 2 913     | 3 214      | 3 213      | 3 546      | <b>3 586</b>      |
| Nombre d'actions ordinaires existantes <sup>1</sup>                                                                      | 9 553 570 | 10 542 770 | 10 709 810 | 11 818 735 | <b>11 952 975</b> |
| Nombre d'actions à dividende prioritaire (sans droit de vote) existantes                                                 | N/A       | N/A        | N/A        | N/A        | <b>N/A</b>        |
| Nombre moyen pondéré d'actions <sup>(1)</sup>                                                                            | 9 355 610 | 9 731 185  | 10 667 415 | 11 017 273 | <b>11 903 575</b> |
| Nombre maximal d'actions futures à créer :                                                                               |           |            |            |            | <b>N/A</b>        |
| · par conversion d'obligations                                                                                           | N/A       | N/A        | N/A        | N/A        | <b>N/A</b>        |
| · par exercice de droits de souscription <sup>1</sup>                                                                    | 699 980   | 767 330    | 836 240    | 1 117 965  | <b>922 940</b>    |
| Nombre moyen pondéré d'actions potentielles dilutives:                                                                   |           |            |            |            |                   |
| · actions nouvelles potentielles dilutives par exercice de bons de souscription <sup>1</sup>                             |           |            | 61 554     | 11 888     |                   |
| · actions nouvelles potentielles dilutives par exercice d'options de souscription <sup>1</sup>                           |           |            | 573 990    | 536 363    | <b>259 089</b>    |
| · nombre moyen pondéré d'actions potentielles dilutives retenu dans le calcul du résultat dilué par actions <sup>1</sup> | 9 355 610 | 9 731 185  | 11 302 959 | 11 565 524 | <b>12 162 664</b> |
| <b>Opérations et résultats de l'exercice (K€)</b>                                                                        |           |            |            |            |                   |
| Chiffre d'affaires hors taxes                                                                                            | 8 551     | 10 762     | 18 284     | 27 668     | <b>34 503</b>     |
| Résultat d'exploitation                                                                                                  | -2 640    | -5 438     | -1 049     | 2 010      | <b>3 574</b>      |
| Résultat avant impôt et charges calculées (amortissements et provisions)                                                 | -1 566    | -3 356     | 292        | 3 664      | <b>5 755</b>      |
| Impôt sur les bénéfices (nombre négatif indique un produit d'impôt)                                                      | -323      | -987       | -1 143     | -643       | <b>-2</b>         |
| Résultat après impôt et charges calculées (amortissements et provisions)                                                 | -2 338    | -4 866     | 235        | 2 397      | <b>3 196</b>      |
| <b>Résultat de base par action (€) <sup>1</sup></b>                                                                      |           |            |            |            |                   |
| Résultat d'exploitation                                                                                                  | -0,28     | -0,56      | -0,10      | 0,18       | <b>0,30</b>       |
| Résultat après impôt, mais avant charges calculées (amortissements et provisions)                                        | -0,13     | -0,24      | 0,13       | 0,39       | <b>0,48</b>       |
| Résultat après impôt et charges calculées (amortissements et provisions)                                                 | -0,25     | -0,50      | 0,02       | 0,22       | <b>0,27</b>       |
| <b>Résultat dilué par action (€) <sup>1</sup></b>                                                                        |           |            |            |            |                   |
| Résultat d'exploitation                                                                                                  | -0,28     | -0,56      | -0,09      | 0,17       | <b>0,29</b>       |
| Résultat après impôt, mais avant charges calculées (amortissements et provisions)                                        | -0,13     | -0,24      | 0,13       | 0,37       | <b>0,47</b>       |
| Résultat après impôt et charges calculées (amortissements et provisions)                                                 | -0,25     | -0,50      | 0,02       | 0,21       | <b>0,26</b>       |
| <b>Personnel</b>                                                                                                         |           |            |            |            |                   |
| Effectif moyen de l'exercice                                                                                             | 130       | 147        | 194        | 243        | <b>315</b>        |
| Montant de la masse salariale (K€)                                                                                       | 3 438     | 5 145      | 7 170      | 9 503      | <b>11 213</b>     |
| Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux (K€)                                                           | 1 400     | 2 087      | 2 752      | 3 548      | <b>4 436</b>      |

<sup>1</sup> ajusté de la multiplication par 5 du nombre d'actions en date du 27 juillet 2001.



#### 4.2.1.2. Bilan au 31 décembre 2002

##### Actif

| En milliers d'euros                        | Montant net<br>au 31.12.02 | Montant net<br>au 31.12.01 |
|--------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <b>Immobilisations incorporelles</b>       |                            |                            |
| Frais de recherche et développement        |                            |                            |
| Concessions, brevets, droits similaires    | 25                         | 42                         |
| Autres immobilisations incorporelles       | 180                        | 310                        |
| Avances, acomptes immobilisations en cours | 1                          | 13                         |
| <b>Immobilisations corporelles</b>         |                            |                            |
| Constructions                              | 6 024                      | 1 550                      |
| Installations techniques, outillage        | 3 151                      | 2 884                      |
| Autres immobilisations corporelles         | 780                        | 856                        |
| Immobilisations en cours                   | 37                         | 1 548                      |
| Avances et acomptes                        | 7                          | 42                         |
| <b>Immobilisations financières</b>         |                            |                            |
| Autres immobilisations financières         | 1 162                      | 20                         |
| <b>Actif immobilisé</b>                    | <b>11 367</b>              | <b>7 264</b>               |
| <b>Stocks et en-cours</b>                  |                            |                            |
| Stocks de matières premières               | 1 946                      | 1 551                      |
| Stocks en-cours de production de biens     | 63                         | 9                          |
| Stocks de produits intermédiaires et finis | 271                        | 96                         |
| Avances, acomptes versés sur commandes     | 60                         |                            |
| <b>Créances</b>                            |                            |                            |
| Créances clients et comptes rattachés      | 8 958                      | 7 545                      |
| Impôts différés actifs                     | 300                        | 315                        |
| Autres créances                            | 4 030                      | 4 788                      |
| Valeurs mobilières de placement            | 17 887                     | 16 062                     |
| Disponibilités                             | 2 622                      | 3 068                      |
| <b>Comptes de régularisation</b>           |                            |                            |
| Charges constatées d'avance                | 211                        | 200                        |
| <b>Actif circulant</b>                     | <b>36 348</b>              | <b>33 634</b>              |
| <b>Total</b>                               | <b>47 715</b>              | <b>40 898</b>              |

## Passif

| En milliers d'euros                                    | 31.12.02      | 31.12.01      |
|--------------------------------------------------------|---------------|---------------|
| Capital social                                         | 3 586         | 3 546         |
| Primes d'émission                                      | 26 348        | 26 257        |
| Réserve légale                                         | 217           | 217           |
| Réserves réglementées                                  | 74            | 75            |
| Autres réserves                                        | 450           | 450           |
| Ecart de conversion groupe                             | 202           | 393           |
| Réserves et report à nouveau consolidés                | -4 751        | -7 164        |
| <b>Résultat - part du groupe</b>                       | <b>3 196</b>  | <b>2 397</b>  |
| <b>Capitaux propres</b>                                | <b>29 322</b> | <b>26 171</b> |
| Provisions pour risques                                | 38            | 34            |
| Provisions pour charges                                | 339           | 321           |
| <b>Provisions pour risques et charges</b>              | <b>377</b>    | <b>355</b>    |
| Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit | 9 537         | 4 155         |
| Emprunts et dettes financières divers                  | 924           | 1 296         |
| Avances et acomptes reçus sur commandes en cours       | 933           | 1 031         |
| Dettes fournisseurs et comptes rattachés               | 2 133         | 2 092         |
| Dettes fiscales et sociales                            | 2 732         | 2 445         |
| Dettes sur immobilisations et comptes rattachés        | 296           | 1 014         |
| Autres dettes                                          | 63            | 186           |
| Produits constatés d'avance                            | 1 398         | 2 153         |
| <b>Dettes et régularisations</b>                       | <b>18 016</b> | <b>14 372</b> |
| <b>Total</b>                                           | <b>47 715</b> | <b>40 898</b> |



#### 4.2.1.3. Compte de résultat au 31 décembre 2002

##### Première partie

| En milliers d'euros                                        | 31.12.02      | 31.12.01      |
|------------------------------------------------------------|---------------|---------------|
| Production vendue de biens                                 | 2 202         | 1 440         |
| Production vendue de services                              | 32 301        | 26 228        |
| <b>Chiffre d'affaires net</b>                              | <b>34 503</b> | <b>27 668</b> |
| Production stockée                                         | 252           | -139          |
| Subventions d'exploitation                                 | 748           | 529           |
| Reprises amortissements, provisions, transferts de charges | 164           | 287           |
| Autres produits                                            | 8             | 20            |
| <b>Produits d'exploitation</b>                             | <b>35 675</b> | <b>28 366</b> |
| Achats matières premières, approvisionnements              | 7 205         | 5 258         |
| Variation stocks (matières premières, approvisionnements)  | -395          | -389          |
| Autres achats, charges externes                            | 6 190         | 5 446         |
| Impôts et taxes et versements assimilés                    | 684           | 547           |
| Salaires et traitements                                    | 11 213        | 9 503         |
| Charges sociales                                           | 4 436         | 3 548         |
| Dotations amortissements sur immobilisations               | 2 403         | 2 075         |
| Dotations aux provisions sur actif circulant               | 103           | 33            |
| Dotations provisions pour risques et charges               | 68            | 49            |
| Autres charges                                             | 194           | 287           |
| <b>Charges d'exploitation</b>                              | <b>32 101</b> | <b>26 356</b> |
| <b>Résultat d'exploitation</b>                             | <b>3 574</b>  | <b>2 010</b>  |

## Deuxième partie

| En milliers d'euros                                     | 31.12.02     | 31.12.01     |
|---------------------------------------------------------|--------------|--------------|
| Autres intérêts et produits assimilés                   | 106          | 144          |
| Reprises sur provisions et transferts de charges        |              |              |
| Différences positives de change                         | 416          | 621          |
| Produits nets cessions valeurs mobilières de placement  | 586          | 244          |
| <b>Produits financiers</b>                              | <b>1 108</b> | <b>1 008</b> |
| Dotations financières amortissements, provisions        | 54           |              |
| Intérêts et charges assimilées                          | 242          | 171          |
| Différences négatives de change                         | 1 174        | 308          |
| Charges nettes cessions valeurs mobilières de placement | 5            | 265          |
| <b>Charges financières</b>                              | <b>1 475</b> | <b>745</b>   |
| <b>Résultat financier</b>                               | <b>-367</b>  | <b>264</b>   |
| <b>Résultat courant des entreprises intégrées</b>       | <b>3 207</b> | <b>2 274</b> |
| Produits exceptionnels sur opérations de gestion        |              |              |
| Produits exceptionnels sur opérations en capital        | 12           | 803          |
| Reprises sur provisions et transferts de charges        | 15           | 15           |
| <b>Produits exceptionnels</b>                           | <b>27</b>    | <b>818</b>   |
| Charges exceptionnelles sur opérations de gestion       | 5            | 503          |
| Charges exceptionnelles sur opérations en capital       | 16           | 816          |
| Dotations exceptionnelles amortissements, provisions    | 19           | 19           |
| <b>Charges exceptionnelles</b>                          | <b>40</b>    | <b>1 338</b> |
| <b>Résultat exceptionnel</b>                            | <b>-13</b>   | <b>-520</b>  |
| Impôts sur les bénéfices                                | -17          | -496         |
| Impôts différés sur les bénéfices                       | 15           | -147         |
| <b>Résultat net des entreprises intégrées</b>           | <b>3 196</b> | <b>2 397</b> |
| <b>Résultat net part du groupe</b>                      | <b>3 196</b> | <b>2 397</b> |
| <b>Résultat par action (€)</b>                          | <b>0,27</b>  | <b>0,22</b>  |
| <b>Résultat dilué par action (€)</b>                    | <b>0,26</b>  | <b>0,21</b>  |



#### 4.2.1.4. Tableau des flux de trésorerie au 31 décembre 2002

| En milliers d'euros                                                 | 31.12.02      | 31.12.01      |
|---------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|
| <b>Résultat net</b>                                                 | <b>3 196</b>  | <b>2 397</b>  |
| <b>Elimination des éléments sans incidence sur la trésorerie</b>    |               |               |
| Amortissements et provisions                                        | 2 421         | 1 972         |
| Variation des impôts différés                                       | 15            | 147           |
| Moins values de cession                                             | 4             | 13            |
| <b>Marge brute d'autofinancement</b>                                | <b>5 636</b>  | <b>4 528</b>  |
| <b>Variation nette d'exploitation</b>                               |               |               |
| Variation des stocks                                                | -625          | -351          |
| Variation des créances d'exploitation                               | -1 646        | -4 506        |
| Variation des dettes d'exploitation                                 | 297           | 1 810         |
| Charges et produits constatés d'avance                              | -767          |               |
| <b>Variation nette hors exploitation</b>                            |               |               |
| Variation des créances hors exploitation                            | 1 527         |               |
| Variation des dettes hors exploitation                              | -118          |               |
| <b>Variation du besoin en fonds de roulement</b>                    | <b>-1 332</b> | <b>-3 048</b> |
| <b>Flux nets de trésorerie liés à l'activité</b>                    | <b>4 304</b>  | <b>1 480</b>  |
| Acquisition d'immobilisations incorporelles et corporelles          | -2 090        | -4 203        |
| Cession d'immobilisations incorporelles et corporelles              | 12            | 762           |
| Variation des immobilisations financières                           | -1 197        | -1            |
| Cession d'immobilisations financières                               |               |               |
| <b>Flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement</b> | <b>-3 275</b> | <b>-3 441</b> |
| Augmentation de capital                                             | 130           | 11 732        |
| Encaissements provenant d'emprunts                                  | 2 058         | 2 281         |
| Remboursements d'emprunts                                           | -1 770        | -959          |
| <b>Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement</b>   | <b>418</b>    | <b>13 054</b> |
| <b>Variation de trésorerie</b>                                      | <b>1 447</b>  | <b>11 093</b> |
| Incidences des variations de change                                 | -25           | 20            |
| Trésorerie à l'ouverture                                            | 19 087        | 7 974         |
| Trésorerie à la clôture                                             | 20 509        | 19 087        |

## Annexe au 31 décembre 2002

### A. FAITS SIGNIFICATIFS DE L'EXERCICE

En mai 2002, Cerep a annoncé avoir rempli sa mission au titre du contrat de collaboration stratégique avec Bristol-Myers Squibb (BMS) conclu le 20 octobre 1999. En effet, conformément aux termes de l'accord pluriannuel, Cerep a fourni des candidats-médicaments à BMS dans deux des trois programmes de recherche engagés.

Le financement de la recherche par BMS d'environ 5 millions de dollars par an a cessé fin octobre 2002. Si les composés franchissent certaines étapes prédéterminées, Cerep recevra des paiements de milestones et des redevances sur les produits commercialisés.

En décembre 2002, Cerep et Pfizer ont conclu un accord pluriannuel portant sur BioPrint®. Aux termes de ce contrat, Pfizer a accès à l'ensemble des données de BioPrint® et aux outils pharmaco-informatiques associés. Cerep produira également, à l'usage exclusif de Pfizer, de nouvelles données BioPrint® sur la base de composés propres à Pfizer. En outre, Pfizer et Cerep collaboreront au développement de BioPrint® et aux outils pharmaco-informatiques associés. Cerep recevra des paiements au titre de la licence et du développement des données BioPrint® et des outils pharmaco-informatiques. Les premiers paiements correspondent aux données et aux outils livrés à Pfizer en 2002.

Les travaux d'extension du site de Celle l'Evescault ont fait l'objet d'un financement par crédit bail d'un montant de 3 636 K€ au 31 décembre 2002. Le montant définitif sera fixé au plus tard le 28 avril 2003 (cf. C. 1.2.).

L'amplitude de la variation du dollar US par rapport à l'euro a généré une perte nette de change réalisée de 557 K€ au cours de l'exercice. Cette perte provient principalement de la dévalorisation des en-cours bancaires détenus en dollar US. A celle-ci s'ajoute une perte nette latente de 201 K€, résultant de la différence entre :

- . la conversion en euro des éléments d'actif et de passif circulants libellés en devises à leur date de transaction durant l'exercice, et
- . leur conversion au 31 décembre 2002, net de l'effet des couvertures de change adossées.

Cerep a consenti en 2002 un abandon de créance de 5 245 K€ (soit la contre-valeur de 5 500 K\$) au profit de la filiale Cerep, Inc. Cet abandon est consenti afin de permettre le retour à l'équilibre financier de la filiale. Ceci contribuera à l'amélioration de l'image de Cerep auprès de ses partenaires, de ses clients en Amérique du Nord et au sein de la communauté financière.

### B. PRINCIPES ET MÉTHODES APPLIQUÉS

#### B.1. RÉFÉRENTIEL ET PRINCIPES COMPTABLES

Les comptes consolidés de l'exercice arrêté au 31 décembre 2002 sont établis suivant les règles et principes comptables français issus du règlement du Comité de la réglementation comptable (CRC) n° 99-02 sur les comptes consolidés, dans le respect des principes comptables énoncés par les articles L 123-12 à L 123-28 du Code du commerce :

- . prudence ;
- . coûts historiques ;
- . continuité de l'exploitation ;
- . permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre ;
- . indépendance des exercices ;
- . importance relative ;
- . non-compensation entre les postes d'actif et de passif ;
- . bonne information ;
- . prééminence de la réalité sur l'apparence ;
- . intangibilité du bilan d'ouverture.

#### B.2. MÉTHODE ET PÉRIMÈTRE DE CONSOLIDATION

La méthode de consolidation utilisée est l'intégration globale (I.G.). Le périmètre de consolidation au 31 décembre 2002 est identique au périmètre au 31 décembre 2001.

| Entreprises | Siège                                      | N° Siren       | Contrôle | Méthode      |
|-------------|--------------------------------------------|----------------|----------|--------------|
| SA Cerep    | 128, rue Danton<br>92500 Rueil-Malmaison   | 35318984800040 | 100%     | Société mère |
| Cerep, Inc. | NE 95th Street<br>Redmond, WA 98052<br>USA | Etrangère      | 100%     | I.G.         |



Cerep, Inc. a été créée par Cerep SA en 1997.  
Les comptes sont établis en milliers d'euros (noté K€).

### **B.3. DATE DE CLÔTURE**

Les sociétés du groupe clôturent leurs comptes au 31 décembre.

### **B.4. CONVERSION DES ÉTATS FINANCIERS**

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

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.

Les différences de changes relatives aux avances à la filiale dont le règlement n'est ni planifié ni susceptible d'intervenir dans un avenir prévisible, sont portées en capitaux propres.

### **B.5. ACTIFS IMMOBILISÉS**

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

|                                                  |            |
|--------------------------------------------------|------------|
| . Brevets, concessions, licences                 | 1 à 10 ans |
| . Logiciels                                      | 1 à 3 ans  |
| . Constructions et agencements des constructions | 7 à 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 biens financés par location financière sont portés en immobilisations 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 leur valeur brute, une provision pour dépréciation est constituée du montant de la différence.

### **B.6. FRAIS DE RECHERCHE ET DE DÉVELOPPEMENT**

Les frais de recherche et développement sont comptabilisés en charge.

### **B.7. STOCKS ET EN-COURS**

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

Les stocks de produits finis et les en-cours de production 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.8. 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.9. VALEURS MOBILIÈRES DE PLACEMENT**

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

## B.10. OPÉRATIONS EN DEVISES

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

## B.11. INSTRUMENTS FINANCIERS

Le Groupe applique une politique de couverture visant à réduire son exposition aux risques de fluctuation du dollar US et à préserver ainsi les revenus dégagés par son activité.

Les résultats relatifs aux opérations de couverture prises après la réalisation des opérations commerciales sont déterminés et comptabilisés de manière symétrique à la prise en compte des produits et des charges sur les éléments couverts. Ainsi les créances liées à la facturation de l'exercice 2002 pour lesquelles la couverture est efficace sont valorisées au cours de couverture.

Les couvertures prises avant la réalisation des opérations commerciales sur la base d'un volume prévisionnel de facturation pour l'exercice constituent un engagement hors bilan. Aucune perte ni aucun profit n'est enregistré sur les opérations non encore réalisées. Ainsi les instruments de couverture de la facturation de l'exercice 2003, prises au 31 décembre 2002, ne donnent lieu à aucune constatation de perte ou profit latente à cette date. Seuls les montants des primes des instruments de couverture sont enregistrés en charges financières.

Enfin, les pertes ou gains latents constatés sur les couvertures qui ne fixent pas le cours de la monnaie étrangère à l'échéance (options de change) sont comptabilisés en résultat financier à concurrence du risque non couvert.

Dans les cas où ces instruments ne constituent pas des couvertures, les pertes latentes résultant des cours constatés à la clôture de l'exercice sont, le cas échéant, comptabilisées en résultat financier.

Le Groupe utilise également des contrats de swap de taux dans le but de minimiser l'impact des changements de taux d'intérêts sur les flux de trésorerie du Groupe. La différence entre les intérêts à payer et les intérêts à recevoir est enregistrée en charges ou en produits financiers.

## B.12. PASSIFS

Depuis le 1er janvier 2002, Cerep applique le règlement CRC n° 00-06 relatif aux passifs. Cette première application n'a pas eu d'impact sur les comptes consolidés du Groupe.

## B.13. BONS OU OPTIONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS

Au 31 décembre 2002, Cerep ne dispose que de plans d'options de souscription d'actions. La différence entre le prix d'exercice payé par le bénéficiaire lors de l'exercice du bon ou de l'option de souscription et la valeur nominale de l'action ainsi souscrite est enregistrée en prime d'émission.

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.

## B.14. CHIFFRE D'AFFAIRES

Cerep 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.15. 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'impôt différé sur différences temporaires ou sur déficits et les crédits d'impôt reportables ne sont comptabi-



lisés que lorsque leur réalisation est jugée probable. Le caractère récupérable des actifs d'impôt différé constatés au cours des exercices précédents est réexaminé en fin d'exercice et permet d'apprécier s'il y a lieu ou non de modifier le montant des impôts différés comptabilisés.

## B.16. 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. 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. ANALYSE DES PRINCIPAUX POSTES DU BILAN

### C.1. BILAN ACTIF

#### C.1.1. Immobilisations incorporelles

| K€                                   | 01.01.02    | Incidence de change | Augmentation | Diminution | Transferts | 31.12.02     |
|--------------------------------------|-------------|---------------------|--------------|------------|------------|--------------|
| <b>Valeurs brutes</b>                |             |                     |              |            |            |              |
| Brevets, Licences                    | 132         |                     |              |            |            | 132          |
| Autres immobilisations incorporelles | 857         | -13                 | 420          | 168        | 11         | 1 107        |
| Immobilisations en-cours             | 13          |                     | 1            | 2          | -11        | 1            |
| <b>Total</b>                         | <b>1002</b> | <b>-13</b>          | <b>421</b>   | <b>170</b> |            | <b>1 240</b> |
| K€                                   | 01.01.02    | Incidence de change | Augmentation | Diminution |            | 31.12.02     |
| <b>Amortissements</b>                |             |                     |              |            |            |              |
| Brevets, Licences                    | 90          |                     | 17           |            |            | 107          |
| Autres immobilisations incorporelles | 547         | -29                 | 577          | 168        |            | 927          |
| <b>Total</b>                         | <b>637</b>  | <b>-29</b>          | <b>594</b>   | <b>168</b> |            | <b>1 034</b> |

L'augmentation des autres immobilisations incorporelles au cours de l'exercice concerne principalement des logiciels de chimie combinatoire et de recherche sur molécules, ainsi qu'un contrat de licence d'outils informatiques et bureautiques.

#### C.1.2. Immobilisations corporelles

| K€                                 | 01.01.02      | Incidence de change | Augmentation | Diminution | Transferts | 31.12.02      |
|------------------------------------|---------------|---------------------|--------------|------------|------------|---------------|
| <b>Valeurs brutes</b>              |               |                     |              |            |            |               |
| Constructions et agencements       | 1 963         |                     | 3 439        |            | 1 259      | 6 661         |
| dont location financière           | 1 610         |                     | 3 083        |            | 619        | 5 312         |
| Matériel et outillage              | 6 540         | -213                | 1 170        | 69         | 323        | 7 751         |
| dont location financière           | 1 266         |                     | 786          | 16         |            | 2 036         |
| Autres immobilisations corporelles | 2 393         | -152                | 407          | 111        | 1          | 2 538         |
| dont location financière           | 249           |                     | 308          | 5          |            | 552           |
| Immobilisations en cours           | 1 548         |                     | 33           | 3          | -1 541     | 37            |
| Avances et acomptes                | 42            |                     | 7            | 42         |            | 7             |
| <b>Total</b>                       | <b>12 486</b> | <b>-365</b>         | <b>5 056</b> | <b>225</b> | <b>42</b>  | <b>16 994</b> |

| K€                                 | 01.01.02     | Incidence de<br>change | Augmentation | Diminution | 31.12.02     |
|------------------------------------|--------------|------------------------|--------------|------------|--------------|
| <b>Amortissements</b>              |              |                        |              |            |              |
| Constructions et agencements       | 414          |                        | 224          |            | 638          |
| dont location financière           | 294          |                        | 108          |            | 402          |
| Matériel et outillage              | 3 657        | -146                   | 1 156        | 67         | 4 600        |
| dont location financière           | 424          |                        | 311          | 16         | 719          |
| Autres immobilisations corporelles | 1 536        | -107                   | 429          | 100        | 1 758        |
| dont location financière           | 50           |                        | 111          | 5          | 156          |
| <b>Total</b>                       | <b>5 607</b> | <b>-253</b>            | <b>1 809</b> | <b>167</b> | <b>6 996</b> |

Les travaux d'extension du site de Celle l'Evescault ont été financés par crédit bail. Celui-ci a pris effet le 28 novembre 2002 sous la forme d'un avenant au premier contrat de crédit bail immobilier du site datant de 1998.

Cet avenant prévoit un financement de 3 636 K€, avec possibilité de dépassement de 10% ; le montant définitif devant être arrêté le 28 avril 2003 au plus tard. Ce financement prévoit l'octroi par Cerep d'une avance preneur de 973 K€, portant intérêt au même taux, de même échéance et remboursée par le bailleur au même rythme que le financement de crédit bail.

Au 31 décembre 2002, Cerep a comptabilisé une immobilisation au titre de ce financement à hauteur de 3 702 K€ et un emprunt de 3 636 K€, ainsi que 973 K€ d'immobilisations financières représentant l'avance preneur. L'amortissement commencera en date du 1er janvier 2003.

La signature du contrat de crédit bail en 2002 a conduit à la refacturation à l'organisme de financement des dépenses financées jusqu'alors par Cerep. A ce titre, 619 K€ comptabilisés en immobilisations en cours au 1er janvier 2002 ont été transférés en constructions et agencements.

Les autres transferts d'immobilisations en cours et avances vers les comptes d'immobilisations correspondent principalement aux mises en service des aménagements des nouveaux laboratoires de chimie à Rueil-Malmaison et leurs équipements.

Les acquisitions et les mises en service de matériel, outillage et autres immobilisations de l'exercice représentent principalement des équipements de laboratoire, du matériel informatique et du mobilier.

#### Répartition géographique des immobilisations

| K€                            | France        |               | Etats-Unis   |              | Total         |               |
|-------------------------------|---------------|---------------|--------------|--------------|---------------|---------------|
|                               | 01.01.02      | 31.12.02      | 01.01.02     | 31.12.02     | 01.01.02      | 31.12.02      |
| <b>Valeurs brutes</b>         |               |               |              |              |               |               |
| Immobilisations incorporelles | 919           | 1 122         | 70           | 118          | 989           | 1 240         |
| Immobilisations corporelles   | 10 200        | 15 014        | 2 190        | 1 980        | 12 390        | 16 994        |
| dont locations financières    | 3 125         | 4 198         |              |              | 3 125         | 4 198         |
| Immobilisations financières   | 2             | 1 147         | 17           | 15           | 19            | 1 162         |
| <b>Total</b>                  | <b>11 121</b> | <b>17 283</b> | <b>2 277</b> | <b>2 113</b> | <b>13 398</b> | <b>19 396</b> |
| <b>Amortissements</b>         |               |               |              |              |               |               |
| Immobilisations incorporelles | 568           | 955           | 69           | 79           | 637           | 1 034         |
| Immobilisations corporelles   | 4 109         | 5 449         | 1 497        | 1 547        | 5 606         | 6 996         |
| dont locations financières    | 768           | 1 277         |              |              | 768           | 1 277         |
| Immobilisations financières   |               |               |              |              |               |               |
| <b>Total</b>                  | <b>4 677</b>  | <b>6 404</b>  | <b>1 566</b> | <b>1 626</b> | <b>6 243</b>  | <b>8 030</b>  |

#### C.1.3. Immobilisations financières

Les immobilisations financières sont constituées de l'avance preneur sur le crédit-bail immobilier (cf. C.1.2.) et de dépôts et cautionnements versés.

#### C.1.4. Stocks et en-cours

##### Principales composantes des stocks et en-cours

| K€                     | Brut         | Provision | Net          |
|------------------------|--------------|-----------|--------------|
| Matières premières     | 1 662        |           | 1 662        |
| Fournitures            | 284          |           | 284          |
| En-cours de production | 63           |           | 63           |
| Produits finis         | 293          | 22        | 271          |
| <b>Total</b>           | <b>2 302</b> | <b>22</b> | <b>2 280</b> |



- . Les matières premières sont des produits chimiques, comprenant les monomères achetés et des produits biologiques.
- . Les fournitures sont les consommables utilisés lors des tests.
- . Les en-cours de production sont constitués de monomères fabriqués.
- . Les produits finis sont des bibliothèques de molécules chimiques.

### C.1.5. Créances

#### Echéances des créances

| K€                           | Montant brut  | - 1 an        | 1 à 5 ans    | + 5 ans    |
|------------------------------|---------------|---------------|--------------|------------|
| Immobilisations financières  | 1 162         | 43            | 386          | 733        |
| Avances et acomptes versés   | 60            | 60            |              |            |
| Clients et comptes rattachés | 9 170         | 8 928         | 242          |            |
| Impôts différés              | 300           | 144           | 22           | 134        |
| Autres créances              | 4 030         | 2 157         | 1 873        |            |
| <b>Total</b>                 | <b>14 722</b> | <b>11 332</b> | <b>2 523</b> | <b>867</b> |

Le montant des factures clients à établir est de 3 229 K€ au 31 décembre 2002.

#### Autres informations

##### Détail des autres créances au 31 décembre 2002

|                                                      |                 |
|------------------------------------------------------|-----------------|
| Crédit d'impôt recherche                             | 2 531 K€        |
| TVA                                                  | 765 K€          |
| Autres créances fiscales                             | 68 K€           |
| Créances sociales                                    | 20 K€           |
| Créance liée à la fermeture du site de Lille en 2000 | 320 K€          |
| Créances sur organismes de crédit-bail               | 18 K€           |
| Subventions à recevoir                               | 292 K€          |
| Avoirs fournisseurs et créances diverses             | 16 K€           |
| <b>Total</b>                                         | <b>4 030 K€</b> |

### C.1.6. Placements et disponibilités

| K€                        | Brut          | Provision | Net           | Valeur au 31.12.02 |
|---------------------------|---------------|-----------|---------------|--------------------|
| Actions propres (cf. F.2) | 222           | 54        | 168           | <b>169</b>         |
| Monétaire et assimilé     | 15 419        |           | 15 419        | <b>15 540</b>      |
| Dépôts à terme            | 2 300         |           | 2 300         | <b>2 300</b>       |
| Disponibilités            | 2 622         |           | 2 622         | <b>2 622</b>       |
| <b>Total</b>              | <b>20 563</b> | <b>54</b> | <b>20 509</b> | <b>20 631</b>      |

### C.1.7. Provisions pour dépréciation d'actifs

| K€                                   | 01.01.02   | Incidence de change | Augmentation | Diminution | 31.12.02   |
|--------------------------------------|------------|---------------------|--------------|------------|------------|
| Stocks de produits finis             |            |                     | 22           |            | <b>22</b>  |
| Clients                              | 162        | -8                  | 84           | 26         | <b>212</b> |
| Valeurs mobilières (actions propres) |            |                     | 54           |            | <b>54</b>  |
| <b>Total</b>                         | <b>162</b> | <b>-8</b>           | <b>160</b>   | <b>26</b>  | <b>288</b> |

## C.2. BILAN PASSIF

### C.2.1. Tableau de variation des capitaux propres - Part du groupe

| K€                                 | Capital social | Primes d'émission | Réserve légale | Réserves réglementées | Autres réserves | Ecart de conversion groupe | Réserves et report à nouveau | Résultat - Part du groupe | Capitaux propres |
|------------------------------------|----------------|-------------------|----------------|-----------------------|-----------------|----------------------------|------------------------------|---------------------------|------------------|
| <b>31 décembre 2000</b>            | <b>3 213</b>   | <b>14 857</b>     | <b>217</b>     | <b>76</b>             | <b>450</b>      | <b>321</b>                 | <b>-7 399</b>                | <b>235</b>                | <b>11 970</b>    |
| Mouvements                         | 333            | 11 400            |                | -1                    |                 | 72                         | 235                          | 2 162                     | 14 201           |
| <b>31 décembre 2001</b>            | <b>3 546</b>   | <b>26 257</b>     | <b>217</b>     | <b>75</b>             | <b>450</b>      | <b>393</b>                 | <b>-7 164</b>                | <b>2 397</b>              | <b>26 171</b>    |
| Affectation du résultat            |                |                   |                |                       |                 |                            | 2 397                        | -2 397                    |                  |
| Augmentation de capital            | 40             | 91                |                | -1                    |                 |                            |                              |                           | 130              |
| Variation des écarts de conversion |                |                   |                |                       |                 | -191                       | 16                           |                           | -175             |
| Résultat de l'exercice             |                |                   |                |                       |                 |                            |                              | 3 196                     | 3 196            |
| <b>31 décembre 2002</b>            | <b>3 586</b>   | <b>26 348</b>     | <b>217</b>     | <b>74</b>             | <b>450</b>      | <b>202</b>                 | <b>-4 751</b>                | <b>3 196</b>              | <b>29 322</b>    |

Les bons de souscription d'actions émis le 31 janvier 1997 sont venus à échéance le 31 janvier 2002. A l'échéance, 18 bons n'avaient pas été exercés. Le montant non significatif de réserves réglementées correspondant a été porté en prime d'émission.

### C.2.2. Les provisions

| K€                             | 01.01.02   | Dotations | Reprises<br>(provision utilisée) (provision non utilisée) | Changement de méthode ou variation de périmètre | 31.12.02   |
|--------------------------------|------------|-----------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------|
| <b>Provisions pour risques</b> | <b>34</b>  | <b>19</b> | <b>15</b>                                                 |                                                 | <b>38</b>  |
| Engagement de retraite         | 224        | 51        |                                                           |                                                 | 275        |
| Litige avec un salarié         | 47         |           |                                                           |                                                 | 47         |
| Enlèvement de déchets          | 49         | 17        | 49                                                        |                                                 | 17         |
| <b>Provisions pour charges</b> | <b>320</b> | <b>68</b> | <b>49</b>                                                 |                                                 | <b>339</b> |
| <b>Total</b>                   | <b>354</b> | <b>87</b> | <b>64</b>                                                 |                                                 | <b>377</b> |

#### Impact (net des charges encourues)

| K€                      | Dotations | Reprises<br>(provision non utilisée) | 31.12.02   |
|-------------------------|-----------|--------------------------------------|------------|
| Résultat d'exploitation | 68        |                                      | -68        |
| Résultat financier      |           |                                      |            |
| Résultat exceptionnel   | 19        |                                      | -19        |
| <b>Total</b>            | <b>87</b> |                                      | <b>-87</b> |

La provision pour indemnités de départ à la retraite, comptabilisée pour un montant de 275 K€, est calculée selon la méthode rétrospective sur la base des hypothèses suivantes :

|                                  | 31.12.01 | <b>31.12.02</b> |
|----------------------------------|----------|-----------------|
| Age de départ à la retraite      | 60 ans   | <b>60 ans</b>   |
| Taux de progression des salaires | 1,5%     | <b>1,5%</b>     |
| Taux moyen des charges sociales  | 39,1%    | <b>38,1%</b>    |
| Taux d'actualisation             | 5,5%     | <b>4,9%</b>     |
| Montant de la provision          | 224 K€   | <b>275 K€</b>   |

Le taux d'actualisation retenu dans le calcul de la provision est obtenu sur la base du taux de rendement moyen des obligations assimilables du Trésor de plus de 15 ans du mois de juillet 2001 pour les calculs établis au 31 décembre 2001, et du mois de décembre 2002 pour les calculs au 31 décembre 2002.

Cerep, Inc. dispose d'un plan de retraite géré par un organisme tiers 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.

La provision pour risques au 31 décembre 2002 correspond au risque de non-récupération des impôts forfaitaires annuels versés en 2001 et 2002.

La provision pour charges relative à l'enlèvement des déchets radioactifs correspond au montant constaté à la clôture de la période comptable. Il représente les frais d'enlèvement par l'Agence nationale pour la gestion des déchets radioactifs (ANDRA) de déchets à faible activité radioactive temporairement stockés dans un local homologué.



### C.2.3. État des dettes

Echéancier des dettes au 31 décembre 2002

| K€                           | Montant brut  | - 1 an       | + 1 à 5 ans  | + 5 ans      |
|------------------------------|---------------|--------------|--------------|--------------|
| Etablissement de crédit      | 9 537         | 1 454        | 4 462        | 3 621        |
| dont location financière     | 6 690         | 734          | 2 335        | 3 621        |
| Dettes financières diverses  | 924           | 143          | 781          |              |
| Acomptes reçus sur commandes | 933           | 933          |              |              |
| Fournisseurs et rattachés    | 2 133         | 2 133        |              |              |
| Dettes fiscales et sociales  | 2 732         | 2 732        |              |              |
| Dettes sur immobilisations   | 296           | 287          | 9            |              |
| Autres dettes                | 63            | 50           | 13           |              |
| Produits constatés d'avance  | 1 398         | 1 398        |              |              |
| <b>Total</b>                 | <b>18 016</b> | <b>9 130</b> | <b>5 265</b> | <b>3 621</b> |

Au cours de la période, Cerep a souscrit plusieurs emprunts à taux fixes (4,90% à 5,25%) auprès d'établissements de crédit pour un montant total de 1 766 K€. Ces emprunts, destinés principalement à financer des acquisitions d'équipements de laboratoire et de bureau sont à échéances de février 2006 à juin 2007.

Le financement prévu à l'avenant au contrat de crédit bail immobilier sera fixé définitivement le 28 avril 2003 au plus tard. Jusqu'à cette date, Cerep verse au bailleur des préloyers sur la base du taux moyen mensuel + 1,10% l'an (soit 4,40% au 31 décembre 2002). A compter de la date de mise en loyer (28 avril 2003 au plus tard), Cerep versera un loyer trimestriel constitué du remboursement de l'emprunt et de l'intérêt et recevra un avoir correspondant au remboursement et à l'intérêt portant sur l'avance preneur. Le financement sera à taux fixe à la date de mise en loyer déterminé selon la formule TEC 10 + 125 points de base. A titre indicatif, le TEC 10 est de 4,29% au 31 décembre 2002.

En 2002, Cerep a obtenu une avance remboursable de 109 K€ du Ministère de l'industrie et de la recherche concernant le programme de recherche "réseau Genhomme".

Une aide remboursable de l'ANVAR à l'innovation, concernant le programme de collaboration avec Tibotec figurait au 1er janvier 2002 en dettes financières diverses pour un montant de 305 K€. Ce programme étant clos, en 2002, 251 K€ ont été reversés et 54 K€ comptabilisés en subventions d'exploitation au compte de résultat.

### C.2.4. Charges à payer

|                              |                 |
|------------------------------|-----------------|
| Intérêts courus sur emprunts | 5 K€            |
| Fournisseurs                 | 669 K€          |
| Dettes fiscales et sociales  | 1 744 K€        |
| Autres                       | 63 K€           |
| <b>Total</b>                 | <b>2 481 K€</b> |

Les postes les plus importants des dettes fiscales et sociales sont relatifs aux congés payés (1 175 K€) et aux primes (278 K€).

## D. ANALYSE DES PRINCIPAUX POSTES DU COMPTE DE RÉSULTAT

### D.1. CHIFFRE D'AFFAIRES

#### D.1.1. Évolution comparée du chiffre d'affaires

| K€                                                           | 31.12.01      | 31.12.02      | Variations   |              |
|--------------------------------------------------------------|---------------|---------------|--------------|--------------|
|                                                              |               |               | Valeurs      | %            |
| Services                                                     | 20 256        | <b>25 442</b> | 5 186        | 25,6%        |
| Recherche                                                    | 7 412         | <b>9 061</b>  | 1 649        | 22,2%        |
| <b>Total</b>                                                 | <b>27 668</b> | <b>34 503</b> | <b>6 835</b> | <b>24,7%</b> |
| dont contributions nettes après éliminations intercompagnies |               |               |              |              |
| Cerep SA                                                     | 25 799        | <b>32 538</b> | 6 739        | 26,1%        |
| Cerep, Inc.                                                  | 1 869         | <b>1 965</b>  | 96           | 5,1%         |

Le chiffre d'affaires généré par les accords de collaborations stratégiques ainsi que les droits de souscription et l'accès aux résultats issus de la base de données BioPrint® sont comptabilisés en recherche.

La fin, en octobre 2002, du financement de la recherche dans le cadre de l'accord de collaboration stratégique entre BMS et Cerep a un impact sur les comptes de l'exercice 2002 d'environ 700 K€ par rapport à l'exercice 2001.

Le chiffre d'affaires provenant des autres activités est comptabilisé en services. Sont notamment comptabilisées 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).

Au 31 décembre 2002, le chiffre d'affaires valorisé à l'avancement représente 3 007 K€.

**Proportion du chiffre d'affaires consolidé de l'exercice 2002, toutes activités confondues, des plus importants partenaires commerciaux du groupe :**

|                                                 |     |
|-------------------------------------------------|-----|
| . trois plus importants partenaires commerciaux | 35% |
| . cinq plus importants                          | 51% |
| . dix plus importants                           | 60% |

L'accord de collaboration stratégique en vigueur à la fin de l'exercice, initialement pluriannuel, est prolongé depuis 2002 pour une durée d'un an. L'accord portant sur BioPrint® signé en 2002 est pluriannuel. La récurrence du chiffre d'affaires est confortée par le nombre significatif de clients et partenaires de la Société (295 en 2002 contre 211 en 2001). Le montant des créances clients au 31 décembre 2002 représente environ 93 jours de chiffre d'affaires du Groupe.

#### D.1.2. Chiffre d'affaires par zones géographiques

| K€               | 31.12.01      |               | 31.12.02      |               | Variations   |              |
|------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------|--------------|
|                  | Valeurs       | %             | Valeurs       | %             | Valeurs      | %            |
| Europe           | 10 991        | 39,7%         | 15 551        | <b>45,1%</b>  | 4 560        | 41,5%        |
| dont France      | 5 821         | 21,0%         | 7 590         | <b>22,0%</b>  | 1 769        | 30,4%        |
| Amérique du Nord | 13 606        | 49,2%         | 16 409        | <b>47,6%</b>  | 2 803        | 20,6%        |
| Asie             | 3 038         | 11,0%         | 2 542         | <b>7,4%</b>   | -496         | -16,3%       |
| Autres           | 33            | 0,1%          | 1             | <b>0,0%</b>   | -32          | -97,0%       |
| <b>Total</b>     | <b>27 668</b> | <b>100,0%</b> | <b>34 503</b> | <b>100,0%</b> | <b>6 835</b> | <b>24,7%</b> |

#### D.2. SUBVENTIONS

Les subventions d'exploitation sont principalement liées à certaines embauches, ainsi qu'à la partie restant acquise de l'aide remboursable ANVAR (cf. C.2.3.).

#### D.3. CHARGES D'EXPLOITATION

L'augmentation des charges d'exploitation provient essentiellement des consommations (+40%) des charges de personnel (+20%) et des "Autres achats et charges externes" (+14%) traduisant la croissance de l'activité du Groupe.

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.

L'accord de mise à disposition de locaux à Rueil-Malmaison par UPSA, filiale de BMS, dans le cadre d'un bail expirant en 2008, a atteint une première étape au 1<sup>er</sup> juin 2002. Depuis cette date, Cerep verse des loyers à UPSA. De plus, Cerep ne bénéficie plus de réduction de charges locatives. Le tout représente un supplément de charges d'exploitation de 433 K€ en 2002 comparé à 2001.

Les frais de recherche et développement engagés au cours de l'année 2002 et intégralement comptabilisés en charges sont évalués à 10 904 K€ contre 11 394 K€ pour l'année 2001.

Ces frais sont valorisés selon la méthode du coût complet, les charges indirectes (incluant l'amortissement des équipements scientifiques) et les charges de structures étant réparties au prorata du temps passé sur les programmes de recherche. Ils comprennent 3 849 K€ de main-d'œuvre représentant le temps passé par les chercheurs et techniciens de recherche des entités du Groupe sur les programmes, 1 106 K€ de matières et fournitures consommées à l'occasion de ces travaux, 5 877 K€ de charges indirectes et de structure et 72 K€ de sous-traitance auprès d'organismes de recherche.



#### D.4. EFFECTIF

L'effectif moyen de l'exercice est de 315 salariés.

Personnel salarié au 31 décembre

| K€           | France     | Etats-Unis | Total 2002 | Total 2001 |
|--------------|------------|------------|------------|------------|
| Cadres       | 91         | 12         | 103        | 93         |
| Techniciens  | 169        | 18         | 187        | 141        |
| Employés     | 37         | 3          | 40         | 37         |
| <b>Total</b> | <b>297</b> | <b>33</b>  | <b>330</b> | <b>271</b> |

#### D.5. RÉMUNÉRATION DES DIRIGEANTS

La rémunération totale versée aux dirigeants et administrateurs s'est élevée à 324 K€ au titre de 2002.

#### D.6. RÉSULTAT FINANCIER

Eléments constitutifs du résultat financier

| K€                                                                | 2001       | 2002        |
|-------------------------------------------------------------------|------------|-------------|
| <b>Change</b>                                                     |            |             |
| Gains/Pertes réalisées sur comptes bancaires (principalement USD) | 61         | -477        |
| Pertes nettes de change réalisées sur créances/dettes             | -93        | -80         |
| Gains/Pertes nettes latentes sur créances/dettes                  | 345        | -201        |
| <b>Sous-total Change</b>                                          | <b>313</b> | <b>-758</b> |
| Revenus des valeurs mobilières de placement                       | -21        | 581         |
| Produits d'intérêts sur disponibilités                            | 144        | 106         |
| Charges d'intérêts sur emprunts                                   | -172       | -242        |
| Dotation aux provisions sur actions propres                       |            | -54         |
| <b>Résultat financier</b>                                         | <b>264</b> | <b>-367</b> |

#### D.7. RÉSULTAT EXCEPTIONNEL

| K€                                                    | 2001         | 2002       |
|-------------------------------------------------------|--------------|------------|
| Produits de cession d'actif                           | 803          | 12         |
| Reprise sur provisions exceptionnelles                | 15           | 15         |
| <b>Total des produits exceptionnels</b>               | <b>818</b>   | <b>27</b>  |
| Rappel d'impôts non IS                                | 51           |            |
| Frais d'augmentation de capital                       | 452          |            |
| Valeur nette comptable des actifs cédés ou sortis     | 816          | 16         |
| Dotations aux provisions pour risques exceptionnelles |              | 19         |
| Autres charges exceptionnelles                        |              | 5          |
| <b>Total des charges exceptionnelles</b>              | <b>1 319</b> | <b>40</b>  |
| <b>Résultat exceptionnel</b>                          | <b>-501</b>  | <b>-13</b> |

## D.8. IMPÔT

### Preuve d'impôt

| K€                                                                                                                                                     |     | 2002          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------|
| <b>Résultat net de l'ensemble consolidé</b>                                                                                                            |     | <b>3 196</b>  |
| Produit d'impôt courant                                                                                                                                | -17 |               |
| Charge d'impôts différés                                                                                                                               | 15  |               |
| Produit d'impôt total                                                                                                                                  |     | <b>2</b>      |
| Résultat comptable avant impôt                                                                                                                         |     | <b>3 194</b>  |
| Taux d'impôt de la société mère                                                                                                                        |     | <b>34,33%</b> |
| Charge d'impôt théorique                                                                                                                               |     | <b>-1 097</b> |
| Crédit d'impôt recherche                                                                                                                               |     | <b>33</b>     |
| Impôt forfaitaire annuel                                                                                                                               |     | <b>-15</b>    |
| Différences permanentes                                                                                                                                |     | <b>-15</b>    |
| Utilisation des déficits fiscaux par la filiale                                                                                                        |     | <b>1 541</b>  |
| Différences temporaires n'ayant pas donné lieu à impôt différé actif                                                                                   |     | <b>-37</b>    |
| Variation des écarts de conversion sur les avances à la filiale, réintégrées dans le résultat fiscal mais imputé sur les capitaux propres en consolidé |     | <b>-422</b>   |
| Ecart de taux de la filiale                                                                                                                            |     | <b>14</b>     |
| <b>Produit d'impôt effectif</b>                                                                                                                        |     | <b>2</b>      |

### Détail des impôts différés actifs

| K€                                                                    | 01.01.02   | Variation  | 31.12.02   |
|-----------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------|
| Provision pour indemnités de départ à la retraite                     | 77         | 18         | <b>95</b>  |
| Retraitement des locations financières                                | 34         | 15         | <b>49</b>  |
| Organic                                                               | 11         | 3          | <b>14</b>  |
| Primes au personnel                                                   | 104        | -18        | <b>86</b>  |
| Autres différences temporaires                                        | 11         | 4          | <b>15</b>  |
| Taxation des plus-values latentes sur valeurs mobilières de placement | 78         | -37        | <b>41</b>  |
|                                                                       | <b>315</b> | <b>-15</b> | <b>300</b> |

En l'absence d'historique de bénéfices taxables, il a été considéré à la clôture de l'exercice que les conditions de récupération des déficits fiscaux reportables n'étaient pas encore réunies. En conséquence, le Groupe n'a pas constaté d'impôt différé sur la totalité des déficits reportables de Cerep SA et de Cerep, Inc., ni sur les différences temporaires de Cerep, Inc.

Les actifs d'impôt différé dont la réalisation n'a pas été jugée probable et non comptabilisés au 31 décembre 2002 sont les suivants :

| K€                                                                       | 01.01.02     | Incidence de change | Variation   | 31.12.02     |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------|-------------|--------------|
| Déficits fiscaux reportables et amortissements réputés différés - France | 411          |                     | 826         | <b>1 237</b> |
| Déficits fiscaux - Etats-Unis                                            | 1 859        | -297                | -1 562      |              |
| Différences temporaires - Etats-Unis                                     | 67           | -11                 |             | <b>56</b>    |
| <b>Total</b>                                                             | <b>2 337</b> | <b>-308</b>         | <b>-736</b> | <b>1 293</b> |

L'impôt différé actif non comptabilisé (537 K€) lié aux déficits fiscaux créés en France en 2002 expire en 2007. Les amortissements réputés différés sont reportables indéfiniment.

## E. INSTRUMENTS FINANCIERS ET ENGAGEMENTS HORS BILAN

### E.1. INSTRUMENTS FINANCIERS

#### Risque de marché

Cerep utilise différents instruments financiers dans le cadre de sa gestion de trésorerie. Il sont constitués d'instruments de taux (17 719 K€) composés de SICAV monétaires et obligataires et de certificats de dépôt, de dépôts bancaires



(2 275 K€) en euro et en dollar US et d'actions propres (169 K€). Leurs valeurs de marché sont déterminées comme suit :

| Instrument                                    | Détermination de la valeur de marché                                                                                                  |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Disponibilités et dépôts à terme en euro      | Au coût d'acquisition, proche de la valeur de marché en raison de leur échéance à court terme.                                        |
| Disponibilités et dépôts à terme en dollar US | Au coût d'acquisition (proche de la valeur de marché en raison de leur échéance à court terme), converti au cours EUR/USD de clôture. |
| SICAV monétaires et obligataires              | Valeur liquidative à la clôture.                                                                                                      |
| Actions (actions propres)                     | Cours de marché à la clôture.                                                                                                         |

### Risque de change

Le Groupe a adopté une stratégie de couverture visant à réduire son exposition aux risques de fluctuation du dollar US contre l'euro et à préserver ainsi les revenus dégagés par son activité.

Les instruments dérivés utilisés par Cerep pour atteindre ses objectifs en matière de couverture comprennent des contrats de change à terme et des options sur le dollar US (vente de call ou achat de put) ayant une maturité initiale généralement inférieure à un an. Ces instruments portent sur des actifs et des passifs existant à la clôture de la période, ainsi que sur la facturation prévisionnelle nette libellée en dollar US. Le Groupe n'utilise pas d'instruments dérivés à des fins spéculatives. Leurs valeurs de marché sont déterminées comme suit :

| Instrument                                  | Détermination de la valeur de marché                                                                                              |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ventes à terme                              | Valeur liquidative, qui correspond à l'actualisation du flux en fonction du taux à l'échéance.                                    |
| Options d'achats de call et de vente de put | Valeur liquidative, qui correspond à un modèle mathématique tenant compte du cours des devises et des taux d'intérêts respectifs. |

Au 31 décembre 2002, tous les contrats à terme ont été conclus pour une durée inférieure à un an. La valeur nominale des instruments de couverture à la date de clôture de l'exercice est la suivante :

| K€                                     | Stratégie de couverture de facturation |               | Total         |
|----------------------------------------|----------------------------------------|---------------|---------------|
|                                        | 2002                                   | 2003          |               |
| Ventes à terme USD                     | 1 596 <sup>1</sup>                     | 6 407         | 8 003         |
| Options                                |                                        |               |               |
| Achat call EUR / put USD               | 310 <sup>1</sup>                       | 5 926         | 6 236         |
| Vente put EUR / call USD               | 620                                    | 10 156        | 10 776        |
| <b>Total instruments de couverture</b> | <b>2 526</b>                           | <b>22 489</b> | <b>25 015</b> |

<sup>1</sup> Instruments adossés à des créances en dollar US au 31 décembre 2002.

### Risque de taux

Cerep utilise un swap de taux afin de convertir un emprunt souscrit à taux variable en emprunt à taux fixe et minimiser ainsi l'impact des variations de taux d'intérêt sur les flux de trésorerie et les résultats du Groupe.

| Instrument                        | Détermination de la valeur de marché                                                                                       |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Swap de taux variable / taux fixe | Valeur liquidative, qui correspond à la différence entre le montant notionnel et la valeur actuelle des flux fixes prévus. |

### Valeur de marché des instruments financiers au 31 décembre 2002

| K€                                          | Valeur comptable |           |        | Valeur de marché |
|---------------------------------------------|------------------|-----------|--------|------------------|
|                                             | Brut             | Provision | Net    |                  |
| Instruments de gestion de trésorerie        |                  |           |        |                  |
| Disponibilités                              | 2 622            |           | 2 622  | 2 622            |
| Monétaire et assimilés                      | 15 419           |           | 15 419 | 15 540           |
| Dépôts à terme                              | 2 300            |           | 2 300  | 2 300            |
| Actions propres                             | 222              | 54        | 168    | 169              |
| Total instruments de gestion de trésorerie  | 20 563           | 54        | 20 509 | 20 631           |
| Instruments de couverture de taux d'intérêt |                  |           |        |                  |
| Swap taux variable / taux fixe              | -                |           | -      | 1                |

| K€                                               | Brut     | Provision | Net      | Valeurs de marché |
|--------------------------------------------------|----------|-----------|----------|-------------------|
| <b>Instruments de couverture de change</b>       |          |           |          |                   |
| Ventes à terme                                   | -        | -         | -        | 421               |
| Options : Achat call EUR / put USD               | -        | -         | -        | 396               |
| Vente put EUR / call USD                         | -        | -         | -        | -62               |
| <b>Total instruments de couverture de change</b> | <b>-</b> | <b>-</b>  | <b>-</b> | <b>755</b>        |

#### Risque de contrepartie

Cerep est exposé au risque de défaillance d'une contrepartie. Le Groupe limite son exposition en sélectionnant rigoureusement les institutions financières tierces, en diversifiant les contreparties par type de contrat et en procédant à un suivi régulier des engagements. Le Groupe ne prévoit aucune défaillance de tiers pouvant avoir un impact important sur les états financiers du groupe.

## E.2. ENGAGEMENTS DONNÉS

| Obligations contractuelles (K€)                  | Total         | Paielements dus par période |              |              |
|--------------------------------------------------|---------------|-----------------------------|--------------|--------------|
|                                                  |               | - 1 an                      | 1 à 5 ans    | + 5 ans      |
| Dettes à long terme                              | 4 055         | 1 105                       | 2 950        | -            |
| Obligations en matière de crédit-bail            | 8 559         | 905                         | 3 107        | 4 547        |
| Obligations en matière de location-financement   | 628           | 315                         | 313          | -            |
| Contrats de location simple                      | 2 536         | 985                         | 1 551        | -            |
| Obligations d'achats irrévocables                | 190           | 190                         | -            | -            |
| Achats et ventes de devises à terme non couverts | 10 780        | 10 780                      | -            | -            |
| Autres obligations à long terme                  | -             | -                           | -            | -            |
| <b>Total</b>                                     | <b>26 748</b> | <b>14 280</b>               | <b>7 921</b> | <b>4 547</b> |

| Dettes garanties par des sûretés réelles               | Total        | Montant des engagements par période |              |          |
|--------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------|--------------|----------|
|                                                        |              | - 1 an                              | 1 à 5 ans    | + 5 ans  |
| Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit | 2 779        | -                                   | 2 779        | -        |
| <b>Total</b>                                           | <b>2 779</b> | <b>-</b>                            | <b>2 779</b> | <b>-</b> |

| Autres engagements commerciaux (K€)             | Total        | Montant des engagements par période |            |            |
|-------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------|------------|------------|
|                                                 |              | - 1 an                              | 1 à 5 ans  | + 5 ans    |
| Lettres de crédit                               | -            | -                                   | -          | -          |
| Garanties sur contrats de crédit-bail mobiliers | 107          | -                                   | 107        | -          |
| Garanties sur contrat de crédit-bail immobilier | 973          | 44                                  | 202        | 727        |
| Obligations de rachat                           | -            | -                                   | -          | -          |
| Autres engagements commerciaux                  | -            | -                                   | -          | -          |
| <b>Total</b>                                    | <b>1 080</b> | <b>44</b>                           | <b>309</b> | <b>727</b> |

Les garanties données aux établissements de crédit et aux organismes de crédit bail mobilier sont constituées respectivement de nantissements sur des instruments de trésorerie et sur du matériel de laboratoire.

Le crédit bail immobilier contracté en 2002 est garanti par nantissement de l'avance preneur.

La Société confirme que sur la base des éléments en sa connaissance au 31 décembre 2002, les engagements présentés dans les tableaux ci-dessus n'omettent pas l'existence d'un engagement significatif ou qui pourrait le devenir dans le futur.

## E.3. ENGAGEMENTS REÇUS

| Obligations contractuelles (K€) | Total        | Montant des engagements par période |           |          |
|---------------------------------|--------------|-------------------------------------|-----------|----------|
|                                 |              | - 1 an                              | 1 à 5 ans | + 5 ans  |
| Lignes de crédit non-utilisées  | 2 149        | 2 149                               | -         | -        |
| Lettres de crédit               | -            | -                                   | -         | -        |
| Garanties                       | -            | -                                   | -         | -        |
| Obligations de rachat           | -            | -                                   | -         | -        |
| Autres engagements commerciaux  | -            | -                                   | -         | -        |
| <b>Total</b>                    | <b>2 149</b> | <b>2 149</b>                        | <b>-</b>  | <b>-</b> |



## F. AUTRES INFORMATIONS

### F.1. CONTRIBUTIONS AU RÉSULTAT CONSOLIDÉ

| K€                                                                               | Cerep SA      | Cerep, Inc.  | Total         |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------|---------------|
| <b>Résultats nets sociaux de l'exercice</b>                                      | <b>4 169</b>  | <b>4 391</b> | <b>8 560</b>  |
| <b>Retraitements et éliminations</b>                                             |               |              |               |
| Locations financières                                                            | -45           |              | <b>-45</b>    |
| Ecart de conversion actif et passif                                              | -186          |              | <b>-186</b>   |
| Provision pour risque de change                                                  | 324           |              | <b>324</b>    |
| Impôts différés                                                                  | -15           |              | <b>-15</b>    |
| Cessions internes d'actifs                                                       | -14           |              | <b>-14</b>    |
| Impact des écarts de change sur éliminations des transactions intragroupes       | -79           | 63           | <b>-16</b>    |
| Annulation de la reprise de provisions pour dépréciation de l'avance Cerep, Inc. | -5 412        |              | <b>-5 412</b> |
| <b>Résultat du groupe</b>                                                        | <b>-1 258</b> | <b>4 454</b> | <b>3 196</b>  |

### F.2. AUTORISATION D'ACHETER ET VENDRE DES ACTIONS CEREPI

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), puis de l'autorisation donnée par l'assemblée générale mixte du 5 juin 2002 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° 02-560 en date du 15 mai 2002), Cerep au cours de l'exercice, a acheté 95 653 actions au cours moyen de 18,14 euros et vendu 86 654 actions au cours moyen de 18,61 euros. 9 362 actions propres sont inscrites au nom de la société au 31 décembre 2002.

L'autorisation à opérer en Bourse sur les actions de la Société donnée au conseil d'administration fixe, à compter du 5 juin 2002, un prix maximum d'achat par action de 39 euros et un prix minimum de vente par action de 15 euros.

En novembre 2001, la Société a conclu un contrat de liquidité 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. Cerep et Oddo Pinatton ont chacune versé sur un compte de liquidités 100 K€. Oddo Pinatton exerce un mandat d'animation de marché en pleine indépendance.

En complément des opérations réalisées en vertu de ce contrat, la Société a procédé à des achats d'actions propres en 2002. Ces achats ont été effectués dans le même cadre réglementaire, visant le même objectif de régularisation de cours et auprès du même établissement. Ces deux opérations de même finalité économique suivent le même traitement comptable. L'ensemble des titres Cerep détenus au 31 décembre 2002 (soit 9 362 actions) est comptabilisé en valeurs mobilières de placement à l'actif du bilan.

Depuis août 2002, aucun contrat ni vente n'a été effectué par la Société. Le contrat de liquidité est toujours en vigueur.

## Rapport des Commissaires aux comptes - Comptes consolidés

### Exercice clos le 31 décembre 2002

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 2002, 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 sont, au regard des règles et principes comptables français, 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 31 mars 2003

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. Bilan au 31 décembre 2002

#### Actif

| (en euros)                                                          | Montant brut      | Amortissements   | Net 31.12.02      | Net 31.12.01      |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| <b>Immobilisations incorporelles</b>                                |                   |                  |                   |                   |
| Frais de recherche et développement                                 |                   |                  |                   |                   |
| Concessions, brevets, droits similaires                             | 131 752           | 107 133          | <b>24 620</b>     | 42 138            |
| Autres immobilisations incorporelles                                | 989 744           | 847 700          | <b>142 044</b>    | 309 196           |
| Avances, acomptes immobilisations incorporelles                     |                   |                  |                   |                   |
| <b>Immobilisations corporelles</b>                                  |                   |                  |                   |                   |
| Constructions                                                       | 1 349 206         | 235 245          | <b>1 113 961</b>  | 234 726           |
| Installations techniques, outillage                                 | 4 477 826         | 2 871 044        | <b>1 606 782</b>  | 1 509 233         |
| Autres immobilisations corporelles                                  | 1 152 482         | 929 095          | <b>223 387</b>    | 317 158           |
| Immobilisations en cours                                            | 37 108            |                  | <b>37 108</b>     | 929 261           |
| Avances et acomptes                                                 | 6 522             |                  | <b>6 522</b>      | 41 705            |
| <b>Immobilisations financières</b>                                  |                   |                  |                   |                   |
| Participations par M.E                                              |                   |                  |                   |                   |
| Autres participations                                               | 596 897           | 596 897          |                   |                   |
| Créances rattachées à des participations                            | 1 377 898         | 456 105          | <b>921 793</b>    | 1 163 055         |
| Autres titres immobilisés                                           |                   |                  |                   |                   |
| Autres immobilisations financières                                  | 1 147 389         |                  | <b>1 147 389</b>  | 2 205             |
| <b>Actif immobilisé</b>                                             | <b>11 266 824</b> | <b>6 043 219</b> | <b>5 223 606</b>  | <b>4 548 676</b>  |
| <b>Stocks et en-cours</b>                                           |                   |                  |                   |                   |
| Matières premières, approvisionnements                              | 1 946 322         |                  | <b>1 946 322</b>  | 1 550 903         |
| En-cours de production de biens                                     | 63 453            |                  | <b>63 453</b>     | 9 356             |
| Produits intermédiaires et finis                                    | 293 450           | 22 281           | <b>271 169</b>    | 96 064            |
| Avances, acomptes versés sur commandes                              | 59 580            |                  | <b>59 580</b>     | 27 731            |
| <b>Créances</b>                                                     |                   |                  |                   |                   |
| Créances clients et comptes rattachés                               | 8 939 513         | 172 275          | <b>8 767 238</b>  | 7 522 286         |
| Autres créances                                                     | 4 178 315         |                  | <b>4 178 315</b>  | 5 379 220         |
| Valeurs mobilières de placement<br>(dont actions propres : 221 799) | 17 941 127        | 53 953           | <b>17 887 174</b> | 16 062 409        |
| Disponibilités                                                      | 2 274 961         |                  | <b>2 274 961</b>  | 2 915 868         |
| <b>Comptes de régularisation</b>                                    |                   |                  |                   |                   |
| Charges constatées d'avance                                         | 211 099           |                  | <b>211 099</b>    | 200 048           |
| <b>Actif circulant</b>                                              | <b>35 907 820</b> | <b>248 509</b>   | <b>35 659 310</b> | <b>33 763 886</b> |
| Ecart de conversion actif                                           | 332 866           |                  | <b>332 866</b>    | 20 669            |
| <b>Total général</b>                                                | <b>47 507 510</b> | <b>6 291 728</b> | <b>41 215 782</b> | <b>38 333 231</b> |

## Passif

| (en euros)                                             | 31.12.02          | 31.12.01          |
|--------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Capital social ou individuel (dont versé : 3 585 893)  | <b>3 585 893</b>  | 3 545 621         |
| Primes d'émission, de fusion, d'apport                 | <b>26 347 486</b> | 26 257 057        |
| Réserve légale                                         | <b>216 741</b>    | 216 741           |
| Réserves réglementées                                  | <b>74 252</b>     | 74 837            |
| Réserves groupe                                        | <b>450 417</b>    | 450 417           |
| Report à nouveau                                       | <b>-5 636 161</b> | -7 600 561        |
| <b>Résultat de l'exercice (bénéfice ou perte)</b>      | <b>4 169 421</b>  | <b>1 964 400</b>  |
| <b>Capitaux propres</b>                                | <b>29 208 048</b> | <b>24 908 512</b> |
| Provisions pour risques                                | <b>361 610</b>    | 34 301            |
| Provisions pour charges                                | <b>339 581</b>    | 320 558           |
| <b>Provisions pour risques et charges</b>              | <b>701 191</b>    | <b>354 859</b>    |
| <b>Dettes financières</b>                              |                   |                   |
| Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit | <b>2 846 379</b>  | 1 702 880         |
| Emprunts et dettes financières divers                  | <b>924 277</b>    | 1 295 817         |
| Avances et acomptes reçus sur commandes en cours       | <b>933 043</b>    | 1 039 201         |
| <b>Dettes d'exploitation</b>                           |                   |                   |
| Dettes fournisseurs et comptes rattachés               | <b>2 238 015</b>  | 2 282 482         |
| Dettes fiscales et sociales                            | <b>2 639 566</b>  | 2 359 612         |
| <b>Dettes diverses</b>                                 |                   |                   |
| Dettes sur immobilisations et comptes rattachés        | <b>287 544</b>    | 1 013 692         |
| Autres dettes                                          | <b>29 732</b>     | 125 128           |
| <b>Comptes de régularisation</b>                       |                   |                   |
| Produits constatés d'avance                            | <b>1 397 503</b>  | 2 152 965         |
| <b>Dettes</b>                                          | <b>11 296 058</b> | <b>11 971 776</b> |
| Ecart de conversion passif                             | <b>10 484</b>     | 1 098 084         |
| <b>Total général</b>                                   | <b>41 215 782</b> | <b>38 333 231</b> |



#### 4.2.2.2. Compte de résultat au 31 décembre 2002

##### Première partie

| (en euros)                                                 | France           | Exportation       | 31.12.02          | 31.12.01          |
|------------------------------------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Ventes de marchandises                                     |                  |                   |                   |                   |
| Production vendue de biens                                 | 1 209 783        | 991 703           | <b>2 201 486</b>  | 1 440 215         |
| Production vendue de services                              | 6 299 344        | 24 281 512        | <b>30 580 856</b> | 24 650 747        |
| <b>Chiffres d'affaires nets</b>                            | <b>7 509 127</b> | <b>25 273 215</b> | <b>32 782 342</b> | <b>26 090 962</b> |
| Production stockée                                         |                  |                   | <b>251 483</b>    | -138 501          |
| Production immobilisée                                     |                  |                   |                   |                   |
| Subventions d'exploitation                                 |                  |                   | <b>748 232</b>    | 528 751           |
| Reprises amortissements, provisions, transferts de charges |                  |                   | <b>158 920</b>    | 279 484           |
| Autres produits                                            |                  |                   | <b>7 674</b>      | 20 476            |
| <b>Produits d'exploitation</b>                             |                  |                   | <b>33 948 651</b> | <b>26 781 172</b> |
| Achats matières premières et autres approvisionnements     |                  |                   | <b>6 948 213</b>  | 4 950 304         |
| Variation stocks (matières premières, approvisionnements)  |                  |                   | <b>-395 419</b>   | -389 252          |
| Autres achats, charges externes                            |                  |                   | <b>8 456 999</b>  | 7 102 915         |
| Impôts et taxes et versements assimilés                    |                  |                   | <b>626 980</b>    | 585 112           |
| Salaires et traitements                                    |                  |                   | <b>8 656 400</b>  | 6 995 023         |
| Charges sociales                                           |                  |                   | <b>3 924 182</b>  | 3 103 337         |
| Sur immobilisations : dotations aux amortissements         |                  |                   | <b>1 396 809</b>  | 1 332 709         |
| Sur immobilisations : dotations aux provisions             |                  |                   |                   |                   |
| Sur actif circulant : dotations aux provisions             |                  |                   | <b>103 053</b>    | 8 466             |
| Pour risques et charges                                    |                  |                   | <b>67 793</b>     | 48 770            |
| Autres charges                                             |                  |                   | <b>77 763</b>     | 84 477            |
| <b>Charges d'exploitation</b>                              |                  |                   | <b>29 862 773</b> | <b>23 821 862</b> |
| <b>Résultat d'exploitation</b>                             |                  |                   | <b>4 085 878</b>  | <b>2 959 309</b>  |

## Deuxième partie

| (en euros)                                                               | 31.12.02          | 31.12.01          |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Produits financiers de participations                                    | 247 551           | 335 643           |
| Produits des autres valeurs mobilières et créances de l'actif immobilisé | 3 873             |                   |
| Autres intérêts et produits assimilés                                    | 103 486           | 127 291           |
| Reprises sur provisions et transferts de charges                         | 5 412 495         | 279 680           |
| Différences positives de change                                          | 398 681           | 582 767           |
| Produits nets cessions valeurs mobilières de placement                   | 582 603           | 243 573           |
| <b>Produits financiers</b>                                               | <b>6 748 689</b>  | <b>1 568 954</b>  |
| Dotations financières amortissements, provisions                         | 377 757           | 1 584 447         |
| Intérêts et charges assimilées                                           | 5 351 618         | 76 537            |
| Différences négatives de change                                          | 932 738           | 615 055           |
| Charges nettes cessions valeurs mobilières de placement                  | 4 666             | 265 482           |
| <b>Charges financières</b>                                               | <b>6 666 778</b>  | <b>2 541 521</b>  |
| <b>Résultat financier</b>                                                | <b>81 911</b>     | <b>-972 568</b>   |
| <b>Résultat courant avant impôts</b>                                     | <b>4 167 789</b>  | <b>1 986 741</b>  |
| Produits exceptionnels sur opérations de gestion                         |                   |                   |
| Produits exceptionnels sur opérations en capital                         | 66 276            | 801 188           |
| Reprises sur provisions et transferts de charges                         | 15 245            | 15 245            |
| <b>Produits exceptionnels</b>                                            | <b>81 521</b>     | <b>816 433</b>    |
| Charges exceptionnelles sur opérations de gestion                        | 5 065             | 503 291           |
| Charges exceptionnelles sur opérations en capital                        | 73 750            | 812 881           |
| Dotations exceptionnelles amortissements, provisions                     | 18 750            | 19 056            |
| <b>Charges exceptionnelles</b>                                           | <b>97 565</b>     | <b>1 335 228</b>  |
| <b>Résultat exceptionnel</b>                                             | <b>-16 044</b>    | <b>-518 795</b>   |
| Impôts sur les bénéfices                                                 | -17 676           | -496 454          |
| <b>Total des produits</b>                                                | <b>40 778 861</b> | <b>29 166 558</b> |
| <b>Total des charges</b>                                                 | <b>36 609 440</b> | <b>27 202 158</b> |
| <b>Bénéfice ou perte</b>                                                 | <b>4 169 421</b>  | <b>1 964 400</b>  |



#### 4.2.2.3. Tableau des flux de trésorerie au 31 décembre 2002

| (en euros)                                                          | 31.12.02          | 31.12.01          |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| <b>Résultat net</b>                                                 | <b>4 169 421</b>  | <b>1 964 400</b>  |
| Amortissements et provisions                                        | -3 669 353        | 2 547 687         |
| Plus ou moins values de cession                                     | 7 474             | 11 676            |
| <b>Marge brute d'autofinancement</b>                                | <b>507 542</b>    | <b>4 523 763</b>  |
| Variation des stocks                                                | -624 621          | -350 852          |
| Variation des créances d'exploitation                               | -1 411 314        | -4 772 128        |
| Variation des créances hors exploitation                            | -413 414          |                   |
| Variation des dettes d'exploitation                                 | 138 025           | 2 745 682         |
| Variation des dettes hors exploitation                              | -104 092          |                   |
| Charges et produits constatés d'avance                              | -766 513          |                   |
| Pertes et gains de changes                                          | -1 399 797        |                   |
| <b>Variation du besoin en fonds de roulement</b>                    | <b>-4 581 726</b> | <b>-2 377 298</b> |
| <b>Flux nets de trésorerie liés à l'activité</b>                    | <b>-4 074 184</b> | <b>2 146 465</b>  |
| Acquisition d'immobilisations                                       | -3 826 864        | -3 413 034        |
| Cession d'immobilisations                                           | 8 225 459         | 760 781           |
| <b>Flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement</b> | <b>4 398 595</b>  | <b>-2 652 253</b> |
| Augmentation de capital                                             | 130 116           | 11 731 724        |
| Emission d'emprunts                                                 | 2 057 614         | 931 326           |
| Remboursements d'emprunts                                           | -1 285 125        | -731 660          |
| <b>Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement</b>   | <b>902 605</b>    | <b>11 931 390</b> |
| <b>Variation de trésorerie</b>                                      | <b>1 227 016</b>  | <b>11 425 602</b> |
| Trésorerie à l'ouverture                                            | 18 935 117        | 7 509 515         |
| Trésorerie à la clôture                                             | 20 162 133        | 18 935 117        |

## Annexe au 31 décembre 2002

### A. FAITS SIGNIFICATIFS DE L'EXERCICE

En mai 2002, Cerep a annoncé avoir rempli sa mission au titre du contrat de collaboration stratégique avec Bristol-Myers Squibb (BMS) conclu le 20 octobre 1999. En effet, conformément aux termes de l'accord pluriannuel, Cerep a fourni des candidats-médicaments à BMS dans deux des trois programmes de recherche engagés.

Le financement de la recherche par BMS d'environ 5 millions de dollars par an a cessé à fin octobre 2002. Si les composés franchissent certaines étapes prédéterminées, Cerep recevra des paiements de milestones et des redevances sur les produits commercialisés.

En décembre 2002, Cerep et Pfizer ont conclu un accord pluriannuel portant sur BioPrint®. Aux termes de ce contrat, Pfizer aura accès à l'ensemble des données de BioPrint® et aux outils pharmaco-informatiques associés. Cerep produira également, à l'usage exclusif de Pfizer, de nouvelles données BioPrint® sur la base de composés propres à Pfizer. En outre, Pfizer et Cerep collaboreront au développement de BioPrint® et aux outils pharmaco-informatiques associés. Cerep recevra des paiements au titre de la licence et du développement des données BioPrint® et des outils pharmaco-informatiques. Les premiers paiements correspondent aux données et aux outils livrés à Pfizer en 2002.

Les travaux d'extension du site de Celle l'Evescault ont fait l'objet d'un financement par crédit bail d'un montant de 3 636 K€ au 31 décembre 2002. Le montant définitif sera fixé au plus tard le 28 avril 2003.

L'amplitude de la variation du dollar US par rapport à l'euro a généré une perte nette de change réalisée de 534 K€ au cours de l'exercice. Cette perte provient principalement de la dévalorisation des en-cours bancaires détenus en dollar US à hauteur de 376 K€ et des écarts de change constatés sur les créances et les dettes pour 158 K€. A celle-ci s'ajoute une perte nette latente de 137 K€, résultant de la différence entre :

- . la conversion en euro des éléments d'actif et de passif circulants libellés en devises à leur date de transaction durant l'exercice,
- . leur conversion au 31 décembre 2002, net de l'effet des couvertures de change adossées.

Cerep a consenti en 2002 un abandon de créance de 5 245 K€ (soit la contre-valeur de 5 500 K\$) au profit de la filiale Cerep, Inc. imputé sur les avances octroyées depuis sa création en 1997 (cf. C.1.3). Compte tenu des dépréciations antérieurement comptabilisées, l'abandon de créance n'a pas eu d'impact sur le résultat net de l'exercice. Cet abandon est consenti afin de permettre le retour à l'équilibre financier de la filiale. Ceci contribuera à l'amélioration de l'image de Cerep auprès de ses partenaires, de ses clients en Amérique du Nord et au sein de la communauté financière.

### B. RAPPEL DES PRINCIPES ET MÉTHODES SIGNIFICATIFS APPLIQUÉS

#### B.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.

#### B.2. IMMOBILISATIONS

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

|                                                  |            |
|--------------------------------------------------|------------|
| . Brevets, concessions, licences                 | 1 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.



### **B.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.

### **B.4. STOCKS ET EN-COURS**

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 à l'exception de toute valeur ajoutée.

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

Les stocks de produits finis et les en-cours de production 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.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.

### **B.6. VALEURS MOBILIÈRES DE PLACEMENT**

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

Une provision pour dépréciation des valeurs mobilières égale à la différence entre la valeur brute déterminée suivant les modalités indiquées ci-dessus et le cours du jour de clôture, est effectuée lorsque cette valeur brute est supérieure à l'autre terme énoncé.

### **B.7. PASSIFS**

A compter du 1er janvier 2002, Cerep applique le règlement CRC n°00-06 relatif aux passifs. Cette première application n'a pas eu d'impact sur les comptes de la société.

### **B.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 *prorata temporis* dès lors qu'ils correspondent à une contribution contractuellement acquise au titre de l'exercice considéré.

## C. ANALYSE DES PRINCIPAUX POSTES DU BILAN

### C.1. BILAN ACTIF

#### C.1.1. Immobilisations incorporelles

Tableau de variation

| K€                                   | 01.01.02   | Augmentation | Diminution | Transferts | 31.12.02     |
|--------------------------------------|------------|--------------|------------|------------|--------------|
| <b>Valeurs brutes</b>                |            |              |            |            |              |
| Brevets, licences                    | 132        |              |            |            | 132          |
| Autres immobilisations incorporelles | 774        | 370          | 168        | 13         | 989          |
| Immobilisations en-cours             | 13         | 1            |            | -13        | 1            |
| <b>Total</b>                         | <b>919</b> | <b>371</b>   | <b>168</b> |            | <b>1 122</b> |
| K€                                   | 01.01.02   | Augmentation | Diminution |            | 31.12.02     |
| <b>Amortissements</b>                |            |              |            |            |              |
| Brevets, licences                    | 90         | 17           |            |            | 107          |
| Autres immobilisations incorporelles | 478        | 538          | 168        |            | 848          |
| <b>Total</b>                         | <b>568</b> | <b>555</b>   | <b>168</b> |            | <b>955</b>   |

L'augmentation des autres immobilisations incorporelles 2002 concerne notamment des logiciels de chimie combinatoire et de recherche sur molécules pour 197 K€ ainsi qu'un contrat de licence d'outils informatiques et bureautiques.

#### C.1.2. Immobilisations corporelles

| K€                                 | 01.01.02     | Augmentation | Diminution | Transferts | 31.12.02     |
|------------------------------------|--------------|--------------|------------|------------|--------------|
| <b>Valeurs brutes</b>              |              |              |            |            |              |
| Agencements des constructions      | 353          | 356          |            | 640        | 1 349        |
| Matériel et outillage              | 3 858        | 342          | 45         | 323        | 4 478        |
| Autres immobilisations corporelles | 1 191        | 134          | 174        | 1          | 1 152        |
| Immobilisations en cours           | 929          | 33           | 3          | -922       | 37           |
| Avances et acomptes                | 42           | 7            |            | -42        | 7            |
| <b>Total</b>                       | <b>6 373</b> | <b>872</b>   | <b>222</b> |            | <b>7 023</b> |
| K€                                 | 01.01.02     | Augmentation | Diminution |            | 31.12.02     |
| <b>Amortissements</b>              |              |              |            |            |              |
| Agencements des constructions      | 119          | 116          |            |            | 235          |
| Matériel et outillage              | 2 348        | 567          | 44         |            | 2 871        |
| Autres immobilisations corporelles | 875          | 157          | 103        |            | 929          |
| <b>Total</b>                       | <b>3 342</b> | <b>840</b>   | <b>147</b> |            | <b>4 035</b> |

Les acquisitions et les mises en service de l'exercice représentent principalement des équipements de laboratoire.

Les transferts d'immobilisations en cours et avances vers les comptes d'immobilisations correspondent principalement aux mises en service des aménagements des nouveaux laboratoires de chimie à Rueil-Malmaison ainsi que leurs équipements.

#### C.1.3. Immobilisations financières brutes

Elles sont constituées par :

| K€                                    | 31.12.01     | 31.12.02     |
|---------------------------------------|--------------|--------------|
| Titres de la filiale Cerep, Inc.      | 597          | <b>597</b>   |
| Avances faites à Cerep, Inc.          | 7 032        | <b>1 378</b> |
| Dépôts et cautionnements              | 2            | <b>174</b>   |
| Avance preneur crédit-bail immobilier |              | <b>973</b>   |
| <b>Total</b>                          | <b>7 631</b> | <b>3 122</b> |



La variation des avances faites à Cerep, Inc. est due :

- . à un versement de 804 K€ effectué en début d'exercice ;
- . à l'abandon de créance consenti fin 2002 à hauteur de 5 245 K€ ;
- . à la diminution de l'écart de change latent pour 1 213 K€ constaté à la clôture.

#### Liste des filiales et participations

| K€                                                        | Informations financières (1) |                                                  |                                         |                                                    |                                        |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------|
|                                                           | Capital<br>(2)               | Capitaux propres<br>autres que le capital<br>(3) | Quote-part du<br>capital détenue<br>(4) | Chiffre d'affaires HT<br>de l'exercice 2002<br>(8) | Résultats de<br>l'exercice 2002<br>(9) |
| <b>Filiales et participations</b>                         |                              |                                                  |                                         |                                                    |                                        |
| Cerep, Inc.<br>15318 NE 95th St.<br>Redmond, WA 98052 USA | 597                          | -1 053                                           | 100%                                    | 4 464                                              | 4 391                                  |
| <b>K€</b>                                                 |                              |                                                  | <b>Filiales</b>                         |                                                    | <b>Participations</b>                  |
| <b>Filiales et participations (suite)</b>                 |                              |                                                  | <b>Françaises<br/>(12)</b>              | <b>Françaises<br/>(12)</b>                         | <b>Etrangères<br/>(12)</b>             |
| Valeur comptable des titres détenus (5) :                 |                              |                                                  |                                         |                                                    |                                        |
| - brute :                                                 |                              |                                                  | 597                                     |                                                    |                                        |
| - nette :                                                 |                              |                                                  | -                                       |                                                    |                                        |
| Montant des prêts et avances accordés (6)                 |                              |                                                  | 1 378                                   |                                                    |                                        |
| Montant des cautions et avals donnés (7)                  |                              |                                                  | 223                                     |                                                    |                                        |
| Montant des dividendes encaissés (10)                     |                              |                                                  | -                                       |                                                    |                                        |

(1) à (12) colonnes usuelles du "tableau-liste" des filiales et participations.

#### C.1.4. Créances

##### Echéances des créances

| K€                                     | Montant brut  | - 1 an        | 1 à 5 ans    | + 5 ans    |
|----------------------------------------|---------------|---------------|--------------|------------|
| Créances rattachées aux participations | 1 378         | 1 378         |              |            |
| Immobilisations financières            | 1 147         | 44            | 376          | 727        |
| Clients et comptes rattachés           | 8 940         | 8 768         | 172          |            |
| Créances fiscales et sociales          | 3 385         | 1 726         | 1 659        |            |
| Autres créances                        | 789           | 576           | 213          |            |
| Charges constatées d'avance            | 211           | 211           |              |            |
| <b>Total</b>                           | <b>15 850</b> | <b>12 703</b> | <b>2 420</b> | <b>727</b> |

Le montant des factures clients à établir est de 3 229 K€ au 31 décembre 2002.

##### Autres informations

##### Détail des autres créances au 31 décembre 2002

|                                                      |               |
|------------------------------------------------------|---------------|
| Créance liée à la fermeture du site de Lille en 2000 | 320 K€        |
| Créances sur organismes de crédit-bail               | 84 K€         |
| Avoirs fournisseurs                                  | 8 K€          |
| Avance pour création filiale Cerep Japon             | 81 K€         |
| Subventions à recevoir                               | 292 K€        |
| Intérêts courus sur avance preneur                   | 4 K€          |
| <b>Total à la clôture</b>                            | <b>789 K€</b> |

#### C.1.5. Inventaire du portefeuille

##### Titres de participation

| K€                                                    | % de participation directe | Valeur nette comptable |
|-------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------|
| 1 000 actions de valeur nominale 0,01€ de Cerep, Inc. | 100,00                     | -                      |
| <b>Total</b>                                          |                            |                        |

##### Valeurs mobilières de placement

| K€                                                           | Valeur nette comptable | Valeur de marché |
|--------------------------------------------------------------|------------------------|------------------|
| 9 362 actions propres de valeur nominale 0,30 € <sup>1</sup> | 77                     | 77               |
| SICAV monétaires et obligataires                             | 15 419                 | 15 540           |
| <b>Total</b>                                                 | <b>15 496</b>          | <b>15 617</b>    |

<sup>1</sup> Solde de liquidités associées aux actions propres : 91 K€

### C.1.6. Provisions pour dépréciation d'actif

| K€                                   | 01.01.02     | Augmentation | Diminution   | 31.12.02     |
|--------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Immobilisations financières          | 6 465        |              | 5 412        | 1 053        |
| Stocks produits finis                | -            | 22           |              | 22           |
| Clients                              | 108          | 81           | 17           | 172          |
| Valeurs mobilières (actions propres) |              | 54           |              | 54           |
| <b>Total</b>                         | <b>6 573</b> | <b>157</b>   | <b>5 429</b> | <b>1 301</b> |

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 1 053 K€. Elle correspond à la situation nette négative de la filiale au 31 décembre 2002 et a été imputée en priorité sur les titres de participation (597 K€) puis sur les créances vis-à-vis de la filiale (456 K€).

Les 5 412 K€ de reprise sur provision pour dépréciation des immobilisations financières correspondent principalement à l'abandon de créance consenti au profit de Cerep, Inc. sur 2002 (cf. A et C.1.3).

## C.2. BILAN PASSIF

### C.2.1. Tableau de variation des capitaux propres

| K€                     | Situation<br>au 31.12.01 | Affectation<br>du résultat<br>au 31.12.01 | Conversion<br>de BSA<br>et d'OSA | Augmentation<br>de capital | Résultat<br>de l'exercice | Situation au<br>31.12.02 |
|------------------------|--------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Capital social         | 3 546                    |                                           | 40                               |                            |                           | 3 586                    |
| Prime d'émission       | 26 257                   |                                           | 91                               |                            |                           | 26 348                   |
| Réserve légale         | 217                      |                                           |                                  |                            |                           | 217                      |
| Réserves indisponibles | 54                       |                                           | -1                               |                            |                           | 53                       |
| Réserve spéciale PVL   | 21                       |                                           |                                  |                            |                           | 21                       |
| Autres réserves        | 450                      |                                           |                                  |                            |                           | 450                      |
| Report à nouveau       | -7 601                   | 1 964                                     |                                  |                            |                           | -5 637                   |
| Résultat               | 1 964                    | -1 964                                    |                                  |                            | 4 170                     | 4 170                    |
| <b>Total</b>           | <b>24 908</b>            |                                           | <b>130</b>                       |                            | <b>4 170</b>              | <b>29 208</b>            |

Le tableau ci-après récapitule les options de souscription d'actions qui restent à convertir en actions au 31 décembre 2002 :

| Assemblée générale                                   | Conseil d'administration | Nombre<br>d'options | Nombre d'actions<br>potentielles | Prix de souscription                         |                                              | Date limite<br>d'exercice |
|------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------|----------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------|
|                                                      |                          |                     |                                  | pour 5 actions                               | pour 1 action                                |                           |
| 26 juin 1998                                         | 07 sept. 1998            | 39 450              | 197 250                          | 40,02 € <sup>1</sup><br>42,15 € <sup>2</sup> |                                              | 06 sept. 2005             |
| 26 juin 1998                                         | 21 janv. 1999            | 2 000               | 10 000                           | 23,54 € <sup>1</sup><br>24,78 € <sup>2</sup> |                                              | 20 janv. 2006             |
| 26 juin 1998                                         | 07 juil. 1999            | 15 325              | 76 625                           | 15,19 € <sup>1</sup><br>15,99 € <sup>2</sup> |                                              | 06 juil. 2006             |
| 26 juin 1998                                         | 24 sept. 1999            | 320                 | 1 600                            | 15,79 €                                      |                                              | 23 sept. 2006             |
| 26 juin 1998                                         | 19 janv. 2000            | 27 370              | 136 850                          | 20,55 € <sup>1</sup><br>21,64 € <sup>2</sup> |                                              | 18 janv. 2007             |
| 26 juin 1998                                         | 13 juin 2000             | 6 680               | 33 400                           | 73,58 € <sup>1</sup><br>77,45 € <sup>2</sup> |                                              | 12 juin 2007              |
| 10 mai 2000                                          | 20 déc. 2000             | 9 333               | 46 665                           | 78,75 € <sup>1</sup><br>82,90 € <sup>2</sup> |                                              | 19 déc. 2007              |
| 10 mai 2000                                          | 07 déc. 2001             | 80 410              | 402 050                          |                                              | 16,73 € <sup>1</sup><br>17,61 € <sup>2</sup> | 06 déc. 2008              |
| 10 mai 2000                                          | 18 juil. 2002            | 3 700               | 18 500                           |                                              | 12,69 €                                      | 17 juil. 2009             |
| 05 juin 2002                                         | non mis en œuvre         |                     |                                  |                                              |                                              |                           |
| <b>Total nombre d'actions nouvelles potentielles</b> |                          |                     | <b>922 940</b>                   |                                              |                                              |                           |

<sup>1</sup> Pour les bénéficiaires résidant en France

<sup>2</sup> 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.

Les bons de souscription d'actions émis le 31 janvier 1997 sont venus à échéance le 31 janvier 2002. A l'échéance, 18 bons n'avaient pas été exercés. Le montant non significatif de réserves réglementées correspondant a été porté en prime d'émission.

### C.2.2. Les provisions

| K€                             | 01.01.02   | Dotations  | Reprises             |                          | Changement de méthode | 31.12.02   |
|--------------------------------|------------|------------|----------------------|--------------------------|-----------------------|------------|
|                                |            |            | (provision utilisée) | (provision non utilisée) |                       |            |
| <b>Provisions pour risques</b> | <b>34</b>  | <b>343</b> | <b>15</b>            |                          |                       | <b>362</b> |
| Engagement de retraite         | 224        | 51         |                      |                          |                       | 275        |
| Litige avec un salarié         | 47         |            |                      |                          |                       | 47         |
| Enlèvement de déchets          | 49         | 17         | 49                   |                          |                       | 17         |
| <b>Provisions pour charges</b> | <b>320</b> | <b>68</b>  | <b>49</b>            |                          |                       | <b>339</b> |
| <b>Total</b>                   | <b>354</b> | <b>411</b> | <b>64</b>            |                          |                       | <b>701</b> |

#### Impact (net des charges encourues)

| K€                      | 01.01.02 | Dotations  | Reprises             |                          | Changement de méthode | 31.12.02    |
|-------------------------|----------|------------|----------------------|--------------------------|-----------------------|-------------|
|                         |          |            | (provision utilisée) | (provision non utilisée) |                       |             |
| Résultat d'exploitation |          | 68         | 49                   |                          |                       | -68         |
| Résultat financier      |          | 324        |                      |                          |                       | -324        |
| Résultat exceptionnel   |          | 19         | 15                   |                          |                       | -19         |
| <b>Total</b>            |          | <b>411</b> | <b>64</b>            |                          |                       | <b>-411</b> |

La provision pour indemnités de départ à la retraite, comptabilisée pour un montant de 276 K€, est calculée selon la méthode rétrospective sur la base des hypothèses suivantes :

|                                  | 31.12.01 | <b>31.12.02</b> |
|----------------------------------|----------|-----------------|
| Age de départ à la retraite      | 60 ans   | <b>60 ans</b>   |
| Taux de progression des salaires | 1,5%     | <b>1,5%</b>     |
| Taux moyen des charges sociales  | 39,1%    | <b>38,4%</b>    |
| Taux d'actualisation             | 5,5%     | <b>4,9%</b>     |
| Montant de la provision          | 224 K€   | <b>276 K€</b>   |

Le taux d'actualisation retenu dans le calcul de la provision est obtenu sur la base du taux de rendement moyen des Obligations assimilables du Trésor de plus de 15 ans du mois de juillet 2001 pour les calculs établis au 31 décembre 2001, et du mois de décembre 2002 pour ceux du 31 décembre 2002.

La provision pour risques au 31 décembre 2002 correspond au risque de non-récupération de l'impôt forfaitaire annuel versé en 2002 pour 19 K€ et au risque de change encouru à la date de clôture à hauteur de 324 K€ dont 187 K€ sur les avances octroyées à Cerep, Inc.

La provision pour charges relative à l'enlèvement des déchets radioactifs correspond au montant constaté à la clôture de la période comptable. Ces déchets qui ne présentent qu'une faible activité radioactive sont temporairement stockés dans un local homologué en attente d'enlèvement par l'Agence nationale pour la gestion des déchets radioactifs ("ANDRA") et ne présentent aucun danger pour l'environnement.

### C.2.3. Etat des dettes

#### Echéancier des dettes au 31 décembre 2002

| K€                           | Montant brut  | - 1 an       | + 1 à 5 ans  | + 5 ans |
|------------------------------|---------------|--------------|--------------|---------|
| Etablissement de crédit      | 2 847         | 720          | 2 127        |         |
| Dettes financières diverses  | 924           | 267          | 657          |         |
| Acomptes reçus sur commandes | 933           | 933          |              |         |
| Fournisseurs et rattachés    | 2 238         | 2 238        |              |         |
| Dettes fiscales et sociales  | 2 640         | 2 640        |              |         |
| Dettes sur immobilisations   | 287           | 287          |              |         |
| Autres dettes                | 30            | 30           |              |         |
| Produits constatés d'avance  | 1 397         | 1 397        |              |         |
| <b>Total</b>                 | <b>11 296</b> | <b>8 512</b> | <b>2 784</b> |         |

Au cours de la période, Cerep a souscrit plusieurs emprunts à taux fixes (4,90% à 5,25%) auprès d'établissements de crédit pour un montant total de 1 766 K€. Ces emprunts, destinés principalement à financer des acquisitions d'équipements de laboratoire et de bureau sont à échéances de février 2006 à juin 2007.

Une aide remboursable à l'innovation de l'ANVAR, concernant le programme de collaboration avec Tibotec figurait au 1<sup>er</sup> janvier 2002 en dettes financières diverses pour un montant de 305 K€. Ce programme étant clos, 251 K€ ont été reversés et 54 K€ comptabilisés en subventions d'exploitation au compte de résultat.

#### C.2.4. Charges à payer

|                                                        |                 |
|--------------------------------------------------------|-----------------|
| Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit | 5 K€            |
| Fournisseurs                                           | 617 K€          |
| Dettes fiscales et sociales                            | 1 623 K€        |
| Autres                                                 | 30 K€           |
| <b>Total</b>                                           | <b>2 275 K€</b> |

Les postes les plus importants des dettes fiscales et sociales sont relatifs aux congés payés (1 083 K€) et aux primes (249 K€).

#### C.3. ACTIFS ET PASSIFS LIBELLÉS EN DEVISES

A la clôture de l'exercice, la situation des actifs et passifs libellés en devises est la suivante :

| K€                             | Monnaies d'origine |        | Total au<br>31.12.02 |
|--------------------------------|--------------------|--------|----------------------|
|                                | USD                | Autres |                      |
| <b>Actifs</b>                  |                    |        |                      |
| Immobilisations financières    | 1 378 <sup>1</sup> |        | <b>1 378</b>         |
| Créances clients               | 4 539 <sup>2</sup> |        | <b>4 539</b>         |
| Trésorerie                     | 2 109              | 3      | <b>2 112</b>         |
| Autres créances                | <sup>2</sup>       | 81     | <b>81</b>            |
| Sous-total                     | 8 026              | 84     | <b>8 110</b>         |
| <b>Passifs</b>                 |                    |        |                      |
| Fournisseurs d'exploitation    | 205                | 2      | <b>207</b>           |
| Fournisseurs d'immobilisations |                    | 16     | <b>16</b>            |
| Sous-total                     | 205                | 18     | <b>223</b>           |

<sup>1</sup> Ce chiffre concerne exclusivement la filiale Cerep, Inc..

<sup>2</sup> L'écart de conversion actif lié à la conversion au taux de clôture des créances en devises s'élève à 332 K€.

#### D. ANALYSE DES PRINCIPAUX POSTES DU COMPTE DE RÉSULTAT

##### D.1. CHIFFRE D'AFFAIRES

###### D.1.1. Evolution comparée du chiffre d'affaires

| K€           | 2001          | 2002          | Variations   |              |
|--------------|---------------|---------------|--------------|--------------|
|              |               |               | Valeurs      | %            |
| Services     | 18 514        | 23 596        | 5 082        | 27,4%        |
| Recherche    | 7 415         | 9 061         | 1 646        | 22,2%        |
| Autres       | 162           | 125           | -37          | -22,8%       |
| <b>Total</b> | <b>26 091</b> | <b>32 782</b> | <b>6 691</b> | <b>25,6%</b> |

###### D.1.2. Chiffre d'affaires par zones géographiques

| K€               | 2001          |               | 2002          |               | Variations   |              |
|------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------|--------------|
|                  | Valeurs       | %             | Valeurs       | %             | Valeurs      | %            |
| Europe           | 10 528        | 40,4%         | 15 055        | 45,9%         | 4 527        | 43,0%        |
| dont France      | 5 770         | 22,1%         | 7 509         | 22,9%         | 1 739        | 30,1%        |
| Amérique du Nord | 12 836        | 49,2%         | 15 334        | 46,8%         | 2 498        | 19,5%        |
| Asie             | 2 727         | 10,5%         | 2 392         | 7,3%          | -335         | -12,3%       |
| Autres           |               |               | 1             |               | 1            |              |
| <b>Total</b>     | <b>26 091</b> | <b>100,0%</b> | <b>32 782</b> | <b>100,0%</b> | <b>6 691</b> | <b>25,6%</b> |



Le chiffre d'affaires généré par les accords de collaborations stratégiques ainsi que les droits de souscription et l'accès aux résultats issus de la base de données BioPrint® sont comptabilisés en recherche.

La fin de l'accord de collaboration stratégique entre BMS et Cerep le 19 octobre 2002 a un impact sur les comptes de l'exercice 2002 d'environ 700 K€ par rapport à l'exercice 2001.

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).

Au 31 décembre 2002, le chiffre d'affaires valorisé à l'avancement représente 3 007 K€.

## D.2. SUBVENTIONS

Les subventions d'exploitation sont principalement liées à certaines embauches ainsi qu'à la partie restant acquise de l'aide remboursable ANVAR (cf. C.2.3.).

## D.3. CHARGES D'EXPLOITATION

L'augmentation des charges d'exploitation provient essentiellement des consommations (+ 44 %), des charges de personnel (+ 25%) et des "Autres achats et charges externes" (+ 19%) traduisant la croissance de l'activité de la société.

Le poste "Autres achats et charges externes" figurant dans le compte de résultat correspond pour l'essentiel aux redevances de crédit-bail ainsi que les loyers et charges locatives, aux honoraires, aux frais de déplacement, aux frais de maintenance et de fluides supportés par la Société.

L'accord de mise à disposition de locaux à Rueil-Malmaison par UPSA, filiale de BMS, dans le cadre d'un bail expirant en 2008, a atteint une première étape au 1er juin 2002. Depuis cette date, Cerep verse des loyers à UPSA, et ne bénéficie plus de réduction de charges locatives à compter du 1<sup>er</sup> novembre 2002. Le tout représente un supplément de charges d'exploitation de 433 K€ en 2002 comparé à 2001.

Les frais de recherche et développement engagés au cours de l'année 2002 et intégralement comptabilisés en charges sont évalués à 9 744 K€ contre 10 072 K€ pour l'exercice 2001.

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 7 654 K€ de main-d'œuvre, de charges indirectes et de structure, 1 002 K€ de matières et fournitures, ainsi que 1 088 K€ de sous-traitance (dont 1 016 K€ auprès de Cerep, Inc.).

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

La rémunération totale versée aux dirigeants et administrateurs s'est élevée à 324 K€ en 2002.

## D.4. RÉSULTAT FINANCIER

### Éléments constitutifs du résultat financier

| K€                                                               | 2001        | 2002        |
|------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|
| Pertes/Gains réalisés sur comptes bancaires (principalement USD) | 61          | -477        |
| Perte nette de change réalisée sur Créances/Dettes               | -94         | -57         |
| Dotation/Reprise provision pour risque de change                 | 280         | -324        |
| <b>Sous-total Change</b>                                         | <b>247</b>  | <b>-858</b> |
| Abandon de créance filiale                                       |             | -5 245      |
| Dotation/Reprise provision avance filiale                        | -1 584      | 5 413       |
| Résultats nets sur valeurs mobilières et placements              | 106         | 681         |
| Dotation provision pour dépréciation VMP                         |             | -54         |
| Intérêts facturés sur avance filiale                             | 336         | 248         |
| Intérêts sur emprunts                                            | -74         | -106        |
| Autres intérêts, charges et produits assimilés                   | -4          | 3           |
| <b>Résultat financier</b>                                        | <b>-973</b> | <b>82</b>   |

## D.5. RÉSULTAT EXCEPTIONNEL

| K€                                                  | 2001         | 2002       |
|-----------------------------------------------------|--------------|------------|
| Produits de cession d'actif                         | 801          | 66         |
| Reprise sur provisions exceptionnelles              | 15           | 15         |
| <b>Total des produits exceptionnels</b>             | <b>816</b>   | <b>81</b>  |
| Rappel d'impôts non IS                              | 51           |            |
| Frais d'augmentation de capital                     | 452          |            |
| Pénalités et amendes                                |              | 4          |
| Valeur nette comptable des actifs cédés ou sortis   | 813          | 74         |
| Dotations aux provisions pour risques exceptionnels | 19           | 19         |
| <b>Total des charges exceptionnelles</b>            | <b>1 335</b> | <b>97</b>  |
| <b>Résultat exceptionnel</b>                        | <b>-519</b>  | <b>-16</b> |

## D.6. IMPÔTS

Ventilation de l'impôt sur les bénéfices

| K€                            | Résultat avant impôt | Impôt      | Résultat net après impôt |
|-------------------------------|----------------------|------------|--------------------------|
| Résultat courant              | 4 168                |            | 4 168                    |
| Résultat exceptionnel         | -16                  | 2          | -18                      |
| Crédit Impôt Recherche        |                      | -19        | 19                       |
| <b>Résultat net comptable</b> | <b>4 152</b>         | <b>-18</b> | <b>4 170</b>             |

Incidence des évaluations fiscales dérogatoires : non applicable

Accroissements et allègements de la dette future d'impôt

| K€                                                               | Montant      | Impôt          |
|------------------------------------------------------------------|--------------|----------------|
| <b>Accroissements</b>                                            |              | non applicable |
| <b>Allègements</b>                                               |              |                |
| Provisions non déductibles l'année de leur comptabilisation      | 51           | 18             |
| Charges à payer non déductibles l'année de leur comptabilisation | 289          | 99             |
| Produits taxés d'avance                                          | 121          | 42             |
| Amortissements réputés différés                                  | 841          | 289            |
| Déficit reportable                                               | 1 566        | 538            |
| <b>Total des allègements</b>                                     | <b>2 868</b> | <b>986</b>     |

## D.7. EFFECTIF

L'effectif moyen de l'exercice 2002 est de 283 salariés.

Personnel salarié au 31 décembre

| Catégories   | 2001       | 2002       |
|--------------|------------|------------|
| Cadres       | 80         | 91         |
| Techniciens  | 130        | 169        |
| Employés     | 34         | 37         |
| <b>Total</b> | <b>244</b> | <b>297</b> |

## D.8. ENGAGEMENTS DONNÉS

### D.8.1. Crédit-bail

|                                                        |          |
|--------------------------------------------------------|----------|
| • Redevances de crédit-bail mobilier restant à payer   | 1 451 K€ |
| • Redevances de crédit-bail immobilier restant à payer | 7 108 K€ |



| K€                         | Constructions | Matériel & Outillage | Autres     | Total        |
|----------------------------|---------------|----------------------|------------|--------------|
| <b>Valeur d'origine</b>    | <b>5 311</b>  | <b>1 676</b>         | <b>45</b>  | <b>7 032</b> |
| <b>Amortissements</b>      |               |                      |            |              |
| Cumuls antérieurs          | 295           | 199                  | 39         | 533          |
| Dotations de l'exercice    | 107           | 232                  | 45         | 384          |
| <b>Total</b>               | <b>402</b>    | <b>431</b>           | <b>84</b>  | <b>917</b>   |
| <b>Redevances payées</b>   |               |                      |            |              |
| Cumuls antérieurs          | 437           | 266                  | 45         | 748          |
| Exercice                   | 152           | 249                  | 16         | 417          |
| <b>Total</b>               | <b>589</b>    | <b>515</b>           | <b>61</b>  | <b>1 165</b> |
| <b>Redevances à payer</b>  |               |                      |            |              |
| à 1 an au plus             | 512           | 365                  | 28         | 905          |
| de 1 an à 5 ans            | 2 049         | 974                  | 84         | 3 107        |
| à plus de 5 ans            | 4 547         |                      |            | 4 547        |
| <b>Total</b>               | <b>7 108</b>  | <b>1 339</b>         | <b>112</b> | <b>8 559</b> |
| <b>Valeurs résiduelles</b> |               |                      |            |              |
| à 1 an au plus             |               | 1                    |            | 1            |
| de 1 an à 5 ans            |               | 15                   | 1          | 16           |
| à plus de 5 ans            |               | -                    |            | -            |
| <b>Total</b>               | <b>-</b>      | <b>16</b>            | <b>1</b>   | <b>17</b>    |

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

- . 5,13 % et 5,54 % pour la construction ;
- . 4,17 % à 5,60 % pour le matériel et le mobilier.

#### D.8.2. Cautions accordées

Une garantie a été accordée le 6 décembre 1999 par Cerep SA au profit de sa filiale Cerep, Inc. à hauteur de K\$ 234 soit 223 K€ (cf. C.1.3).

| Obligations contractuelles                       | Total         | Paiements dus par période |              |              |
|--------------------------------------------------|---------------|---------------------------|--------------|--------------|
|                                                  |               | - 1 an                    | + 1 à 5 ans  | + 5 ans      |
| Dettes à long terme (Capital + intérêts)         | 4 055         | 1 105                     | 2 950        | -            |
| Obligations en matière de crédit-bail            | 8 559         | 905                       | 3 107        | 4 547        |
| Obligations en matière de location-financement   | 554           | 241                       | 313          | -            |
| Contrats de location simple                      | 2 219         | 797                       | 1 422        | -            |
| Obligations d'achats irrévocables                | 190           | 190                       | -            | -            |
| Achats et ventes de devises à terme non couverts | 10 780        | 10 780                    |              |              |
| Autres obligations à long terme                  | -             | -                         | -            | -            |
| <b>Total</b>                                     | <b>26 357</b> | <b>14 018</b>             | <b>7 792</b> | <b>4 547</b> |

| Dettes garanties par des sûretés réelles               | Total        | Montant des engagements par période |              |          |
|--------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------|--------------|----------|
|                                                        |              | - 1 an                              | + 1 à 5 ans  | + 5 ans  |
| Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit | 2 779        |                                     | 2 779        |          |
| <b>Total</b>                                           | <b>2 779</b> | <b>-</b>                            | <b>2 779</b> | <b>-</b> |

| Autres engagements commerciaux                               | Total        | Montant des engagements par période |             |            |
|--------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------|-------------|------------|
|                                                              |              | - 1 an                              | + 1 à 5 ans | + 5 ans    |
| Lettres de crédit                                            | -            | -                                   | -           | -          |
| Garanties sur contrat de crédit-bail mobilier                | 107          | -                                   | 107         | -          |
| Garanties sur contrat de crédit-bail immobilier <sup>1</sup> | 973          | 44                                  | 202         | 727        |
| Obligations de rachat                                        | -            | -                                   | -           | -          |
| Autres engagements commerciaux                               | -            | -                                   | -           | -          |
| <b>Total</b>                                                 | <b>1 080</b> | <b>44</b>                           | <b>309</b>  | <b>727</b> |

<sup>1</sup> Nantissement de l'avance preneur

Les garanties données aux établissements de crédit et aux organismes de crédit-bail mobilier sont constituées respectivement de nantissements sur des instruments de trésorerie et sur des matériels de laboratoire.

La société confirme que sur la base des éléments en sa connaissance au 31 décembre 2002, les engagements présentés dans les tableaux ci-dessus n'omettent pas l'existence d'un engagement significatif ou qui pourrait le devenir dans le futur.

## D.9. ENGAGEMENTS REÇUS

| Obligations Contractuelles     | Total        | Montant des engagements par période |             |          |
|--------------------------------|--------------|-------------------------------------|-------------|----------|
|                                |              | - 1 an                              | + 1 à 5 ans | + 5 ans  |
| Lignes de crédit non utilisées | 2 149        | 2 149                               | -           | -        |
| Lettres de crédit              | -            | -                                   | -           | -        |
| Garanties                      | -            | -                                   | -           | -        |
| Obligations de rachat          | -            | -                                   | -           | -        |
| Autres engagements commerciaux | -            | -                                   | -           | -        |
| <b>Total</b>                   | <b>2 149</b> | <b>2 149</b>                        | <b>-</b>    | <b>-</b> |

## E. AUTRES INFORMATIONS

### E.1. 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), puis de l'autorisation donnée par l'assemblée générale mixte du 5 juin 2002 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° 02-560 en date du 15 mai 2002), Cerep au cours de l'exercice 2002, a acheté 95 653 actions au cours moyen de 18,14 euros et vendu 86 654 actions au cours moyen de 18,61 euros. 9 362 actions propres sont inscrites au nom de la société au 31 décembre 2002.

L'autorisation à opérer en Bourse sur les actions de la Société donnée au conseil d'administration fixe, à compter du 5 juin 2002, un prix maximum d'achat par action de 39 euros et un prix minimum de vente par action de 15 euros.

En novembre 2001, la Société a conclu un contrat de liquidité 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. Cerep et Oddo Pinatton ont chacune versé sur un compte de liquidités 100 K€. Oddo Pinatton exerce un mandat d'animation de marché en pleine indépendance.

En complément des opérations réalisées en vertu de ce contrat, la Société a procédé à des achats d'actions propres en 2002. Ces achats ont été effectués dans le même cadre réglementaire, visant le même objectif de régularisation de cours et auprès du même établissement. Ces deux opérations de même finalité économique suivent le même traitement comptable. L'ensemble des titres Cerep détenus au 31 décembre 2002 (soit 9 362 actions) est comptabilisé en valeurs mobilières de placement à l'actif du bilan.

Depuis août 2002, aucun contrat ni vente n'a été effectué par la Société. Le contrat de liquidité est toujours en vigueur.



## E.2. RÉSULTAT DE LA SOCIÉTÉ AU COURS DES CINQ DERNIERS EXERCICES

| Nature des indications                                                                  | 31.12.98   | 31.12.99   | 31.12.00   | 31.12.01   | 31.12.02          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|-------------------|
| <b>Capital en fin d'exercice</b>                                                        |            |            |            |            |                   |
| Capital social                                                                          | 2 912 865  | 3 214 470  | 3 212 943  | 3 545 621  | <b>3 585 893</b>  |
| Nombre des actions ordinaires existantes <sup>1</sup>                                   | 9 553 570  | 10 542 770 | 10 709 810 | 11 818 735 | <b>11 952 975</b> |
| Nombre des actions à dividende prioritaire (sans droit de vote) existantes              | N/A        | N/A        | N/A        | N/A        | <b>N/A</b>        |
| Nombre maximal d'actions futures à créer :                                              |            |            |            |            | <b>N/A</b>        |
| . par conversion d'obligations                                                          | N/A        | N/A        | N/A        | N/A        |                   |
| . par exercice de droits de souscription <sup>1</sup>                                   | 699 980    | 767 330    | 836 240    | 1 117 965  | <b>922 940</b>    |
| <b>Opérations et résultats de l'exercice</b>                                            |            |            |            |            |                   |
| Chiffre d'affaires hors taxes                                                           | 8 620 497  | 10 557 113 | 17 130 545 | 26 090 962 | <b>32 782 342</b> |
| Résultat avant impôt, participation et charges calculées (amortissements et provisions) | -379 924   | -2 152 026 | 1 307 542  | 3 923 998  | <b>622 016</b>    |
| Impôt sur les bénéfices (nombre négatif indique un produit d'impôt)                     | -347 146   | -898 197   | -1 097 605 | -496 454   | <b>-17 676</b>    |
| Participation des salariés due au titre de l'exercice                                   | -          | -          | -          | -          | <b>-</b>          |
| Résultat après impôt et charges calculées (amortissements et provisions)                | -2 467 897 | -5 195 904 | 144 246    | 1 964 400  | <b>4 169 421</b>  |
| Résultat distribué                                                                      | -          | -          | -          | -          | <b>-</b>          |
| <b>Personnel</b>                                                                        |            |            |            |            |                   |
| Effectif moyen des salariés pendant l'exercice                                          | 112        | 127        | 171        | 217        | <b>283</b>        |
| Montant de la masse salariale                                                           | 2 729 538  | 3 656 455  | 5 197 403  | 6 995 023  | <b>8 656 400</b>  |
| Sommes versées au titre des avantages sociaux                                           | 1 308 968  | 1 856 059  | 2 412 106  | 3 103 337  | <b>3 924 182</b>  |

<sup>1</sup> ajusté de la multiplication par 5 du nombre d'actions en date du 27 juillet 2001.

## Rapport des Commissaires aux comptes - Comptes annuels

### Exercice clos le 31 décembre 2002

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 2002, 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 sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

### **II. 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 31 mars 2003

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 2002

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

#### I.1. Prêts à la société Cerep, Inc.

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

Autorisation du conseil d'administration du 13 mars 2002.

##### a. Prêt remboursable en actions de la société Cerep, Inc. ou *in fine*

Nature et objet . Prêt du 13 mars 2002 de 175 000 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 déc. 2007.

Modalités . Ce prêt n'a pas fait l'objet d'une conversion en actions de la société Cerep, Inc. au cours de l'exercice 2002.

. Les intérêts comptabilisés au titre de l'exercice clos le 31 déc. 2002 s'élèvent à 6 190 €.

##### b. Prêt remboursable *in fine*

Nature et objet . Prêt du 13 mars 2002 de 525 000 dollars, remboursable *in fine* au plus tard le 31 déc. 2007.

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 déc. 2002 s'élèvent à 19 477 €.

. Ce prêt a fait l'objet d'un remboursement par un abandon de créances consenti à Cerep, Inc. au 31 déc. 2002.

#### I.2. Abandon de créances à Cerep, Inc.

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

Autorisation du conseil d'administration du 16 déc. 2002.

Nature et objet . Le conseil a autorisé l'abandon de créances au profit de Cerep, Inc. afin de permettre le retour à l'équilibre financier de la filiale et ainsi contribuer à l'amélioration de l'image de Cerep SA auprès de ses partenaires, de ses clients en Amérique du Nord et au sein de la communauté financière.

Modalités . L'abandon de créances a été approuvé dans le cadre des dispositions suivantes : le montant de l'abandon a été fixé à 5,5 millions de dollars et a été consenti à la date du 31 déc. 2002, soit 5 244 580 € (au cours de clôture 2002).

. Cet abandon a été consenti avec une clause de retour à meilleure fortune dès que Cerep, Inc. sera bénéficiaire. La filiale s'engage à reverser, pour chaque exercice considéré, un montant équivalent à 1/4 du montant du résultat net. Cet engagement est valable pendant une période de 10 ans à compter de la date de l'abandon.

## 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.

### II.1. Contrat d'assurance "responsabilité mandataires sociaux"

Personnes concernées : dirigeants et mandataires sociaux  
Autorisation du conseil d'administration du 19 janv. 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<sup>er</sup> février 1999 jusqu'au 31 déc. 1999, renouvelable ensuite par tacite reconduction par périodes annuelles.

### II.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 déc. 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<sup>er</sup> nov. 1999 pour une durée indéterminée.  
. Charge comptabilisée au titre de l'exercice 539 526 € ht.

### II.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 déc. 2002 s'élèvent à 9 631 €.  
. Ce prêt a fait l'objet d'un remboursement par un abandon de créances consenti à Cerep, Inc. au 31 déc. 2002.

#### b. Prêt remboursable *in fine*

Nature et objet . Prêt du 21 janv. 1999 de 1 816 947 dollars, remboursable *in fine* au plus tard le 31 déc. 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 déc. 2002 s'élèvent à 64 274 €.  
. Ce prêt a fait l'objet d'un remboursement par un abandon de créances consenti à Cerep, Inc. au 31 déc. 2002.

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

Nature et objet . Prêt du 19 janv. 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 déc. 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 2002.  
. Les intérêts comptabilisés au titre de l'exercice clos au 31 déc. 2002 s'élèvent à 16 847 €.

#### d. Prêt remboursable *in fine*

Nature et objet . Prêt du 19 janv. 2000 de 1 428 737 dollars, remboursable *in fine* au plus tard le 31 déc. 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 déc. 2002 s'élèvent à 50 541 €.  
. Ce prêt a fait l'objet d'un remboursement par un abandon de créances consenti à Cerep, Inc. au 31 déc. 2002.



**e. 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 déc. 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 2002.
- . Les intérêts comptabilisés au titre de l'exercice clos au 31 déc. 2002 s'élèvent à 13 290 €.

**f. 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 déc. 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 déc. 2002 s'élèvent à 39 871 €.
- . Ce prêt a fait l'objet d'un remboursement par un abandon de créances consenti à Cerep, Inc. au 31 déc. 2002.

**g. Avances en compte courant n'ayant pas fait l'objet de convention de prêt**

- Nature et objet . Solde des avances en dollars au 31 déc. 2002 par votre société à sa filiale.
- Modalités . Il a été consenti des avances à Cerep, Inc. pour un montant de 748 021 dollars. Une partie de ces avances a fait l'objet d'un abandon de créances au 31 déc. 2002. Le solde à la date de clôture est de 418 056 dollars, soit 398 616 €.
- . Les intérêts comptabilisés au titre de l'exercice clos le 31 déc. 2002 s'élèvent à 27 429 €.

**h. "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<sup>er</sup> 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 476 096 € H.T. cet exercice.

**i. "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<sup>er</sup> juillet 1998 pour une durée indéterminée.
- . Facturation par Cerep, Inc. de 1 424 593 € cet exercice.

**j. "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<sup>er</sup> juillet 1998 pour une durée indéterminée.
- . Facturation à Cerep, Inc. de 124 397 € cet exercice.

Le 20 mars 2003

Les Commissaires aux comptes

Groupe Y Audit et conseil  
Michel Aimé

Ernst & Young Audit  
Claude Hazard

**Conventions réglementées conclues postérieurement à la clôture de l'exercice**

Le conseil d'administration du 19 mars 2003 a approuvé les conventions suivantes conclues avec la filiale Cerep, Inc. (administrateur concerné : Thierry Jean, Président-directeur général) :

- . les conventions dénommées "Convention de collaboration avec la société Cerep, Inc.", "Research Agreement", "Marketing Agreement" et "Management Agreement" dans le rapport spécial des Commissaires aux comptes figurant en page 94 du présent document de référence ont été adaptées afin d'ajuster les modes de facturation à l'évolution des prestations de Cerep, Inc. et de Cerep SA.
- . les avances en compte courant visées au paragraphe g du rapport spécial des Commissaires aux comptes figurant en page 94 du présent document de référence ont été converties en prêt à la filiale Cerep, Inc.

## Chapitre 5

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

#### Faits marquants en 2002

- En application des dispositions de la loi du 15 mai 2001 sur les nouvelles régulations économiques (loi NRE), les statuts de la Société ont été modifiés par l'assemblée générale des actionnaires en date du 5 juin 2002 afin de permettre au conseil d'administration de se prononcer sur une éventuelle séparation des fonctions de Président du conseil d'administration et de Directeur général.  
Le conseil d'administration a décidé de ne pas dissocier ces deux fonctions, Thierry Jean étant Président-directeur général.
- L'assemblée générale des actionnaires qui s'est tenue le 5 juin 2002 a nommé André Capron en qualité de nouvel administrateur indépendant.

#### 5.1. CONSEIL D'ADMINISTRATION

##### 5.1.1. Composition du conseil d'administration

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

Le conseil d'administration s'est réuni 5 fois en 2002, avec un taux de présence de l'ensemble des administrateurs de plus de 80%.

Un document décrivant les obligations des détenteurs d'informations privilégiées a été remis aux administrateurs et commenté avec eux afin de les sensibiliser au traitement de telles informations. Les administrateurs s'abstiennent d'effectuer des opérations sur les titres de la Société s'ils disposent d'informations privilégiées.

##### • Président

- Thierry Jean** est Président-Directeur général de Cerep.  
Autres mandats et fonctions : membre du comité scientifique d'E-Med Securities (société financière américaine), et administrateur de Nautilus (société française de biotechnologies).  
Nombre d'actions détenues dans le capital de Cerep : 859 733.

##### • 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).  
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 : gérant de JPB Gestion et Directeur de participations d'OTC AM. Jusqu'en août 2002, Jean-Paul Boulan était également Président du conseil de surveillance de Digiplug. Jusqu'en décembre 2002, il était Président de Jouan (matériels de laboratoires) dont il est à présent administrateur.  
Nombre d'actions détenues dans le capital de Cerep : 364 111.
- 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 d'Epimmune (Etats-Unis) et de Aphton (biotechnologies - Etats-Unis).  
Nombre d'actions détenues dans le capital de Cerep : 5.
- Pierre Simon** est administrateur depuis 1997 ; son mandat d'administrateur vient à expiration à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2002. Le renouvellement de son mandat est proposé à l'assemblée générale des actionnaires appelée à se réunir le 10 juin 2003.  
Autres mandats et fonctions : administrateur de Sanofi-Synthélabo Recherche et, depuis le 7 avril 2003, administrateur de IDM (Immuno-Designed Molecules).  
Nombre d'actions détenues dans le capital de Cerep : 12 255.
- André Capron** est administrateur depuis 2002 ; 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 2007.  
Autres mandats et fonctions : administrateur de la société ISTAC.  
Nombre d'actions détenues dans le capital de Cerep : 340.

Il est proposé à l'assemblée générale des actionnaires du 10 juin 2003 de se prononcer sur la nomination de David Edwards en qualité de nouvel administrateur indépendant de la Société. David Edwards, co-fondateur de Advanced



Inhalation Research (AIR), acquise par la société de biotechnologies cotée au Nasdaq Alkermes, bénéficie d'une grande connaissance du monde de la biotechnologie américaine. Également Professeur à l'Université de Harvard (Boston, USA), son enseignement porte particulièrement sur la valorisation de la recherche fondamentale au sein d'entreprises de biotechnologies.

## 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, après avoir été 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 responsable des opérations, du développement de la plate-forme technologique et des programmes de drug discovery. 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.

##### • **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, de l'information 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 *a minima* une fois par mois sur convocation du comité stratégique afin de discuter des axes majeurs de la stratégie de l'entreprise et de toutes les questions budgétaires ou relatives aux ressources humaines 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**

##### • **Sylvie Etienne, docteur en neuro-psychopharmacologie, docteur en médecine, Directeur du développement clinique**

##### • **Jacques Guilbert, docteur en automatique, Directeur informatique**

##### • **Valérie Hamon, docteur en biochimie, Directeur de la pharmacologie moléculaire**

##### • **Paul-Franck Lagier, Directeur des ressources humaines**

##### • **Eric Nicolai, ingénieur chimiste, Directeur de la chimie thérapeutique**

##### • **Cheryl Wu, docteur en chimie pharmaceutique, Directeur des sciences pharmaceutiques**

### 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

### 5.2.3. Autres comités

Le conseil d'administration qui s'est tenu le 19 mars 2003 a approuvé la création d'un comité d'audit, d'un comité social et d'un comité environnement. La composition de ces comités sera arrêtée au cours de l'exercice.

## 5.3. RÉMUNÉRATION ET INTÉRÊTS DES DIRIGEANTS

### 5.3.1. Rémunération et avantages de toute nature versés en 2002 par Cerep SA aux mandataires sociaux

| Mandataire social concerné                | Montant de la rémunération totale et avantages de toute nature versés en 2002 <sup>1</sup> (en euros) |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Thierry Jean, Président-Directeur général | 276 300                                                                                               |
| Eric Belot, administrateur                | 9 147                                                                                                 |
| Jean-Paul Boulan, administrateur          | 15 245                                                                                                |
| Georges Hibon, administrateur             | 15 245                                                                                                |
| Pierre Simon, administrateur              | 7 623                                                                                                 |
| André Capron, administrateur              | Néant                                                                                                 |

<sup>1</sup> sont inclus les rémunérations et avantages de toute nature, y compris les jetons de présence, effectivement versés au cours de l'exercice 2002. Les jetons de présence au titre de l'exercice 2002 ont été versés en 2003.

### 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 2002 se sont élevés à 28 500 euros et se répartissent comme suit : Eric Belot a reçu 6 000 euros, Jean-Paul Boulan 7 500 euros, Georges Hibon 7 500 euros, Pierre Simon 6 000 euros et André Capron 1 500 euros. Ils ont été versés en début d'exercice 2003. Les personnes morales et le Président ne sont pas éligibles aux jetons de présence.  
(Voir également 5.6. 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 1 231 024 euros en 2002.

### 5.5. HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES ET DES MEMBRES DE LEURS RÉSEAUX PRIS EN CHARGE PAR LE GROUPE (ANNÉE 2002)

| Audit                                                                       | Groupe Y Audit et Conseil | %           | Ernst & Young Audit | %           |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------|---------------------|-------------|
| Commissariat aux comptes et certification des comptes annuels et consolidés | 43 000 € ht               | 100         | 43 000 € ht         | 94,71       |
| Missions accessoires                                                        | -                         |             | 2 400 € ht          | 5,29        |
| Autres prestations, le cas échéant (juridique, fiscal, social)              | -                         |             | -                   |             |
| <b>Total</b>                                                                | <b>43 000 € ht</b>        | <b>100%</b> | <b>45 400 € ht</b>  | <b>100%</b> |



## 5.6. OPTIONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS

Voir également 2.2.5.3., page 11.

### 5.6.1. Options de souscription d'actions attribuées en 2002 aux dirigeants et au personnel

Aucune option de souscription d'actions n'a été attribuée aux dirigeants et mandataires sociaux en 2002. 1 700 options (au titre du plan 2000) ont été attribuées en 2002 à 3 salariés de la Société. Ces options permettent de souscrire 8 500 actions au prix de 12,694 euros par action et ont une date d'échéance le 17 juillet 2009.

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

15 000 actions au prix de 4,11 euros ont été souscrites par Thierry Jean, Président directeur général, par levée de 3 000 options de souscription d'actions attribuées au titre du plan 1998. 36 000 actions au prix de 2,54 euros ont été souscrites par Mark Crawford, Président de Cerep Inc, par levée de 100 options de souscription d'actions attribuées au titre du plan 1997.

En 2002, 63 275 actions ont été souscrites au prix moyen de 2,26 euros 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 3 425 options de souscription d'actions attribuées au titre des plans 1997 et 1998.

## 5.7. OPÉRATIONS CONCLUES AVEC LES MANDATAIRES SOCIAUX ET CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES

Ces conventions sont résumées en page 92 du présent document de référence.

Au cours de l'exercice 2002, 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 contrôlant un tel actionnaire.

## 5.8. PROJET DES RÉSOLUTIONS SOUMISES À L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE MIXTE DU 10 JUIN 2003

### Résolutions relevant de la compétence de l'assemblée générale ordinaire

#### • Première résolution

L'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité des assemblées générales ordinaires, après avoir pris connaissance des rapports du conseil d'administration et des commissaires aux comptes, approuve les comptes de la société pour l'exercice clos le 31 décembre 2002 tels qu'ils lui 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 26 582 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, statuant aux conditions de quorum et de majorité des assemblées générales ordinaires, après avoir pris connaissance du rapport du conseil d'administration sur la gestion du groupe ainsi que du rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés, approuve les comptes consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2002 qui lui sont présentés ainsi que les opérations traduites dans ces comptes ou résumées dans ces rapports.

#### • Troisième résolution

L'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité des assemblées générales ordinaires, décide d'affecter en totalité le bénéfice social de l'exercice d'un montant de 4 169 421 euros de la façon suivante :

|                            |                   |
|----------------------------|-------------------|
| <b>Origine</b>             |                   |
| Report à nouveau antérieur | - 5 636 161 euros |
| Résultat de l'exercice     | 4 169 421 euros   |
| <b>Affectation</b>         |                   |
| Report à nouveau           | - 1 466 740 euros |

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, statuant aux conditions de quorum et de majorité des assemblées générales ordinaires, 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 du Cabinet Ernst & Young Audit représenté par Monsieur Claude Hazard, commissaire aux comptes titulaire et Monsieur Alain Vincent, commissaire aux comptes suppléant, sont arrivés à expiration, décide :

- de renouveler le mandat du Cabinet Ernst & Young Audit, société anonyme au capital de 2 784 960 euros, domicilié 7-9 allées Haussmann – 33300 Bordeaux, dont le siège social est 34, boulevard Haussmann – 75009 Paris, immatriculée au Registre du Commerce et des sociétés de Paris sous le numéro B 344 366 315, représenté par Monsieur Claude Hazard, en qualité de commissaire aux comptes titulaire, pour une nouvelle durée de six exercices comptables, soit jusqu'à l'issue de l'assemblée générale qui statuera sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2008 ;
- de renouveler le mandat de Monsieur Alain Vincent, Tour Ernst & Young, Faubourg de l'Arche, 92037 Paris La Défense cedex, en qualité de commissaire aux comptes suppléant, pour une nouvelle durée de six exercices comptables, soit jusqu'à l'issue de l'assemblée générale qui statuera sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2008.

#### • Sixième résolution

L'assemblée générale, sur proposition du conseil d'administration, statuant aux conditions de quorum et de majorité des assemblées générales ordinaires, renouvelle dans les conditions prévues à l'article 13 des statuts, le mandat d'administrateur de Monsieur Pierre Simon pour une période de six années, soit jusqu'à l'issue de l'assemblée générale ordinaire réunie en 2009 pour statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2008.

Monsieur Pierre Simon a d'ores et déjà déclaré accepter le renouvellement de ses fonctions 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, sur proposition du conseil d'administration, 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 soit jusqu'à l'issue de l'assemblée générale ordinaire annuelle tenue en 2009 et statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2008 :

Monsieur David A. Edwards  
Né le 6 avril 1961 à Ann Arbor – Michigan (Etats-Unis)  
De nationalité américaine  
Demeurant à 171 Commonwealth Avenue - Boston, MA 02116 - Etats-Unis

Monsieur David A. Edwards 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.

#### • Huitième 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,

- met fin, avec effet immédiat, à l'autorisation donnée par l'assemblée générale mixte du 5 juin 2002 par le vote de sa 7ème résolution, autorisant le conseil d'administration à acheter des actions de la société, pour sa partie non utilisée ;
- 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 (par ordre de priorité décroissante) :

- de la régularisation du cours de bourse de la société par intervention systématique en contre-tendance sur le marché, ou plus généralement de l'achat et la vente en fonction des situations de marché,
- de l'attribution d'actions aux salariés de la société et/ou des sociétés du groupe au titre de leur participation aux fruits de l'expansion de l'entreprise ou d'un plan d'épargne d'entreprise ou de groupe,
- de consentir des options d'achat d'actions au profit des salariés et/ou dirigeants de la société et/ou des sociétés du groupe,
- de la remise d'actions à titre de paiement ou d'échange (notamment dans le cadre d'opérations de croissance externe),
- de 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,
- de 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 31,70 euros (hors frais) le prix maximum d'achat des actions et à 3,34 euros (hors frais) le prix minimum de vente des 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.

Dans le cas où il serait fait usage des facultés offertes par le troisième alinéa de l'article L.225-209 du Code de commerce, le prix de vente des actions sera déterminé conformément aux dispositions légales en vigueur.

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 l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2003 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.

#### • Neuvième résolution

L'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité des assemblées générales ordinaires, 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 2003 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

#### • 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, sur ses seules délibérations et aux moments qu'il jugera opportuns, 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, et ce dans la limite de 10% du capital de la société par période de vingt-quatre mois.

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 5 juin 2002. Tous pouvoirs sont conférés au conseil d'administration, avec faculté de subdélégation, 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 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.

## 5.9. CALENDRIER INDICATIF DES DATES DE PUBLICATION DES INFORMATIONS FINANCIÈRES

|                                               |                           |                          |                          |                          |
|-----------------------------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Clôture de l'exercice                         | 31 décembre               |                          |                          |                          |
| Résultats annuels définitifs /consolidés 2002 | 26 mars 2003              |                          |                          |                          |
| Résultats semestriels                         | 30 septembre 2003         |                          |                          |                          |
| Chiffres d'affaires trimestriels              | 1 <sup>er</sup> trimestre | 2 <sup>e</sup> trimestre | 3 <sup>e</sup> trimestre | 4 <sup>e</sup> trimestre |
|                                               | 12 mai 2003               | 7 août 2003              | 13 nov. 2003             | Semaine 7 (2004)         |
| Assemblée générale                            | 10 juin 2003              |                          |                          |                          |

**Paris (siège social)**

128, Rue Danton  
92500 Rueil-Malmaison  
FRANCE  
Tel. +33(0)1 55 94 84 00  
Fax +33(0)1 55 94 84 10

**Poitiers**

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

**Seattle**

15318 N.E 95th Street  
Redmond, WA 98052  
USA  
Tel. +1 (425) 895 8666  
Fax +1 (425) 895 8668

**Tokyo**

11th floor Yurakucho Building  
1-10-1 Yurakucho, Chiyoda-ku  
Tokyo 100-006 JAPAN  
Tel. +81 (03) 5219 2592  
Fax +81 (03) 5219 2593

**[www.cerep.com](http://www.cerep.com)**  
**[fincom@cerep.fr](mailto:fincom@cerep.fr)**