





Sommaire

Chapitre 1	Responsable du document de référence et responsables du contrôle des comptes	
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
Chapitre 2	Renseignements à caractère général concernant la société et le capital	
2.1.	Renseignements concernant la Société	7
2.2.	Renseignements concernant le capital social	9
2.3.	Engagement de l'actionnaire dirigeant	12
2.4.	Le marché du titre Cerep	13
2.5.	Autres renseignements	13
Chapitre 3	Activités	
3.1.	Résumé de l'activité	15
3.2.	L'industrie pharmaceutique	18
3.3.	L'apport de Cerep	20
3.4.	La plate-forme technologique de Cerep	20
3.5.	BioPrint®	24
3.6.	Le portefeuille de nouveaux médicaments de Cerep	26
3.7.	Commercialisation	26
3.8.	Informations relatives aux brevets et autres droits de propriété intellectuelle	29
3.9.	Concurrence	29
3.10.	Fabrication et marketing	30
3.11.	Locaux	30
3.12.	Développement durable	30
3.13.	Principaux facteurs de risques	34
3.14.	Évolution récente	40
3.15.	Perspectives d'avenir	41
3.16.	Chiffre d'affaires et résultat d'exploitation du premier trimestre 2004 (vérifié - non audité)	41
Chapitre 4	Situation financière et résultats	
4.1.	Commentaires des dirigeants sur la situation financière et les résultats de la Société	43
4.2.	Etats financiers	51
	Comptes consolidés – annexe au 31 décembre 2003	
A.	Faits significatifs de l'exercice	57
B.	Principes et méthodes appliqués	57
C.	Analyse des principaux postes du bilan	61
D.	Analyse des principaux postes du compte de résultat	65
E.	Instruments financiers et engagements hors-bilan	69
F.	Autres informations	71
	Comptes sociaux – annexe au 31 décembre 2003	
A.	Faits significatifs de l'exercice	79
B.	Rappel des principes et méthodes significatifs appliqués	79
C.	Analyse des principaux postes du bilan	81
D.	Analyse des principaux postes du compte de résultat	86
E.	Autres informations	90

Chapitre 5	Gouvernement d'entreprise	
5.1.	Conseil d'administration	97
5.2.	Comités	98
5.3.	Rémunération et intérêts des dirigeants	100
5.4.	Dix personnes les mieux rémunérées	100
5.5.	Honoraires des commissaires aux comptes et des membres de leurs réseaux pris en charge par le Groupe (année 2003)	101
5.6.	Options de souscription d'actions	101
5.7.	Opérations conclues avec les mandataires sociaux et conventions réglementées	101
5.8.	Rapport du Président du conseil d'administration (article 117 de la loi de sécurité financière, article 225-37 alinéa 6 du Code de commerce)	101
Chapitre 6	Projet des résolutions soumises à l'assemblée générale mixte du 21 juin 2004	
6.1.	Résolutions relevant de la compétence de l'assemblée générale ordinaire	109
6.2.	Résolutions relevant de la compétence de l'assemblée générale extraordinaire	110
Chapitre 7	Calendrier indicatif des dates de publication des informations financières 2004	113

Rapport des commissaires aux comptes	
Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés	73
Rapport général des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux	91
Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées	92
Rapport des commissaires aux comptes sur le rapport du Président du conseil d'administration	108



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 Technopole Venise verte Avenue Salvador Allende 79024 Niort cedex 9 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 7-9 Allées Haussmann 33000 Bordeaux représenté par Claude Hazard	AGO du 7 novembre 1997	du 7 novembre 1997, renouvelé lors de l'AGM du 10 juin 2003, jusqu'à la tenue de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2008.

Commissaires aux comptes suppléants	Date de début du premier mandat	Durée et date d'expiration des mandats
Martin Schnapper Groupe Y Technopole Venise verte Avenue Salvador Allende 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 Ernst & Young Audit Tour Ernst & Young Faubourg de L'Arche 92037 Paris La Défense cedex	AGO du 7 novembre 1997	du 7 novembre 1997, renouvelé lors de l'AGM du 10 juin 2003, jusqu'à la tenue de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2008.

1.4. AVIS DES COMMISSAIRES AUX COMPTES

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

Ce document de référence a été établi sous la responsabilité 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 2003 et 31 décembre 2002 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 2 juin 2004,

Les Commissaires aux comptes

Groupe Y,
Michel Aimé
Ernst & Young Audit,
Claude Hazard

Le présent document de référence inclut par ailleurs :

- Le rapport général et le rapport sur les comptes consolidés au 31 décembre 2003 des commissaires aux comptes (respectivement page 91 – chapitre Comptes sociaux, et page 73 – chapitre Comptes consolidés du présent document de référence) comportant la justification des appréciations des commissaires aux comptes établie en application des dispositions de l'article L. 225-235 du Code de commerce ;
- Le rapport des commissaires aux comptes (page 108 – chapitre Gouvernement d'entreprise du présent document de référence), établi en application du dernier alinéa de l'article L. 225-235 du Code de commerce, sur le rapport du président du conseil d'administration de la société Cerep décrivant les procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

1.5. RESPONSABLE DE L'INFORMATION

Nom et qualité du responsable

Sophie Macault
General counsel & Corporate secretary
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



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 1er 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.

renseignements à caractère général concernant la société et le capital

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.

Droits de vote double

Il n'existe pas de droits de vote double attachés à certaines actions de la Société.

Limitation des droits de vote

Il n'existe pas de limitation des droits de vote attachés aux actions de la Société.

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 2003, le conseil d'administration a fait usage de l'autorisation donnée par l'assemblée générale mixte des actionnaires de Cerep des 13 juillet 2001, 5 juin 2002 et 10 juin 2003 conformément aux



articles L. 225-20- et suivants du Code de commerce, d'acheter des actions de la Société (notes d'information visées par la COB le 27 juin 2001 sous le numéro 01-885 et le 15 mai 2002 sous le numéro 02-560 et le 22 mai 2003 sous le numéro 03-467).

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. Le contrat conclu avec Oddo Pinatton Corporate est conforme à la charte de l'AFEI (Association française des établissements d'investissement).

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. Cerep et Oddo Pinatton ont chacune versé sur un compte de liquidités 100 000 euros.

Au total la Société a, au cours de l'exercice 2003, racheté 27 977 actions au cours moyen de 8,20 euros et vendu 23 587 actions au cours moyen de 8,24 euros, en vue de la régularisation du cours de bourse uniquement. Au 31 décembre 2003, 13 752 actions propres sont inscrites au nom de la Société.

Depuis le début de l'exercice 2004, la Société a poursuivi son programme de rachat d'actions en fonction des situations de marché. Dans le cadre de ce programme, entre le 1er janvier 2004 et le 30 avril 2004, elle a racheté 18 216 actions au cours moyen de 9,32 euros et vendu 22 683 actions au cours moyen de 9,41 euros.

Il sera proposé à l'assemblée générale mixte du 21 juin 2004 de renouveler l'autorisation d'opérer sur les actions de la Société pour une durée de dix huit mois. 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 euros (hors frais) par action¹ et le prix minimum de vente des actions serait de 4,10 euros (hors frais). Le montant maximal des fonds destinées 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.

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 2004, le capital social s'élève à 3 589 665 euros divisé en 11 965 550 actions de 0,30 euro de nominal, entièrement libéré.

Opérations sur le capital au cours de l'exercice 2003

Au cours de l'exercice 2003, 12 575 actions nouvelles ont été souscrites par levée d'options de souscription d'actions, soit une augmentation de capital totale de 3 772,50 euros.

Au 31 décembre 2003, le capital social s'élève à 3 589 665 euros divisé en 11 965 550 actions de 0,30 euro de nominal, entièrement libéré.

2.2.2. Evolution du capital au cours des trois 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 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€

¹ La note de rachat déposée auprès de l'Autorité des marchés financiers précise toutefois que la Société s'est engagée à ne pas procéder à des rachats d'actions à un prix supérieur à 20 euros par action.

renseignements à caractère général concernant la société et le capital

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	Exercice de BSA (AGE 07.10.96)	1080	324€	224,82€	3214671€	10715570	0,30€
CA 24.09.01	Levée d'options de souscription d'actions (AGE 31.01.97)	62640	18792€	13039,35€	3233463€	10778210	0,30€
CA 24.09.01	Levée d'options de souscription d'actions (AGE 26.06.98)	8975	2692,5€	29531,62€	3236155,50€	10787185	0,30€
CA 27.09.01	Augmentation de capital	988000	296400€	11381760€	3532555,50€	11775185	0,30€
CA 14.03.02	Levée d'options de souscription d'actions (AGE 31.01.97)	93600	47564,09€	19484,09€	3560635,50€	11868785	0,30€
CA 14.03.02	Levée d'options de souscription d'actions (AGE 26.06.98)	4925	15387€	13909€	3562113€	11873710	0,30€
CA 14.03.02	Exercice de BSA (AGE 31.01.97)	2880	1463,51€	599,51€	3562977€	11876590	0,30€
CA 26.09.02	Levée d'options de souscription d'actions (AGE 26.06.98)	16625	67453,01€	62465,51€	3567796,50€	11893215	0,30€
CA 26.09.02	Levée d'options de souscription d'actions (AGE 31.01.97)	59760	30367,849€	12439,84€	3585892,50€	11952975	0,30€
CA 28.04.03	Levée d'options de souscription d'actions (AGE 26.06.98)	4500	18497,70€	17147,70€	3587242,50€	11957475	0,30€
CA 19.03.04	Levée d'options de souscription d'actions (AGE 26.06.98)	8075	24523,78	22104,28€	3589665€	11965550	0,30€

A la date du présent document de référence et depuis le 1^{er} janvier 2004, 825 actions nouvelles ont été créées par levée d'options de souscription d'actions portant le capital social à la somme de 3 589 912,5 euros, divisé en 11 966 375 actions.

2.2.3. Répartition du capital social et des droits de vote au 30 avril 2004

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 : néant
- . Participations excédant le vingtième du capital ou des droits de vote : Institut Pasteur de Lille : 7,23 % des actions (865 100) et des droits de vote ; Thierry Jean : 7,19 % des actions (859 733) et des droits de vote ; Odyssee Venture : 5,09% des actions (608 734) 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 2004	Nombre d'actions	%
Institut Pasteur de Lille	865 100	7,23%
Thierry Jean	859 733	7,19%
Odyssee Venture	608 734	5,09%
Sous-total	2 333 567	19,50%
Autres/Public	9 631 983	80,50%
Total	11 965 550	100,00%

¹ actions détenues directement ou indirectement.

Franchissement de seuil

Le 30 décembre 2003, Odyssee Venture SAS, 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.

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

Le tableau ci-après indique l'évolution de la répartition du capital social de la société aux 31 décembre 2003, 2002 et 2001.



Actionnaires	31.12.03 % du capital	31.12.02 % du capital	31.12.01 % du capital
Institut Pasteur de Lille	7,23%	8,18%	8,57 %
Thierry Jean	7,19%	7,19%	7,15 %
Odyssee Venture	5,09%	-	-
Capital détenu par le public (y compris les salariés de Cerep)	80,50%	84,63%	84,28%
Total	100%	100 %	100 %

A la connaissance de la Société, le nombre d'actionnaires de Cerep s'élève à environ 10 237 au 15 mars 2004.

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 par-tenarial 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 trois ans à compter de l'assemblée du 20 septembre 2001.

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

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 2003, il existe deux plans d'options de souscription d'actions qui ont été mis en place respectivement par les assemblées des 26 juin 1998 et 10 mai 2000 au profit de certains cadres dirigeants et salariés de l'entreprise et de sa filiale.

Plan d'options 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. Le conseil d'administration lors de sa réunion du 18 juillet 2002 a annulé 3 650 options de souscription d'actions donnant droit à la souscription de 18 250 actions. Au cours de l'exercice écoulé, 12 575 actions ont été souscrites au titre de ce plan d'options.

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
<i>Dont : nombre d'actions pouvant être souscrites par les dirigeants¹</i>	72 750	7 500	37 275	0	70 000	26 200
Nombre d'options annulées ²	3 650	0	0	0	0	0
Point de départ d'exercice des options ³	07.09.00	21.01.01	07.07.01	24.09.01	19.01.02	13.06.02
Date d'expiration ⁴	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 € ⁵	23,543 € ⁵	15,185 € ⁵	15,789 € ⁵	20,553 € ⁵	73,578 € ⁵
	42,15 € ⁶	24,782 € ⁶	15,985 € ⁶		21,635 € ⁶	77,450 € ⁶
Nbre d'actions souscrites au 13.04.04	1 000	0	22 225	0	20 700	0
Solde d'actions à souscrire (après exercice et annulation)	197 250	10 000	67 725	1 600	132 350	33 400
Nombre d'options restant à attribuer	57 600	55 600	37 610	37 290	6 680	0

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

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

³ Seule une partie des options lors de certaines attributions est exercable à cette date. Dans chaque cas, la date indiquée est celle de la première date de départ d'exercice des options attribuées

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

⁵ Bénéficiaires français pour 5 actions

⁶ Bénéficiaires américains pour 5 actions

renseignements à caractère général concernant la société et le capital

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 cinq ans. Le 20 décembre 2000, le conseil d'administration a consenti 9 900 options à 65 salariés, le 7 décembre 2001, 80 530 options à 197 salariés, le 18 juillet 2002, 18 500 options à 4 salariés. Le conseil d'administration lors de sa réunion du 19 mars 2003 a annulé 5 870 options de souscription d'actions donnant droit à la souscription de 29 350 actions.

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	19.03.04
Nombre d'options attribuées	9 900	80 530	3 700	0
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	49 500	402 650	18 500	0
Dont : nombre d'actions pouvant être souscrites par les dirigeants ¹	0	103 700	10 000	
Nombre d'options annulées ²	567	120	0	5 870
Point de départ d'exercice des options ³	20.12.02	07.12.03	18.07.04	-
Date d'expiration ⁴	19.12.07	06.12.08	17.07.09	-
Prix de souscription par action	78,753 € ⁵	16,731 € ⁷	12,694 € ⁷	néant
	82,898 € ⁶	17,612 € ⁸		
Nombre d'actions souscrites au 30.04.03	0	0	0	0
Solde d'actions à souscrire (après annulation)	46 665	402 050	18 500	0
Nombre d'options restant à attribuer	90 100	9 570	5 870	0

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

² Nombre d'options annulées par les Conseils d'administration du 18 juillet 2002 et du 19 mars 2003 suite au départ de certains bénéficiaires

³ 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

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

⁵ Bénéficiaires français pour 5 actions

⁶ Bénéficiaires américains pour 5 actions

⁷ Bénéficiaires français pour 1 action

⁸ Bénéficiaires américains pour 1 action

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.

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 2004	Nombre d'actions	% du capital et des droits de vote
Institut Pasteur de Lille	865 100	6,72 %
Thierry Jean	859 733	6,68 %
Odyssee Venture	608 734	4,73 %
Détenteurs d'options de souscriptions d'actions	909 540	7,06 %
Sous-total	3 243 107	25,19 %
Autres/Public	9 632 808	74,81 %
Total	12 875 915	100,00 %

2.2.6. Pacte d'actionnaires

Néant

2.3. ENGAGEMENT DE L'ACTIONNAIRE DIRIGEANT

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



2.4. LE MARCHÉ DU TITRE CEREP

Nouveau Marché : code ISIN FR0004042232

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

Volume d'échanges et cours de bourse de janvier 2002 à avril 2004 (en euros)

Mois	Nombre d'actions échangées	Cours de bourse le plus haut	Cours de bourse le plus bas	Cours moyen (dernier)
Janvier 2002	616 906	18,59	16,60	17,58
Février	331 888	19,80	17,80	18,62
Mars	380 105	19,80	18,15	19,02
Avril	579 231	20,00	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	8,20
Janvier 2003	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
Mai	435 696	9,40	8,22	8,71
Juin	832 952	9,70	7,41	8,55
Juillet	432 408	8,35	7,21	7,78
Août	234 260	8,28	7,22	7,86
Septembre	355 473	9,10	7,83	8,31
Octobre	242 443	8,49	7,71	8,10
Novembre	450 496	9,26	7,56	8,19
Décembre	362 550	8,90	8,11	8,65
Janvier 2004	474 694	9,00	8,17	8,63
Février	310 613	9,95	8,80	9,37
Mars	420 871	9,94	9,11	9,54
Avril	150 759	10,35	9,16	9,82

2.5. AUTRES RENSEIGNEMENTS

Intéressement du personnel

Contrats d'intéressement et de participation

A la date du présent document de référence, il existe 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

A la date du présent document de référence, Cerep n'a connaissance d'aucun litige ou arbitrage susceptibles d'affecter substantiellement son patrimoine, sa situation financière, ses activités ou ses résultats ou ceux de son Groupe.

Certains litiges ont fait l'objet d'une provision pour risque (voir C.2.2. – Comptes consolidés, page 63). Aucun des litiges provisionnés ne présente individuellement un caractère significatif. Pour l'identification de ses risques liés à des litiges, la Société évalue le bien-fondé des requêtes et revendications présentées par un tiers en liaison avec la direction juridique et le comité d'audit s'il y a lieu, avant de constituer une provision. Un avis de tiers expert (avocat-conseil, par exemple) pourra être recueilli pour les cas les plus complexes.

Distribution de dividendes

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



3. Activités

3.1. RÉSUMÉ DE L'ACTIVITÉ

Cerep est un partenaire stratégique de l'industrie pharmaceutique dans le domaine de la découverte de médicaments ("drug discovery"). La Société a développé une plateforme 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.

Depuis le 9 février 2004, Cerep a ajouté à sa plateforme de technologies et de services dédiés à la drug discovery, l'expertise en développement clinique par l'acquisition d'une société suisse, Hesperion, spécialisée dans ce domaine.

Les chiffres clés du Groupe pour l'exercice 2003 sont résumés ci-après :

Bilan et compte de résultat consolidés (extraits)	2003	2002
Bilan (K€)		
Actifs immobilisés	12 959	11 367
Actifs circulants	38 284	36 348
Total actif	51 243	47 715
Capitaux propres	29 663	29 322
Provisions pour risques et charges	462	377
Dettes	21 118	18 016
Total passif	51 243	47 715
Compte de résultat (K€)		
Produits d'exploitation	35 409	35 675
. Chiffre d'affaires	34 121	34 503
Charges d'exploitation	36 397	32 101
Résultat d'exploitation	-988	3 574
Résultat financier	1 371	-367
Résultat courant	383	3 207
Résultat exceptionnel	-17	-13
Impôts	-95	-2
Résultat net	461	3 196
Dépenses de R&D	11 790	10 904
Effectifs	342	330
Salaires et charges	16 800	15 649

Relations mère-filiales

Voir également 4.1.9. – Filiales, page 50, C.1.3. – Immobilisations financières brutes, page 82, ainsi que le rapport spécial des commissaires aux comptes de la Société sur les conventions réglementées page 92 et suivantes.

A la date du présent document de référence, la Société détient à 100% trois filiales, Cerep, Inc. (Etats-Unis), créée en 1997, Cerep Japan Corp. (Japon), créée au début de l'exercice 2003 et Hesperion Ltd. (Suisse) acquise en février 2004.

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

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.

Hesperion Ltd a pour activité les services de développement clinique. La société qui emploie environ 130 professionnels est implantée en Suisse, en Israël et aux Pays-Bas. Elle était auparavant une filiale détenue à 70% environ par la société Actelion (Suisse) pour laquelle elle a réalisé les essais cliniques du Tracleer, actuellement sur le marché pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. Hesperion a une compétence particulière reconnue dans les domaines du cancer, des maladies cardiovasculaires et des vaccins.

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 au 31 décembre 2003 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€	31.12.02		31.12.03		Variations	
	Valeurs	%	Valeurs	%	Valeurs	%
Europe	15 551	45,1%	16 137	47,3%	586	3,8%
<i>dont France</i>	7 590	22,0%	7 114	20,8%	-476	-6,3%
Amérique du Nord	16 409	47,6%	15 431	45,2%	-978	-6,0%
Asie	2 542	7,4%	2 532	7,4%	-10	-0,4%
Autres	1	0,0%	21	0,1%	20	2000,0%
Total	34 503	100,0%	34 121	100,0%	-382	-1,1%

Répartition géographique des immobilisations

K€	France		Etats-Unis		Japon	Total	
	31.12.02	31.12.03	31.12.02	31.12.03	31.12.03	31.12.02	31.12.03
Valeurs brutes							
Immobilisations incorporelles	1 122	1 357	118	115		1 240	1 472
Immobilisations corporelles	15 014	18 016	1 980	2 259		16 994	20 275
<i>dont locations financières</i>	7 900	9 192				7 900	9 192
Immobilisations financières	1 147	1 315	15	12	8	1 162	1 335
Total	17 283	20 688	2 113	2 386	8	19 396	23 082
Amortissements							
Immobilisations incorporelles	955	1 161	79	89		1 034	1 250
Immobilisations corporelles	5 449	7 305	1 547	1 568		6 996	8 873
<i>dont locations financières</i>	1 277	2 231				1 277	2 231
Immobilisations financières							
Total	6 404	8 466	1 626	1 657	-	8 030	10 123

Personnel salarié au 31 décembre 2003

	France	Etats-Unis	Japon	31.12.03	31.12.02
Cadres	93	12	1	106	103
Techniciens	174	19		193	187
Employés	43	1		44	40
Total	310	32	1	343	330



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 2003 environ 300 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 ou en phase I des essais cliniques.

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 annuellement depuis décembre 2001.

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, est entré 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.

Programme de recherche de Cerep pour son propre compte

Cerep a par ailleurs initié en 2001 et étendu en 2002 et en 2003 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 pré-cliniques ou au plus tard en phase I ou II 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-HT4, impliqués dans certains troubles gastro-intestinaux et cardio-vasculaires, ainsi que dans certains troubles urinaires. 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.

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.

Contraints d'innover tout en contrôlant leurs dépenses de R&D, en croissance significative¹ depuis quelques années, les industriels pharmaceutiques 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 dollars².

Bien que les groupes pharmaceutiques aient développé certaines de ces technologies dans leurs propres laboratoires, ils continuent de faire appel de façon croissante à des sociétés spécialisées, comme Cerep, pour les aider dans leur effort d'innovation.

3.2.2. La drug discovery

Le processus de découverte et le développement de nouveaux médicaments peut être long, coûteux et se révèle parfois inefficace. En utilisant les méthodes conventionnelles de drug discovery, il faut en moyenne de 12 à 15 ans pour mettre un médicament sur le marché³.

Le processus de drug discovery

Un programme de drug discovery débute généralement par l'identification d'une cible impliquée dans le développement de la pathologie visée. Il s'agit principalement d'une protéine dont l'activité anormale induit ou stimule la pathologie. On cherchera alors à développer un composé chimique pour bloquer l'activité de la cible. Dans d'autres cas, la cible est au contraire en sous activité et le programme de recherche consistera à développer un produit stimulant. Un modèle d'étude *in vitro* est donc développé pour pouvoir mesurer l'interaction de composés chimiques avec cette cible. Une série de composés, d'origine synthétique ou naturelle, est alors testée pour identifier d'éventuels bloqueurs ou activateurs de la cible considérée.

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 procède d'une logique séquentielle mettant en jeu successivement :

- . l'identification et la validation de la cible d'intérêt
- . l'évaluation de l'effet d'un grand nombre de composés sur la 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 conception, la synthèse et le criblage des molécules

Tout programme de découverte de nouveaux médicaments s'appuie donc sur l'exploitation d'une collection de produits chimiques (une chimiothèque) à l'intérieur de laquelle on cherche à identifier des molécules susceptibles de devenir un médicament pour une indication donnée. Le nombre de molécules théoriquement synthétisables est immense⁴. Quelles que soient les avancées technologiques, il est inconcevable de disposer de la collection exhaustive des molécules synthétisables. Il s'avère donc nécessaire de disposer d'une chimiothèque, dite exploratoire, comportant des composés représentatifs des différentes classes chimiques. La conception théorique des chimiothèques est devenue une étape essentielle de tout processus de drug discovery. Des outils informatiques de modélisation moléculaire sont développés pour aider à cette conception de chimiothèques. Certains laboratoires préféreront disposer de collections très vastes (plusieurs millions de composés) en privilégiant la diversité moléculaire, d'autres préféreront se concentrer sur un nombre restreint de molécules (quelques centaines ou milliers) présentant des caractéristiques physico-chimiques rendant leur efficacité sur la cible d'intérêt plus probable. On parle alors de chimiothèques focalisées.

L'arrivée de la chimie combinatoire, à l'aube des années 90, a permis la synthèse rapide et à faible coût de grandes collections de produits chimiques.

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 un temps réduit. Les progrès technologiques ont permis la miniaturisation et la robotisation des tests biologiques *in vitro*. Il est aujourd'hui commun de cribler 10 000 à 100 000 composés par jour sur certaines cibles.

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

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

³ CMR International, 1999 – Lehman Brothers Inc., 1995

⁴ Ce nombre est estimé à 10⁴⁰. Par comparaison, le nombre de secondes écoulées depuis le Big Bang est de 10¹⁷...



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 1000 composés testés). La génération des hits n'est donc généralement plus le facteur limitant. En revanche, la sélection parmi ces hits des meilleurs candidats au développement (ou "leads") devient la clé de la réussite d'un programme de recherche. Le futur médicament ne doit en effet pas seulement être actif sur la cible choisie, il doit aussi être spécifique pour celle-ci, ses effets sur d'autres cibles pouvant conduire à des effets secondaires ou toxiques. Afin d'évaluer leur spécificité, les hits sont généralement soumis à un profilage pharmacologique, consistant à les tester sur un grand nombre de cibles (50 ou plus) en parallèle.

Le profilage pharmaceutique

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

L'interprétation des données pré-cliniques *in vitro* ou *in vivo* est souvent rendue difficile par le manque de connaissance des propriétés physico-chimiques des candidats-médicaments. La faible solubilité d'un composé, par exemple, peut conduire à une mauvaise analyse des résultats obtenus dans les tests *in vitro*. La biodisponibilité des médicaments est un facteur primordial. Il est très souhaitable, 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 toxicité¹.

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, 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 meilleur potentiel de succès.

Les limites de l'approche actuelle de la drug discovery

Les critères de réussite d'un candidat-médicament sont donc nombreux, ainsi qu'exposés ci-dessus. La drug discovery 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 biodisponibilité². 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 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 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). À 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

¹ et ² Source : Prentis & al. 1988

conception de chimiothèques "intelligentes" contenant des composés à fort potentiel de succès, c'est-à-dire des composés a priori efficaces, spécifiques, biodisponibles et non toxiques.

Le développement de ces modèles prédictifs exige l'exploitation de vastes bases de données permettant l'établissement de corrélations statistiques entre structures chimiques et effets biologiques. La génération de ces données fait maintenant partie intégrante du processus de drug discovery. Certains laboratoires pharmaceutiques ont entamé des programmes de recherche visant à tester plusieurs centaines de milliers de composés dans quelques dizaines de modèles cellulaires ou moléculaires, générant ainsi plusieurs millions de données exploitables par les chimio-informaticiens.

3.3. L'APPORT DE CEREP

Cerep a développé l'ensemble des technologies adaptées aux besoins de la drug discovery, s'agissant aussi bien des technologies nécessaires à la génération des données pharmacologiques (criblage et profilage de composés, modèles animaux) que celles destinées à la conception et à la synthèse des chimiothèques et à l'optimisation des hits issus des programmes de criblage. Cerep a également initié très tôt (dès 1998) la génération d'une base de données pharmacologiques sur les médicaments existants (BioPrint®) et a développé des modèles prédictifs à partir de ces données.

Cerep propose l'accès à ces technologies et à son savoir-faire aux industries pharmaceutiques sous forme de services. La Société utilise également ses technologies pour la découverte de médicaments destinés à être vendus, à un stade de développement avancé, à ses clients.

3.4. LA PLATE-FORME TECHNOLOGIQUE DE CEREP

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 55 chimistes qui regroupent ces trois expertises.

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 chimiothèque, 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. 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 la Société a 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 6 000 monomères dont plus de 1 500 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 représente un total d'environ 80 millions de molécules synthétisables par Cerep.

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

Pour s'assurer de la pureté et de la qualité des composés synthétisés, Cerep a développé un laboratoire automatisé capable d'analyser environ 1 500 produits par jour. Cerep s'est également équipée d'une plate-forme 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 constituée d'un ensemble de composés contenant des représentants de toutes les classes chimiques de la chimiothèque virtuelle. Ces composés d'une diversité optimisée ont été synthétisés grâce à la plate-forme robotique à haut débit. Il s'agit d'une chimiothèque exploratoire, c'est à dire destinée à être testée sur toute cible biologique pour laquelle on ne dispose pas d'informations qui permettraient une approche rationnelle. Son contenu est en constante amélioration, bénéficiant des progrès de BioPrint®, et en particulier des modèles prédictifs qui en découlent (voir ci-dessous). En 2003, Cerep s'est appliqué à optimiser la qualité de sa chimiothèque corporate. La taille en a été réduite à 80 000 composés, sélectionnés à l'aide de BioPrint® et de pureté supérieure à 70%.

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

Les chimiothèques non-exclusives

Cerep a utilisé son savoir-faire en modélisation moléculaire en chimie combinatoire pour concevoir et synthétiser des chimiothèques répondant aux besoins de la drug discovery. La pureté, fixée à un minimum de 80%, de chaque produit constituant ces chimiothèques a été contrôlée. Tous les composés répondent aux critères généralement acceptés pour les candidats-médicaments. Les chimiothèques non-exclusives sont synthétisées à plusieurs exemplaires, prêts à être commercialisés.

Odyssey II est une chimiothèque exploratoire de 18 000 composés choisis dans la chimiothèque corporate pour leur diversité.

Des chimiothèques focalisées sont également disponibles. Ainsi, une chimiothèque conçue pour les programmes de drug discovery autour des récepteurs couplés aux G-protéines (RCGP), cibles sur lesquelles agissent la majorité des médicaments actuellement commercialisés, a été synthétisée en 2003. Elle contient plus de 5 000 composés. Leur activité sur les RCGP a été vérifiée dans des tests de criblage. D'autres chimiothèques, visant d'autres classes de cibles telles que les kinases, ou des structures protéiques déterminées, telles que les beta-turns, seront conçues et commercialisées en 2004.

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 cen-

taines 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.

Cerep propose son savoir-faire aux groupes pharmaceutiques pour les aider à concevoir et à synthétiser de telles chimiothèques.

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 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 de programmes de recherche en propre de Cerep. Ils sont par ailleurs impliqués dans la collaboration avec Sanofi-Synthelabo portant sur plusieurs 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. 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 2003, les activités de criblage et de profilage ont bénéficié à plus de 300 clients.

Le criblage à haut débit

En 2003, Cerep a renforcé son équipe de scientifiques spécialisés dans le criblage à haut débit et spécifiquement dans le développement et la validation de nouveaux tests. Selon les besoins, la Société peut cribler jusqu'à 30 000 composés par jour. 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.

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.

La technologie d'ultraHTP est spécialement utilisée pour la génération rapide de bases de données pharmacologiques, aussi bien pour son propre compte que sous contrat pour l'industrie pharmaceutique.



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 470 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 2003, la Société a reçu et testé plus de 500 000 produits et généré plus de 6 000 000 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 2003, des études de profilage pharmaceutique *in vitro* ont été réalisées pour plus de 120 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 sept 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 cardio-

vasculaire. 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 présentant une centaine de modèles animaux dans des domaines thérapeutiques tels que les pathologies des systèmes nerveux, cardiovasculaire, rénal et gastro-intestinal, ainsi que l'inflammation et les maladies métaboliques.

3.5. 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 chi-



miothèques 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 (près de 2500 à la fin 2003).

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 2003, BioPrint® intégrait les informations de près de 2500 médicaments ou candidats-médicaments.

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 2003, tous les produits intégrés dans BioPrint® étaient testés dans 170 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. Applications de BioPrint®

Conception de chimiothèques intelligentes

La mise en évidence des corrélations entre les descriptions pharmacophoriques des médicaments et leur activité biologique permet d'utiliser BioPrint® pour concevoir des chimiothèques de plus petite taille contenant exclusivement des composés à forte probabilité de succès, qui auront été sélectionnés *in silico* pour leurs propriétés pharmaceutiques (bonne biodisponibilité, faibles effets secondaires, faible potentiel toxique, etc.). On pourra donc restreindre la synthèse et le criblage des composés.

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

Sélection de candidats-médicaments

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

Orientation des produits en développement

Les exemples de produits à fort potentiel commercial dont l'indication a changé en cours de développement ne manquent pas. L'histoire récente du Viagra (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, page 29). La Société considère cependant que son approche est unique en ce sens qu'elle traite à la fois les données chimiques, pharmacologiques, pharmaceutiques et cliniques. Un tel projet n'a pu être entrepris que grâce à la plateforme complète de Cerep qui comprend des logiciels de chimio-informatique, la capacité à générer et à analyser toutes les données *in vitro* de façon homogène et cohérente et selon des normes d'assurance qualité très strictes. Enfin, l'expérience de pharmacologues confirmés et la capacité à développer des modèles informatiques complexes sont indispensables à un tel projet. Cerep regroupe l'ensemble de ces compétences pour conserver une position concurrentielle forte dans le domaine de la pharmaco-informatique.

3.6. LE PORTEFEUILLE DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS DE CEREP

L'originalité de Cerep ne réside pas tant dans sa collection de technologies, mais plutôt dans sa manière innovante d'aborder et de réaliser les programmes de recherche, à travers l'utilisation d'expertises développées par la Société et particulièrement la détermination rapide du profil pharmaceutique et pharmacologique de tout produit d'intérêt et l'application à la drug discovery d'outils de chimio- et pharmaco-informatique performants et des informations générées par BioPrint®.

Cerep estime que sa plateforme technologique et l'information qu'elle en tire lui permettent d'accroître l'efficacité, le rendement, tout en diminuant le coût du processus de drug discovery, la Société pouvant identifier très rapidement les composés ayant la plus grande probabilité d'atteindre les phases cliniques. En accumulant des informations complètes, prédictives et pertinentes pour chacun des composés sur lesquels Cerep travaille, la Société peut synthétiser des collections chimiques de plus petite taille mais plus "intelligentes", cribler moins de produits mais mieux sélectionnés, optimiser le choix des pistes chimiques sur lesquelles travailler et des stratégies de chimie médicinale, améliorant en conséquence le taux de succès des projets.

Cette approche originale constitue un avantage compétitif significatif pour Cerep. Elle permet à la Société d'établir des partenariats stratégiques (voir 3.7.3. – Programmes de drug discovery, page 28), 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 cardiovasculaires 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 (plus de 300 clients en 2003) et par leur fidélité.

Chimie et chimio-informatique

La plateforme 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.

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.

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.

Cerep met en œuvre sa technologie d'ultraHTP dans ses programmes de partenariats stratégiques ainsi que dans certains contrats de service. Ainsi, en 2003, Lilly a confié à Cerep la génération de plusieurs millions de données, sur plusieurs dizaines de milliers de composés, dans le cadre de ses programmes de drug discovery dans le domaine des RCGP.

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 2003, Cerep a réalisé environ 2 500 études de pharmacologie *in vitro* pour environ 240 clients. Parmi ceux-ci, on compte la presque totalité des grands laboratoires pharmaceutiques dont Pfizer, Lilly, Aventis, 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 120 laboratoires pharmaceutiques au cours de l'année 2003.

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 leurs programmes 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.

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 2003, 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 2003, Cerep a vendu l'accès à certains sous-ensembles de données BioPrint® à quelques groupes pharmaceutiques dont Lilly, ou biotechnologiques.

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 collaborent 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 et Bristol-Myers Squibb. Les détails concernant ces projets sont confidentiels, mais les grandes lignes des deux accords majeurs 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, 2002 et 2003 (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, Cerep recevant des paiements de milestones lorsque les composés franchissent certaines étapes pré-déterminées et des redevances sur les produits commercialisés.

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, développé dans le domaine de l'inflammation, est entré en développement clinique à la fin de l'année 2003, entraînant le paiement du premier milestone. Le deuxième produit, actif dans le domaine de la coagulation, est actuellement en cours de développement pré-clinique chez BMS. 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 en 2002, en 2003 et en 2004, 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.

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 pré-cliniques ou au plus tard en phase I ou IIa des phases cliniques.

Pour développer ces programmes, la Société s'appuie :

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

Un programme est notamment en cours de développement avec un laboratoire académique et porte sur une cible active dans les domaines gastro-intestinal et cardiovasculaire ainsi que dans l'incontinence urinaire. Le premier brevet sur ce programme a été déposé en février 2001. En 2004, Cerep entend soit licencier le programme à une industrie pharmaceutique soit initier la première phase de développement clinique.



3.7.4. Les partenaires commerciaux de Cerep

La Société a conclu des accords commerciaux avec plus de 300 partenaires en 2003. Le premier partenaire commercial représente 14% du chiffre d'affaires de la Société en 2003. Les délais de règlement constatés sont en moyenne de 45 jours. (Voir D.1.1. – Evolution comparée du chiffre d'affaires, page 65).

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). Ces demandes ont été acceptées et les brevets correspondant délivrés en Australie (brevets AU746833 et AU751416), en Europe pour la première invention (brevet EP1029297) et à Taiwan pour la seconde (brevet NT-186247). Ces demandes ont par ailleurs fait l'objet de publications au Japon (demandes 2001-521943 et 2003-524144). Les procédures d'examen se poursuivent devant les différents offices de brevets. La demande relative à une nouvelle méthode de chimio-informatique (demandes EP1302866 et WO03/034277) a été abandonnée.

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.

Ces demandes ont été publiées en France (demandes FR2821356 et FR2843750) et ont également fait l'objet de publications dans le cadre de leur extension internationale (demandes WO02/068399 et WO04/018436). La première demande est entrée en phases nationales/régionales en Europe (demande EP1362041), aux Etats-Unis (demande US20040058933), et dans les pays suivants : Australie, Canada, Hongrie, Israël et Japon. Les procédures d'examen se poursuivent devant les différents offices de brevets.

Cerep a par ailleurs déposé, conjointement avec Bristol-Myers Squibb, plusieurs demandes de brevets.

Deux demandes ont été acceptées et les brevets correspondant délivrés aux Etats-Unis (brevets US6673825 et US6710064) et ont fait l'objet de publications en Europe (demandes EP1395529 et EP1339718) dans le cadre des phases régionales/nationales de demandes d'extension internationale (demandes WO02/0941186 et WO02/44181).

Deux autres demandes ont été déposées aux Etats-Unis, la première ayant été publiée (demande US20040009998), et ont fait l'objet de publications dans le cadre de demandes d'extension internationale (demande WO03/029245 et WO04/032861). Les procédures se poursuivent devant les différents offices de brevet.

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. Dans ce sens, Cerep a déposé plusieurs demandes de brevet en cours d'examen qui n'ont pas à ce jour été publiées.

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 Bio-Print®, Cerep Discovery® et Cerep®.

A ce jour, aucun dépôt similaire n'a été effectué en Europe.

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

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. Certaines sociétés proposent des services de profilage sur certaines classes de cibles seulement, telles que les kinases (Prokinase, Upstate...).

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. Récemment, quelques sociétés localisées dans des pays à faible coût de main d'œuvre, en Europe de l'Est, en Chine ou en Inde, proposent des services de synthèse à façon. Si ces sociétés pratiquent une politique de prix bas, elles ne disposent pas à notre connaissance des modèles prédictifs nécessaires à la conception de chimiothèques innovantes.

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 couvrait toutes les activités de Cerep. Cet accord a pris 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 m² de bureaux et de laboratoires dont la Société est locataire et qui abritent son siège social. Le bail expire en 2008.

Cerep est aussi locataire 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 m². Le bail de ces locaux expire en 2014, date à partir de laquelle Cerep sera entièrement propriétaire des locaux et du terrain.

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

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 un dialogue social de qualité, notamment par le biais du comité d'entreprise, visent à développer un sentiment d'appartenance à la même communauté d'intérêt.

Effectifs et répartition des effectifs

Au 31 décembre 2003, l'effectif de Cerep SA se composait de 310 salariés majoritairement féminin (60% de femmes et 40% d'hommes).

L'effectif total du Groupe est de 343 salariés au 31 décembre 2003, la filiale américaine (Cerep, Inc.) employant 32 personnes et Cerep Japan Corp. 1 salarié.

L'effectif moyen 2003 du Groupe est de 342 salariés.

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



Les employés de la Société constituent une main-d'œuvre particulièrement qualifiée, composée très majoritairement de cadres et de techniciens (86%). Plus précisément, cet effectif est composé pour 30% de cadres (93 cadres), 56% de techniciens et agents de maîtrise (174 personnes) et de 14% d'employés (43 employés).

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

Globalement, les effectifs de Cerep SA ont augmenté de 4,4% par rapport au 31 décembre 2002 (297 personnes).

Au cours des cinq derniers exercices, la croissance des effectifs de Cerep SA a été de 177% passant de 112 salariés à fin décembre 1998 à 310 salariés à fin décembre 2003.

Travail précaire

Le taux du travail précaire a sensiblement augmenté en fin d'année. 30 salariés étaient en contrats à durée déterminée (CDD) au 31 décembre 2003 soit 9,6% des effectifs. Ce taux a rapidement baissé pour s'établir à 7% des effectifs en mars 2004. Le recours au travail intérimaire est resté quant à lui très limité puisque qu'il ne représente que 0,9% du volume d'heures de travail de l'entreprise.

Cette augmentation du travail temporaire est majoritairement justifiée par la nécessité de répondre à des fluctuations d'activités traditionnellement fortes en fin d'année, et au souci de mobiliser des ressources substantielles sur des projets commerciaux et des projets de réorganisation et de modernisation phares, mais par nature temporaires. Elle a également pour cause la nécessité de suppléer certaines absences de collaborateurs (absences de longue durée particulièrement dans le cadre de congés maternité ou parentaux).

Elle ne remet pas en cause, bien au contraire, la recherche du juste équilibre entre une déontologie sociale forte (contribuer à lutter contre la précarité) et une gestion économique et financière avisée.

Deux salariés ont bénéficié d'un contrat d'apprentissage en 2003.

Recrutements

Au cours de l'exercice, le nombre de recrutements réalisé par Cerep SA s'est élevé à 52.

La Société ne rencontre pas de difficultés particulières pour recruter son personnel sauf dans quelques cas isolés concernant du personnel très spécialisé dans certains domaines scientifiques notamment.

Licenciements

Deux licenciements ont été effectués en 2003.

Heures supplémentaires

Bien qu'en augmentation par rapport à l'exercice 2002, l'usage des heures supplémentaires reste limité. Il représente, en 2003, 1,3% du volume annuel d'heures travaillées des seuls collaborateurs astreints à un suivi du temps de travail (ce pourcentage serait donc sensiblement inférieur si le volume horaire de travail de l'ensemble des collaborateurs était pris comme référent).

Un aménagement réfléchi du temps de travail (horaires variables et accord collectif d'annualisation du temps de travail) et le souci constant et partagé d'optimiser les ressources de l'entreprise et de les adapter au mieux à la demande commerciale permettent cet usage modéré des heures supplémentaires.

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 1er février 2000) a été signé dès juin 1999 et devenu 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 de 35 heures pour les non cadres et pour les cadres techniques. Les autres 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 11 dont 9 femmes, ce qui représente 3,55% des effectifs.

Cerep n'a diffusé aucune offre d'emploi à temps partiel en 2003.

Absentéisme

L'absentéisme peut être jugé modéré au regard de sa justification, puisqu'il représente 4,7% des jours théoriquement travaillés dont près de la moitié sont dus aux seuls congés maternité (les congés maternités représentent à eux seuls 2,1% des jours théoriquement travaillés).

La Société considère que ce taux modéré d'absentéisme est le résultat d'une culture d'entreprise forte et témoinne de la qualité des relations sociales.

Rémunérations et évolution

Les rémunérations

La rémunération mensuelle moyenne des salariés de Cerep SA est de 2 309 euros. Celle des cadres est de 3 658 euros, celle des techniciens est de 1 842 euros, celle des employés est de 1 439 euros.

Les augmentations annuelles effectuées début 2003 ont été relativement fortes, puisqu'elles ont représenté environ 3,8% de la masse salariale brute de référence.

Outre une révision annuelle et individualisée des rémunérations, et le versement de primes individuelles 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 3 467 euros pour les femmes et 3 766 euros pour les hommes, celle des techniciens est de 1 857 euros pour les femmes et 1 813 euros pour les hommes), celle des employés est de 1 450 euros pour les femmes et 1 379 euros pour les hommes.

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

Il existe 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 six 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 et délégués du personnel

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. Il se réunit 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 2003, le budget consacré au développement de la formation professionnelle continue (au sens de l'article L 951-1 et suivants du Code du travail) représente 1,88% de la masse salariale. Ce budget de formation représente plus de 3,1% de la masse salariale brute en 2003 si l'on inclut les sommes consacrées aux séminaires ou autres congrès (notamment scientifiques), celles consacrées aux formations dispensées en interne, à la formation en alternance et aux congés individuels de formation.

La sécurité est au cœur des préoccupations de l'entreprise. La formation sur ce thème a représenté en 2003 26,5% des dépenses de formation professionnelle. Les autres formations ont essentiellement été des formations scientifiques et techniques, liées à la qualité ou dédiées à l'apprentissage de langues étrangères, etc.

Travailleurs handicapés

L'entreprise n'a pas été en mesure de remplir ses obligations au-delà de 30 %, et ce en dépit de réels efforts puisque Cerep a transmis la grande majorité de ses offres d'emploi à des organismes spécialisés dans le placement professionnel des travailleurs handicapés. L'explication de ces difficultés à embaucher cette catégorie de travailleurs est peut être liée à la nature même des postes à pourvoir, au contexte local de l'emploi et/ou à une certaine inadéquation entre les besoins des entreprises et les structures d'insertion professionnelle spécialisées.

Œuvres sociales

La subvention directe de l'entreprise aux œuvres sociales du comité d'entreprise est de 0,6% de la masse sala-



riale 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 environ 4,4% de la masse salariale brute. Ce montant tient compte, notamment, de la prise en charge 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 domestiques (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 des années 2002 et 2003 contribuant fortement à maîtriser l'augmentation des consommations d'eau malgré l'intensification de l'activité. Cet effort sera poursuivi dans les années à venir notamment en intégrant ces aspects dès la conception des installations nouvelles.

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 CO₂ 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, les réseaux de vide étant quant à eux équipés de pièges, pour limiter les rejets dans l'atmosphère.

Des règles de tri sélectif des déchets liquides ont été mises en place pour minimiser les rejets polluants dans les réseaux communautaires. Nous prévoyons d'améliorer encore l'efficacité de ces mesures par des actions de formation. Une convention de rejet est 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.

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 personnels qualifiés et officiellement compétents.

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.

Cette volonté de maîtriser notre impact s'est traduite en 2003 par l'aboutissement d'un programme d'action dans le domaine du bruit, ceci dans une logique de respect du voisinage et des limites réglementaires.

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 entreprise 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. Convaincu de l'efficacité d'une approche globale (qualité et HSE), Cerep a initié début 2003 la mise en place de son 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. En 2004, la formalisation des pratiques et le déploiement du système seront poursuivis et accélérés.

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 impliquent 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 reflète l'engagement de Cerep à respecter scrupuleusement ces exigences.

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

Les autorités de tutelle (DGSNR¹ 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.

Dépenses engagées

La prévention est une démarche prioritaire de Cerep. Elle revêt plusieurs formes et plus particulièrement la gestion des déchets, la surveillance des sites, la formation du personnel. Par ailleurs, le paysagement des sites est intégré dans notre démarche environnementale : cet aspect prend une dimension particulièrement remarquable sur le site de Celle l'Évescault.

En 2003, les dépenses engagées dans ces domaines se sont élevées à environ 755 836 euros (partie fonctionnement) et à 19 537 euros (partie investissements).

La démarche de prévention est complétée par des moyens de protection permettant de réduire les conséquences d'accidents éventuels. Cette année a notamment été marquée par la création d'un laboratoire d'hydrogénation moderne mais aussi d'outils de stockages spécifiquement étudiés pour les produits dangereux nécessaires aux activités de Cerep.

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 de Cerep en France.

La mise en place d'indicateurs de performance sera poursuivie en 2004 afin d'affiner la connaissance et le suivi de la performance HSE de Cerep. Initiée en 2003, la rédaction des plans d'urgence sera accompagnée de formations destinées à améliorer encore l'opérationnalité des différents acteurs.

Cerep maintient dans ses objectifs prioritaires la minimisation des risques qui pourraient porter atteinte à l'homme, à l'environnement et à l'activité de façon générale. L'implication des services opérationnels sera renforcée, afin que cet objectif à la fois large et ambitieux puisse donner lieu à des réalisations concrètes et adaptées aux spécificités de nos métiers.

Provisions et garanties

Néant

Indemnités versées

Depuis sa création, Cerep n'a jamais été amenée à verser une indemnité en exécution d'une décision judiciaire en matière d'environnement.

Filiales étrangères

Au sein de ses filiales américaine et japonaise (Cerep Inc., Cerep Japan Corp.), 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 et en phase 1 des essais cliniques. 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 de développement. Il n'est cependant pas possible de garantir la capacité de la Société à dégager des profits de la commercialisation de BioPrint®,

¹ DGSNR : Direction Générale de la Sécurité Nucléaire et de la Radioprotection



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 pour partie 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 cependant 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 telles que définies par ces accords. 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

Considérant la diversification de la plate-forme robotique de Cerep et le nombre de fournisseurs des outils robotiques utilisés ou qui pourraient leur être substitués, la Société estime ne pas être dépendante d'un ou plusieurs 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. D'autre part, la Société a recruté des ingénieurs roboticiens pour limiter la sous-traitance de la maintenance des robots qu'elle utilise. En outre, Cerep a entrepris en 2003 un programme ambitieux de production d'une part significative de ses réactifs biologiques utilisés en pharmacologie *in vitro*, limitant ainsi de manière importante les coûts de production et la dépendance vis à vis des fournisseurs (peu nombreux) de ces matériels.

3.13.5. Concurrence et évolution technologique

Les sociétés des domaines pharmaceutique et biotechnologique, les instituts universitaires, les agences gouvernementales et les autres organisations de recherche conduisent des recherches dans divers domaines qui correspondent à des parties de la plate-forme technologique de la Société, indépendamment ou en collaboration avec d'autres. Il n'est pas possible de garantir que les sociétés et autres organismes qui se trouvent actuellement en concurrence avec Cerep dans des domaines spécifiques ne fusionneront pas ou ne concluront pas de joint-ventures ou d'autres types d'alliance entre elles, et qu'elles ne deviendront pas en conséquence des concurrents à activités multiples intégrées, ni que les partenaires de la Société ne créeront pas leur propre plate-forme intégrée de découverte de médicaments.

Le processus utilisé par Cerep peut être par ailleurs rendu obsolète ou non rentable du fait d'avancées technologiques ou d'approches entièrement différentes développées par un ou plusieurs des concurrents de la Société.

3.13.6. Incertitude liée à la profitabilité future

La capacité de Cerep à parvenir à court terme à maintenir ses profits, pour un même niveau d'investissement, dépend d'une part de la conclusion de nouveaux accords de collaboration stratégique avec des entreprises des domaines pharmaceutique, agro-pharmaceutique et biotechnologique, et d'autre part à conserver et à développer les partenariats commerciaux et les accords de collaboration déjà existants. La capacité de la Société à réussir dépend aussi de l'acceptation par de nouveaux partenaires de sa plate-forme de drug discovery en tant qu'instrument efficace pour la découverte de nouveaux médicaments. Un échec de Cerep à pouvoir faire évoluer ses relations contractuelles avec un nombre croissant de ses partenaires commerciaux actuels, à pouvoir conclure des accords de collaboration, à pouvoir conduire avec succès plusieurs partenariats commerciaux, existants et futurs, et à pouvoir maintenir la confidentialité entre ces partenariats pourrait conduire à des pertes financières et/ou à des litiges pouvant résulter, entre autres, en une réduction significative des ressources d'encadrement, en des procédures judiciaires impliquant des pertes 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 exposé 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 à 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 59, 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 yen japonais. Avec l'acquisition d'Hesperion en janvier 2004, le franc suisse est la seconde devise pour laquelle le Groupe a une exposition significative au risque de change.

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.

Le yen japonais est la monnaie de fonctionnement de Cerep Japan Corporation. Le poids relatif de cette filiale commerciale étant faible, l'impact de la conversion des comptes de cette filiale dans les comptes consolidés du Groupe n'est pas significatif.

Enfin, une partie du chiffre d'affaires et des charges de Cerep SA est réalisée en dollar US et en yen japonais. Les éléments correspondant 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, du franc suisse et du yen par rapport à l'euro concernant les postes d'actifs et de passif du bilan exprimés dans ces devises, pour les produits et les charges du compte



de résultat libellés en dollar US, en franc suisse et en yen japonais, ainsi qu'au travers des flux de trésorerie afférents.

Le Groupe a mis en place en 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. Celle-ci vise 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 depuis 2003 les transactions en yen japonais, pour lesquelles le Groupe a la capacité de mettre en place des instruments de couverture à la réalisation des opérations commerciales. Concernant le franc suisse, le Groupe n'a pas mis en place de stratégie visant à couvrir ses créances ou sa facturation dans cette devise mais a la capacité de mettre en place des instruments de couverture à la réalisation d'opérations spécifiques.

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.

À l'occasion de la mise en place de la stratégie de couverture en 2002, la direction générale du Groupe a externalisé 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.

Au cours de l'exercice 2003, le Groupe a constaté dans son résultat financier consolidé un gain de change de 1 277 K€, comparé à une perte de change de 758 K€ en 2002. Ces éléments traduisent l'effet de la stratégie de couverture initiée au cours de l'exercice 2002 et opérationnelle sur l'ensemble de l'exercice 2003. Leurs principaux éléments relatifs au change du résultat financier sont :

K€	2003	2002
Gains/Pertes réalisés sur comptes bancaires (principalement USD)	-94	-477
Pertes nettes de change réalisées sur créances/dettes	-377	-80
Gains/Pertes nets latents sur créances/dettes	-273	-295
Gains réalisés sur options de change et vente de devises	1 820	
Gains latents des instruments adossés à des actifs en USD	201	94
Sous-total change	1 277	-758

Le tableau suivant présente les positions transactionnelles nettes de change sur la base des comptes consolidés au 31 décembre 2003 exposés 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 2003 ont été considérés efficaces et sont pris en compte symétriquement aux éléments d'actifs couverts. Les instruments de couverture portant sur les opérations non encore réalisées de la facturation 2004 constituent un engagement hors bilan.

Position nette globale en devises

K€	USD	JPY	Autres
Actifs	6 140	170	5
Passifs	-3 111	-81	
Position nette avant gestion	3 029	89	5
Positions hors bilan			
Valeur de marché des couvertures de change	1 210		
Position nette après gestion	4 239	89	5

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 2003, 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 56 K€, ainsi qu'une réduction des produits de placements de 155 K€. Une hausse instantanée inverse aurait produit les mêmes résultats en sens opposé. Ces éléments ne sauraient présager de l'évolution des produits de placements du Groupe ; en effet, au premier trimestre 2004 l'acquisition en numéraire d'Hes-

perion et la trésorerie apportée par cet ensemble ont significativement modifié le volume et la configuration des placements du Groupe.

Au 31 décembre 2003, 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. En 2004, le Groupe définira les besoins et le mode de fonctionnement appropriés à Hesperion.

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 2003, le chiffre d'affaires consolidé réalisé avec les plus importants partenaires commerciaux du Groupe se décompose comme suit :

Trois plus importants partenaires commerciaux	36%
Cinq plus importants partenaires commerciaux	45%
Dix plus importants partenaires commerciaux	56%

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 atténués par la taille et la solvabilité financière des grands groupes de l'industrie pharmaceutiques qui constituent les principaux partenaires de Cerep. 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 2003 et depuis le premier janvier 2004 plusieurs défaillances. L'irrécouvrabilité reste cependant limitée au regard de la base de clientèle de Cerep d'environ 300 partenaires en 2003, 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. 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 2003, 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 2003 :

Valeur comptable des titres au 31 décembre 2003, nette de provision	175 K€
Cours de clôture au 31/12/2003 - cours de l'action à 8,20 €	-6 K€
Variation de 10% - cours de l'action à 9,02 €	5 K€
Variation de 50% - cours de l'action à 12,30 €	50 K€
Variation de 100% - cours de l'action à 16,40 €	107 K€

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

Cerep est en position de dépendance vis à vis des membres principaux de son équipe scientifique et de direction. La perte de l'un ou plus des membres de l'équipe scientifique et de direction de la Société serait susceptible d'entraîner des effets négatifs significatifs sur les activités, la situation financière et le résultat d'exploitation de Cerep. La Société est à l'heure actuelle désireuse d'engager du personnel qualifié supplémentaire dans les domaines scientifique, de l'ingénierie de conception, de la pharmaco-informatique et de l'encadrement, afin qu'il se livre à des activités de recherche et développement tant en 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, DLT et/ou SDLT) 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 maximal de 12 899 K€ (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 K€.

- . Cerep a souscrit un contrat de responsabilité civile des "détenteurs et utilisateurs de sources de rayonnements ionisants" pour un montant de garantie de 3 049 K€.
- . enfin, Cerep a souscrit un contrat "responsabilité civile personnelle des dirigeants et mandataires sociaux" pour un montant de garantie de 6 098 K€.

Dommmages 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 : 14 078 K€/14 528 K€), aux catastrophes naturelles (montants de garantie variable selon la nature du dommage), au vol (montants de garantie : 34 K€/256 K€), ainsi qu'aux pertes d'exploitation consécutives (montants de garantie : 8 740 K€/14 006 K€). Par ailleurs, Cerep a souscrit une police d'assurance spécifique "bris de machines" couvrant les dommages matériels (montants de garantie : 15 670 K€) et les pertes d'exploitation consécutives (montants de garantie : 22 441 K€). Ce contrat couvre également les frais de reconstitution des supports et fichiers informatiques (montants de garantie : 100 K€). Enfin, Cerep a souscrit une police d'assurance couvrant le transport des marchandises achetées ou vendues (montants de garantie : 152 K€).

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.

La Société a également souscrit et est désignée bénéficiaire d'une assurance décès/invalidité totale de son Président-directeur général (montant de la garantie 915 K€).

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 milliers de dollars US.

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.

3.13.14. Risques technologiques

L'activité de Cerep ne génère pas de risques technologiques nécessitant une mention dans le présent document de référence.

3.13.15. Information sur les clauses dites de "défaut" ou "covenants" bancaires

(Voir E.2. – Engagements donnés, annexe aux comptes consolidés, page 70)

3.14. ÉVOLUTION RÉCENTE

Le 15 janvier 2004, Cerep a annoncé l'acquisition de Hesperion, société spécialisée dans le développement clinique qui emploie 130 professionnels en Suisse (siège), aux Pays-Bas et en Israël. Hesperion a réalisé un chiffre d'affaires d'environ 11,4 millions d'euros en 2003. En données pro forma – retraité des effets de la vente de la filiale Hesperion US le 1er janvier 2003 et de son immeuble d'exploitation en septembre 2003 – Hesperion a réalisé durant cet exercice un résultat d'exploitation de 0,15 million d'euros et un résultat net de 0,06 million d'euros.

La transaction a été finalisée le 9 février 2004 par le versement d'environ 10,2 millions d'euros en échange de la totalité des actions de Hesperion. Hesperion intègrera le périmètre de consolidation de Cerep pour l'exercice 2004 avec des capitaux propres d'environ 2,3 millions d'euros, dégageant ainsi un écart d'acquisition ("goodwill") d'environ 8,6 millions d'euros.



Le 12 février 2004, Cerep a annoncé le renouvellement de l'accord de collaboration scientifique majeur signé en décembre 2002 avec Eli Lilly & Cie et portant sur un large programme de profil associé à BioPrint®. Ce contrat a été reconduit et étendu pour l'exercice 2004.

Plus récemment, la Société a annoncé le renouvellement de la collaboration stratégique conclue en décembre 1997 avec Sanofi-Synthélabo.

3.15. PERSPECTIVES D'AVENIR

Sur la base d'un environnement économique inchangé et malgré la dégradation du taux de change euro/dollar en 2004 par rapport au taux moyen constaté en 2003, Cerep envisage pour 2004 une croissance globale du chiffre d'affaires proforma (incluant Hesperion) de 10 à 15%.

Les gains de productivité et les résultats des travaux soutenus de l'année 2003, perceptibles dès le quatrième trimestre 2003, permettent à Cerep d'anticiper un résultat d'exploitation positif en 2004 tout en maintenant un niveau de recherche et développement élevé.

3.16. CHIFFRE D'AFFAIRES ET RÉSULTAT D'EXPLOITATION DU PREMIER TRIMESTRE 2004 (VÉRIFIÉ - NON AUDITÉ)

Le chiffre d'affaires consolidé de Cerep au premier trimestre 2004 a atteint 11,58 millions d'euros contre 7,88 millions d'euros au premier trimestre 2003, soit une augmentation de 46,8% et contre 10,62 millions d'euros pro forma en intégrant Hesperion¹, soit une augmentation de 9,0%.

Considérant des taux de change dollar/euro et franc suisse/euro identiques à ceux du premier trimestre 2003, la progression du chiffre d'affaires sur la période aurait été de 58,5% (17,7% pro forma).

Dans le cadre de la nouvelle configuration de ses activités (intégrant Hesperion) et de ses obligations en matière d'information sectorielle, Cerep a décidé d'adopter une présentation de ses comptes selon deux secteurs, à savoir les activités de collaborations et services en drug discovery et les activités de services cliniques.

Au 31 mars 2004, les activités de collaborations et services en drug discovery ont généré un chiffre d'affaires de 8,43 millions d'euros, en augmentation de 6,9% par rapport aux 7,88 millions d'euros enregistrés au cours de la même période en 2003. A dollar constant, l'augmentation du chiffre d'affaires de ces activités aurait été de 15,9%.

Le chiffre d'affaires des activités de services cliniques s'élève à 3,14 millions d'euros au premier trimestre 2004 contre 2,73 millions d'euros pro forma au premier trimestre 2003, soit une augmentation de 15,0% (+23,0% à franc suisse constant).

Le résultat d'exploitation consolidé du premier trimestre 2004 est un bénéfice de 0,12 million d'euros, contre une perte de 0,75 million d'euros au cours de la même période en 2003.

La position de trésorerie du Groupe (intégrant Hesperion – hors actions propres et trésorerie afférente) s'élève à 17,53 millions d'euros au 31 mars 2004 contre 20,52 millions d'euros au 31 décembre 2003. La trésorerie à la fin du premier trimestre 2004 rend compte de l'acquisition en numéraire de Hesperion pour un montant d'environ 10,2 millions d'euros.

¹ Filiale suisse dont Cerep a fait l'acquisition en début d'exercice 2004.



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 un partenaire stratégique de l'industrie pharmaceutique dans le domaine de la découverte de médicaments. 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 de service 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, et le 18 février 2003, la signature d'un accord scientifique majeur avec Eli Lilly & Cie. Aux termes de cet accord, la Société et Eli Lilly ont entrepris 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. Eli Lilly ayant accès à certaines données de BioPrint[®].

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 2003 plus de 300 partenaires commerciaux parmi lesquels Aventis, BMS, Johnson&Johnson, Pfizer, Roche, Sanofi-Synthelabo, Sepracor, Solvay.

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 vise à optimiser l'utilisation de ses ressources pour la mise en œuvre de ses programmes de recherche, menés en collaboration ou en propre, en vue de l'identification de candidats-médicaments destinés à être licenciés à l'industrie pharmaceutique.

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-Synthélabo (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 puis pour l'année 2004, 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) a été réalisée fin 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. Le 16 septembre 2003, Cerep a confirmé l'enregistrement d'une IND (Investigational New Drug – demande d'autorisation de procéder au démarrage des essais cliniques) auprès de la FDA américaine (US Food and Drug Administration) pour un nouvel antagoniste du récepteur LFA-1 obtenu au cours de sa collaboration avec BMS. L'enregistrement de l'IND a entraîné le versement par BMS du premier paiement d'étape prévu par l'accord en septembre 2003.

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-HT4, 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 2003 et 31 décembre 2002

Chiffre d'affaires

Evolution comparée du chiffre d'affaires (K€)	31.12.02	31.12.03	Variations	
			Valeurs	%
Services	25 442	29 522	4 080	16,0%
Recherche	9 061	4 599	-4 462	-49,2%
Total	34 503	34 121	-382	-1,1%
dont contributions nettes après éliminations intercompagnies				
Cerep SA	32 538	32 004	-534	-1,6%
Cerep, Inc.	1 965	2 117	152	7,7%

Le chiffre d'affaires consolidé 2003 s'est élevé à 34,12 millions d'euros, relativement stable par rapport au chiffre d'affaires 2002 de 34,50 millions d'euros. A cours de change constants (Cerep facturant plus de la moitié de son chiffre d'affaires en dollars US), la croissance aurait été de 9,3%.

Les activités de services ont généré en 2003 un chiffre d'affaires de 29,52 millions d'euros, soit une croissance de 16,0% par rapport aux 25,44 millions d'euros enregistrés en 2002. Elle aurait été de 28,8% à cours de change constants. L'augmentation est particulièrement sensible dans les activités de profil pharmacologique.

Le chiffre d'affaires provenant des collaborations stratégiques a représenté 4,60 millions d'euros contre 9,06 millions d'euros en 2002 soit une diminution de 49,2%. Cette baisse traduit l'arrêt en octobre 2002 des paiements liés aux travaux de recherche menés par Cerep et correspondant à la première phase du contrat de collaboration stratégique avec Bristol Myers-Squibb. Le premier des paiements d'étape (milestones) prévu par cet accord de collaboration a été perçu par Cerep au troisième trimestre 2003.



Chiffre d'affaires par zone géographique

K€	31.12.02		31.12.03		Variations	
	Valeurs	%	Valeurs	%	Valeurs	%
Europe	15 551	45,1%	16 137	47,3%	586	3,8%
<i>dont France</i>	7 590	22,0%	7 114	20,8%	-476	-6,3%
Amérique du Nord	16 409	47,6%	15 431	45,2%	-978	-6,0%
Asie	2 542	7,4%	2 532	7,4%	-10	-0,4%
Autres	1	0,0%	21	0,1%	20	2000,0%
Total	34 503	100,0%	34 121	100,0%	-382	-1,1%

Charges d'exploitation

Les charges d'exploitation se sont élevées à 36,40 millions d'euros en 2003 contre 32,10 millions d'euros en 2002, soit une croissance de 13,4%, provenant essentiellement des consommations (+31,5% à 8,95 millions d'euros), des charges de personnel (+7,4% à 16,80 millions d'euros) et des "Autres achats et charges externes" (+14,3% à 7,07 millions d'euros). L'évolution des charges salariales reflète l'augmentation du nombre de salariés, de 330 à la fin 2002 à 343 à la fin de l'exercice 2003, destinée à faire face dans de bonnes conditions à la croissance des activités de services et de R&D.

On observe une baisse sensible des consommations au 4ème trimestre 2003. Elles représentent 23,5% du chiffre d'affaires de cette période contre 27,5% pour les 9 premiers mois de l'année. L'effort fourni en 2003 pour réduire les consommations par la réorganisation de certaines activités et l'utilisation de nouvelles techniques sera maintenu en 2004.

Résultat d'exploitation

Le résultat d'exploitation est une perte de 0,99 million d'euros contre un bénéfice de 3,57 millions d'euros en 2002. Le résultat d'exploitation 2002 rendait compte d'un paiement non récurrent de Pfizer effectué en décembre 2002 dans le cadre de l'accord de souscription à BioPrint®. Par ailleurs, Cerep réalise plus de la moitié de son chiffre d'affaires en dollar US. La baisse de ce dernier affecte significativement son résultat d'exploitation.

Le bénéfice d'exploitation du quatrième trimestre 2003 (1,50 million d'euros) a néanmoins compensé partiellement la perte opérationnelle des neuf premiers mois de l'exercice.

Autres résultats

Le résultat financier de l'exercice écoulé est un bénéfice de 1,37 million d'euros contre une perte de 0,37 million d'euros en 2002. Le bénéfice constaté en 2003 reflète un gain de change net de 1,28 million d'euros et des produits des placements de trésorerie de 0,58 million d'euros. Les intérêts sur emprunts au cours de l'exercice ont représenté 0,49 million d'euros.

Les gains de change sont le résultat de la stratégie de couverture visant à réduire l'exposition du Groupe aux risques de fluctuation du dollar US contre l'euro.

Le résultat exceptionnel représente une perte de 0,02 million d'euros en 2003 contre une perte de 0,01 million en 2002, Le Groupe n'ayant enregistré aucun élément significatif autre que des sorties d'immobilisations de matériel.

Les frais de R&D du Groupe ont augmenté en 2003 et ont atteint 11,79 millions contre 10,90 millions d'euros en 2002. Le crédit d'impôt recherche s'est élevé en 2003 à 0,14 million d'euros contre 0,03 million d'euros en 2002. Le crédit d'impôt recherche peut venir en compensation de l'impôt dû ou être remboursé à l'issue d'une période de quatre ans après sa constatation. A ce titre, Cerep a obtenu en 2003 le remboursement de 0,89 million d'euros.

Résultat net

Le résultat net de Cerep en 2003, après intégration du crédit d'impôt recherche, est un bénéfice de 0,46 million d'euros contre un bénéfice de 3,20 millions d'euros en 2002.

Exercices clos les 31 décembre 2002 et 31 décembre 2001

Chiffre d'affaires

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 service ont généré un revenu de 25,44 millions d'euros soit une croissance de 25,6% par rapport aux 20,26 millions d'euros enregistré en 2001. Cette augmentation se retrouve dans toutes les activités de Cerep.

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 matiè-

res 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 millions 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.

4.1.2.2. Commentaires sur les résultats sociaux

Exercices clos les 31 décembre 2003 et 31 décembre 2002

Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires 2003 s'est élevé à 32,83 millions d'euros en augmentation de 0,12% par rapport au chiffre d'affaires 2002 de 32,78 millions d'euros. Le chiffre d'affaires provenant des collaborations stratégiques est passé de 9,06 millions d'euros en 2002 à 4,60 millions d'euros en 2003 soit une diminution de 49,23%, traduisant les effets inverses de la fin de la phase du financement de la recherche de collaboration avec 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 27,61 millions d'euros soit une croissance de 17% par rapport aux 23,60 millions d'euros enregistré en 2002.

Cette augmentation du chiffre d'affaires est particulièrement élevée dans les tests de pharmacologie pré-clinique.

Charges d'exploitation

Les charges d'exploitation se sont élevées à 35,46 millions d'euros en 2003 contre 29,86 millions d'euros en 2002 soit une croissance de 18,75% provenant essentiellement des consommations et des "autres achats et charges externes".

Les consommations de matières premières se sont élevées à 8,55 millions d'euros soit une augmentation de 30,44% par rapport à 2002. Elles représentent 26,04% du chiffre d'affaires en 2003 contre 19,98% en 2002.



La mise en place par Cerep d'une politique rigoureuse de gains de productivité a permis, dès le quatrième trimestre 2003, de réduire le pourcentage représenté par les consommations.

Les "autres achats et charges externes" ont connu en 2003 une croissance de 31,21% à 11,10 millions d'euros en raison de l'accroissement des prestations facturées par les filiales Cerep, Inc. et Cerep Japan Corp. ainsi que de la fin des conditions particulières de mise à disposition de locaux à Rueil-Malmaison par UPSA, filiale de Bristol-Myers Squibb.

Les charges salariales ont augmenté de 8,90% et se sont élevées à 13,70 millions d'euros en 2003 contre 12,58 millions d'euros en 2002. Elles reflètent l'augmentation du nombre de salariés, de 297 à la fin 2002 à 310 à la fin de l'exercice 2003, destinée à faire face dans de bonnes conditions à la croissance de l'activité et aux efforts soutenus en R&D.

Résultat d'exploitation

Le résultat d'exploitation est une perte de 1,38 million d'euros en 2003 contre un bénéfice de 4,09 millions d'euros en 2002.

Autres résultats

Le résultat financier de l'exercice écoulé est un bénéfice de 1,69 million d'euros contre un bénéfice de 0,08 million d'euros en 2002. Ce résultat est constitué principalement de gains nets de change pour 1,16 million d'euros, de produits de placement de trésorerie pour 0,59 million d'euros et d'intérêts sur emprunts pour 0,15 million d'euros.

Le résultat exceptionnel représente une perte de 0,018 million d'euros en 2003 contre une perte de 0,016 million d'euros en 2002, la Société n'ayant enregistré aucun élément significatif autre que des sorties d'immobilisations de matériel amorti.

Le crédit d'impôt recherche s'est élevé en 2003 à 0,14 million d'euros contre 0,03 million d'euros en 2002. 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 SA a obtenu en 2003 le remboursement de 0,89 million d'euros.

Résultat net

Le résultat net de Cerep en 2003 est un bénéfice de 0,40 million d'euros contre un bénéfice de 4,17 millions d'euros en 2002.

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 enregistré 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. 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 2002 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'euros 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'aug-

mentation 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 millions 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 millions 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.

4.1.3. Affectation de résultat

Il est proposé aux actionnaires de Cerep SA d'affecter le bénéfice de l'exercice 2003, soit 404 988 euros, au poste "report à nouveau".

4.1.4. Trésorerie et ressources en capitaux

Du Groupe

Au 31 décembre 2003, la trésorerie du Groupe (y compris les placements de valeurs mobilières) s'élève à 20,52 millions d'euros contre 20,51 millions d'euros au 31 décembre 2002. Cette trésorerie a été impactée en février 2004 par le paiement en numéraire des actions de la société Hesperion à hauteur de 10,2 millions d'euros. Au 31 décembre 2003, Hesperion bénéficiait d'une trésorerie nette positive de plus de 2,7 millions d'euros qui s'est améliorée depuis le début de l'exercice et qui viendra s'ajouter à la trésorerie nette positive de Cerep.

Le fonds de roulement s'établit à 28,08 millions d'euros contre 28,79 millions d'euros un an plus tôt.

A la fin de l'exercice 2003, les emprunts et dettes auprès des établissements de crédit totalisent 10,03 millions d'euros dont 3,57 millions d'euros représentent le contrat de crédit-bail relatif à l'aménagement des nouveaux locaux du site de Poitiers.

De plus, 0,88 million d'euros sont dûs à l'ANVAR (Agence nationale de valorisation de la recherche) et au ministère de l'industrie et de la recherche au titre d'aides remboursables.

De la Société

Au 31 décembre 2003, la trésorerie de la Société (y compris les placements de valeurs mobilières) s'élève à 20,40 millions d'euros contre 20,16 millions d'euros au 31 décembre 2002. Le fonds de roulement s'établit à 28,11 millions d'euros au 31 décembre 2003 contre 28,46 millions d'euros un an plus tôt.

Au 31 décembre 2003 les emprunts et dettes auprès des établissements de crédit totalisent 2,96 millions d'euros. De plus, 0,77 million d'euros est dû à l'ANVAR (Agence nationale de valorisation de la recherche) et 0,11 million d'euros est dû au Ministère de l'industrie et de la recherche concernant le programme de recherche "Réseau Genhomme".

4.1.5. Impact des fluctuations monétaires

Plus de la moitié du chiffre d'affaires de Cerep est facturé en devises, principalement en dollar US. Une part significative, bien que plus limitée, des charges de Cerep est également exprimée en dollar US.

Le Groupe a donc 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 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.

Au 31 décembre 2003, 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 était la suivante :

Stratégie de couverture	Montant en millions d'euros
Facturation 2003	Ventes à terme en dollar US 3 767
Facturation 2004	Ventes à terme en dollar US 6 408
	Achats call euro/put en dollar US 3 584
	Ventes put euro/call en dollar US 6 375

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



4.1.6. Risques de Marché

Voir 3.13.7 – Risques de marché (change, taux, actions, contrepartie), page 36.

4.1.7. Normes comptables internationales (normes IFRS)

4.1.7.1 Mise en œuvre des normes IFRS

En application du règlement européen n° 1606/2002 et conformément à la norme IFRS 1, "Adoption des normes IFRS en tant que référentiel comptable", Cerep établira ses comptes consolidés au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2005 selon les normes comptables internationales (IFRS) en vigueur au 31 décembre 2005 avec des comptes comparatifs au titre de l'exercice 2004 selon les mêmes normes.

Afin d'établir ces comptes comparatifs, Cerep prépare un bilan d'ouverture au 1er janvier 2004, point de départ fixé pour appliquer les normes IFRS et date à laquelle les impacts liés à la transition sont enregistrés, principalement en capitaux propres.

A cet effet, Cerep a engagé un projet de conversion aux normes IFRS, avec pour objectif d'identifier les principales différences de méthodes comptables, de préparer le bilan d'ouverture au 1er janvier 2004 selon les normes en vigueur au 31 décembre 2005 et de mettre en place les changements nécessaires à la préparation des comptes consolidés en normes IFRS de façon régulière. Le projet est mené par une équipe centrale, piloté par la direction financière du Groupe et en liaison avec les commissaires aux comptes. L'avancement des travaux fait l'objet d'une communication régulière à la direction générale et au comité d'audit.

4.1.7.2 Description du projet en état d'avancement

La première phase dite de "diagnostic" est en cours. Elle vise à identifier les divergences significatives entre les principes et méthodes comptables actuellement suivis par le Groupe et décrits en annexe des comptes consolidés et ceux applicables au 1er janvier 2005. Elle sera suivie d'une mesure de leur incidence sur les états financiers et leur préparation, de l'adaptation des outils de comptabilité et de consolidation de Cerep SA et de ses filiales et de la production d'états financiers retraités.

Les travaux d'analyse sont régulièrement présentés aux commissaires aux comptes pour validation.

4.1.7.3 Principales divergences déjà identifiées

Certaines normes et interprétations importantes, qui seront applicables au 1er janvier 2005 ne sont pas connues à ce jour. Il s'agit notamment des normes relatives aux instruments financiers (complément des IAS 32 et 39). Ces dernières ainsi que d'autres normes déjà publiées par l'IASB comme les normes récentes (IFRS 2, 3, 4 et 5) et toutes les révisions de normes du projet "Amélioration des normes existantes" ne sont pas encore approuvées par l'Union européenne et restent non applicables aux groupes européens.

Compte tenu des révisions attendues de certaines normes ou de la perspective de publications de nouvelles normes, Cerep n'est pas en mesure d'identifier et d'estimer l'incidence du passage aux IFRS. A ce stade du projet et sur la base des normes ou exposés sondages publiés au 30 avril 2004, Cerep a identifié certaines divergences entre les méthodes d'évaluation et de présentation définies par les normes IFRS et les méthodes comptables actuellement appliquées par le Groupe, divergences exposées ci-après :

Présentation des états financiers

Les éléments du bilan présentés actuellement par liquidité seront répartis entre éléments courants et éléments non-courants. Ainsi par exemple la partie court-terme des emprunts et des dettes apparaîtra distinctement de la partie long terme. La norme IAS 1 admet une présentation du compte de résultat par nature comme actuellement pratiqué par Cerep, ou une présentation par destination. Cerep est en cours d'évaluation de ces options.

Frais de recherche et développement

Les frais de recherche et développement ainsi que l'ensemble des coûts internes de développements informatiques sont actuellement comptabilisés en charges. L'IAS 38 oblige à comptabiliser en immobilisation incorporelle les coûts de développement qui satisfont certains critères, dont la faisabilité technique et l'existence d'avantages économiques futurs probables. Une large part de l'activité du Groupe représente de la recherche et du développement sur des programmes dont la probabilité d'aboutissement et de commercialisation est difficilement estimable. Cerep évalue, dans le respect des règles de prudence et d'image fidèle les conditions qui l'amèneraient à identifier un actif incorporel généré en interne et n'est pas en mesure à ce stade d'estimer l'impact d'une telle création d'actif, de son amortissement et de son éventuelle perte de valeur.

IFRS 1 "Première adoption"

L'IFRS 1 accorde des exceptions facultatives à l'application rétrospective des IFRS pour l'établissement du bilan d'ouverture. Cerep pourrait choisir de faire usage de l'une ou plusieurs de ces exceptions. En particulier, le Groupe examine les règles de comptabilisation des avantages au personnel (IAS 19), et spécifiquement les dispositions concernant le calcul, la comptabilisation et la présentation des engagements de retraite au regard des textes français et des pays où les entités du Groupe sont implantées.

Ecart d'acquisition

L'écart d'acquisition constaté suite à l'acquisition d'Hesperion le 1er janvier 2004 intègre des coûts directs d'acquisition pour leur montant net d'impôts en normes actuelles. Celui-ci sera déterminé pour leur montant brut en normes IFRS. La divergence principale concernant l'écart d'acquisition porte sur son amortissement. Celui-ci,

obligatoire en normes actuelles, ne devra plus être pratiqué. Seule sera réalisée une évaluation annuelle en vue d'identifier et de reconnaître une éventuelle perte de valeur.

Autres normes

Le projet de conversion comportera l'examen des normes suivantes : IFRS 1 autres impacts relatifs à la première application des normes ; IAS 32 et 39 relatives aux instruments financiers ; IAS 14 incidences sur l'information sectorielle fournie en annexe.

Principaux impacts sur les processus et les systèmes d'information

Dans le cadre du projet de conversion aux normes IFRS, Cerep évalue l'impact sur les systèmes d'information. Le Groupe est en cours d'identification des besoins d'adaptation (format des états financiers, nature et modalités des informations communiquées par les filiales, ...). Cette identification sera finalisée lorsque l'ensemble des modalités d'application des principes et options comptables retenus par le Groupe sera arrêté.

4.1.8. Recherche et développement

Les frais de recherche et développement (R&D) du Groupe ont augmenté de 8,2% en 2003 et ont atteint 11,79 millions d'euros contre 10,90 millions d'euros en 2002 et 11,39 millions d'euros en 2001. Pour Cerep SA seulement, les frais de R&D ont atteint 11,89 millions d'euros en 2003 contre 9,74 millions d'euros en 2002 et 10,07 millions d'euros en 2001.

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 les 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 du portefeuille de produits détenus en propre.

4.1.9. Filiales

Cerep, Inc.

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 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 2003, Cerep, Inc. employait 32 personnes dont 23 chercheurs et techniciens de recherche.

La contribution de Cerep, Inc. au chiffre d'affaires du Groupe pour l'exercice 2003 s'est élevée à 2,12 millions d'euros, en augmentation de 7,6% par rapport aux 1,97 million d'euros enregistrés en 2002.

Cerep Japan Corp.

Cerep détient à 100% une filiale au Japon (Cerep Japan Corp.) qui 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 salarié en charge des activités commerciales dans la zone Asie.

Tableau des filiales et participations

Filiales (K€)	Cerep, Inc.	Cerep Japan Corp.
Capital	597	80
Capitaux propres autres que le capital	-997	-
Quote-part du capital détenue	100 %	100%
Valeur des titres détenus :		
. brut	597	80
. net	-	80
Prêts et avances	1 382	-
Montant des cautions et avals donnés par la Société	185	-
Chiffre d'affaires	5 883	265
Résultat 2003	-24	13

4.1.10. Résultat par action (consolidé)

	2002	2003
Résultat net (K€)	3 196	461
Nombre pondéré d'actions	11 903 575	11 957 023
Résultat de base par action (€)	0,27	0,04
Nombre moyen d'actions potentielles dilutives	12 162 664	12 086 002
Résultat dilué par action (€)	0,26	0,04



4.2. ÉTATS FINANCIERS

4.2.1. Comptes consolidés

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

	31.12.99	31.12.00	31.12.01	31.12.02	31.12.03
Capital en fin d'exercice					
Capital social (K€)	3 214	3 213	3 546	3 586	3 590
Nombre d'actions ordinaires existantes ¹	10 542 770	10 709 810	11 818 735	11 952 975	11 965 550
Nombre d'actions à dividende prioritaire (sans droit de vote) existantes	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Nombre moyen pondéré d'actions ¹	9 731 185	10 667 415	11 017 273	11 903 575	11 957 023
Nombre maximal d'actions futures à créer :					
. par conversion d'obligations	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
. par exercice de droits de souscription ¹	767 330	836 240	1 117 965	922 940	910 365
Nombre moyen pondéré d'actions potentielles dilutives :					
. actions nouvelles potentielles dilutives par exercice de bons de souscription ¹	-	61 554	11 888		
. actions nouvelles potentielles dilutives par exercice d'options de souscription ¹	-	573 990	536 363	259 089	128 979
. nombre moyen pondéré d'actions potentielles dilutives retenu dans le calcul du résultat dilué par actions ¹	9 731 185	11 302 959	11 565 524	12 162 664	12 086 002
Opérations et résultats de l'exercice (K€)					
Chiffre d'affaires hors taxes	10 762	18 284	27 668	34 503	34 121
Résultat d'exploitation	-5 438	-1 049	2 010	3 574	-988
Résultat avant impôt et charges calculées (amortissements et provisions)	-3 356	292	3 664	5 755	2 983
Impôt sur les bénéfices (nombre négatif indique un produit d'impôt)	-987	-1 143	-643	-2	-95
Résultat après impôt et charges calculées (amortissements et provisions)	-4 866	235	2 397	3 196	461
Résultat de base par action (€) ¹					
Résultat d'exploitation	-0,56	-0,10	0,18	0,30	-0,08
Résultat après impôt, mais avant charges calculées (amortissements et provisions)	-0,24	0,13	0,39	0,48	0,26
Résultat après impôt et charges calculées (amortissements et provisions)	-0,50	0,02	0,22	0,27	0,04
Résultat dilué par action (€) ¹					
Résultat d'exploitation	-0,56	-0,09	0,17	0,29	-0,08
Résultat après impôt, mais avant charges calculées (amortissements et provisions)	-0,24	0,13	0,37	0,47	0,25
Résultat après impôt et charges calculées (amortissements et provisions)	-0,50	0,02	0,21	0,26	0,04
Personnel					
Effectif moyen de l'exercice	147	194	243	315	342
Montant de la masse salariale (K€)	5 145	7 170	9 503	11 213	11 934
Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux (K€)	2 087	2 752	3 548	4 436	4 866

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

4.2.1.2. Bilan au 31 décembre 2003

Actif

K€	Montant net au 31.12.03	Montant net au 31.12.02
Immobilisations incorporelles		
Frais de recherche et développement		
Concessions, brevets, droits similaires	-	25
Autres immobilisations incorporelles	155	180
Avances, acomptes immobilisations en cours	67	1
Immobilisations corporelles		
Lignées cellulaires	162	
Constructions	6 013	6 024
Installations techniques, outillage	4 159	3 151
Autres immobilisations corporelles	705	780
Immobilisations en cours	332	37
Avances et acomptes	31	7
Immobilisations financières		
Autres immobilisations financières	1 335	1 162
Actif immobilisé	12 959	11 367
Stocks et en-cours		
Stocks de matières premières	2 488	1 946
Stocks en-cours de production de biens	112	63
Stocks de produits intermédiaires et finis	950	271
Avances, acomptes versés sur commandes	-	60
Créances		
Créances clients et comptes rattachés	10 016	8 958
Impôts différés actifs	274	300
Autres créances	3 245	4 030
Valeurs mobilières de placement	19 546	17 887
Disponibilités	978	2 622
Comptes de régularisation		
Charges constatées d'avance	675	211
Actif circulant	38 284	36 348
Total	51 243	47 715



Passif

K€	31.12.03	31.12.02
Capital social	3 590	3 586
Primes d'émission	26 387	26 348
Réserve légale	217	217
Réserves réglementées	74	74
Autres réserves	450	450
Ecart de conversion Groupe	42	202
Réserves et report à nouveau consolidés	-1 558	-4 751
Résultat - part du Groupe	461	3 196
Capitaux propres	29 663	29 322
Provisions pour risques	38	38
Provisions pour charges	424	339
Provisions pour risques et charges	462	377
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	10 035	9 537
Emprunts et dettes financières divers	881	924
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours	1 589	933
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	3 244	2 133
Dettes fiscales et sociales	2 415	2 732
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	376	296
Autres dettes	92	63
Produits constatés d'avance	2 486	1 398
Dettes et régularisations	21 118	18 016
Total	51 243	47 715

4.2.1.3. Compte de résultat au 31 décembre 2003

Première partie

K€	31.12.03	31.12.02
Production vendue de biens	2 298	2 202
Production vendue de services	31 823	32 301
Chiffre d'affaires net	34 121	34 503
Production stockée	727	252
Production immobilisée	332	-
Subventions d'exploitation	58	748
Reprises amortissements, provisions, transferts de charges	170	164
Autres produits	1	8
Produits d'exploitation	35 409	35 675
Achats matières premières, approvisionnements	9 495	7 205
Variation stocks (matières premières, approvisionnements)	-542	-395
Autres achats, charges externes	7 074	6 190
Impôts et taxes et versements assimilés	667	684
Salaires et traitements	11 934	11 213
Charges sociales	4 866	4 436
Dotations amortissements sur immobilisations	2 521	2 403
Dotations aux provisions sur actif circulant	80	103
Dotations provisions pour risques et charges	102	68
Autres charges	200	194
Charges d'exploitation	36 397	32 101
Résultat d'exploitation	-988	3 574



Deuxième partie

K€	31.12.03	31.12.02
Autres intérêts et produits assimilés	74	106
Reprises sur provisions et transferts de charges	8	-
Différences positives de change	2 313	416
Produits nets cessions valeurs mobilières de placement	508	586
Produits financiers	2 903	1 108
Dotations financières amortissements, provisions	-	54
Intérêts et charges assimilées	493	242
Différences négatives de change	1 037	1 174
Charges nettes cessions valeurs mobilières de placement	2	5
Charges financières	1 532	1 475
Résultat financier	1 371	-367
Résultat courant des entreprises intégrées	383	3 207
Produits exceptionnels sur opérations de gestion	-	-
Produits exceptionnels sur opérations en capital	14	12
Reprises sur provisions et transferts de charges	19	15
Produits exceptionnels	33	27
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	2	5
Charges exceptionnelles sur opérations en capital	29	16
Dotations exceptionnelles amortissements, provisions	19	19
Charges exceptionnelles	50	40
Résultat exceptionnel	-17	-13
Impôts sur les bénéfices	-119	-17
Impôts différés sur les bénéfices	24	15
Résultat net des entreprises intégrées	461	3 196
Résultat net part du Groupe	461	3 196
Résultat par action (€)	0,04	0,27
Résultat dilué par action (€)	0,04	0,26

4.2.1.4. Tableau des flux de trésorerie au 31 décembre 2003

K€	31.12.03	31.12.02
Résultat net	461	3 196
Elimination des éléments sans incidence sur la trésorerie		
Amortissements et provisions	2 598	2 421
Variation des impôts différés	24	15
Moins values de cession	15	4
Marge brute d'autofinancement	3 098	5 636
Variation nette d'exploitation		
Variation des stocks	-1 269	-625
Variation des créances d'exploitation	-1 077	-1 646
Variation des dettes d'exploitation	1 448	297
Charges et produits constatés d'avance	487	-767
Variation nette hors exploitation		
Variation des créances hors exploitation	897	1 527
Variation des dettes hors exploitation	35	-118
Variation du besoin en fonds de roulement	521	-1 332
Flux nets de trésorerie liés à l'activité	3 619	4 304
Flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement		
Acquisition d'immobilisations incorporelles et corporelles	-2 638	-2 090
Cession d'immobilisations incorporelles et corporelles	14	12
Variation des immobilisations financières	-222	-1 197
Cession d'immobilisations financières	-	-
Flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement	-2 846	-3 275
Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement		
Augmentation de capital	43	130
Encaissements provenant d'emprunts	1 110	2 058
Remboursements d'emprunts	-1 830	-1 770
Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement	-677	418
Variation de trésorerie	96	1 447
Incidences des variations de change	-81	-25
Trésorerie à l'ouverture	20 509	19 087
Trésorerie à la clôture	20 524	20 509



A. FAITS SIGNIFICATIFS DE L'EXERCICE

Cerep a constaté, sur l'ensemble de l'exercice 2003, une perte d'exploitation. Constituée au cours des trois premiers trimestres, celle-ci a été sensiblement réduite grâce au résultat positif du dernier trimestre. Les principaux facteurs explicatifs de cette perte sont les suivants :

- . la fin, au cours du dernier trimestre de 2002, de la première phase du contrat de collaboration stratégique avec Bristol-Myers Squibb. Celle-ci a entraîné l'arrêt des paiements destinés au financement de la part de Cerep dans le programme de recherche ;
- . le renforcement de l'effort de recherche et développement ;
- . la baisse significative du dollar US par rapport à l'euro au cours de la période. Cerep réalisant plus de la moitié de son chiffre d'affaires dans cette devise, cette baisse affecte significativement le chiffre d'affaires et le résultat d'exploitation. Cet effet est atténué par les couvertures de change mises en place dès 2002 pour lesquelles les revenus sont comptabilisés en résultat financier.

De façon à concilier poursuite de la stratégie de construction d'un portefeuille de candidats-médicaments destinés à être licenciés aux premières phases de développement clinique et maintien de la profitabilité, Cerep a entrepris un programme de gains de productivité. Le bénéfice d'exploitation du quatrième trimestre traduit notamment le résultat des travaux conduits en ce sens.

Le 17 janvier 2003, le Groupe a créé une filiale commerciale au Japon destinée à soutenir son développement dans cette zone.

Le 17 janvier 2003, la Société a annoncé la signature d'une collaboration stratégique avec Pfizer portant sur BioPrint®. Aux termes de cet accord pluriannuel, Pfizer a accès à l'ensemble des données de BioPrint® et aux outils pharmaco-informatiques associés. Cerep produit également, à l'usage exclusif de Pfizer, de nouvelles données BioPrint® sur la base de composés propres à Pfizer.

Le 10 février 2003, Cerep a annoncé le renouvellement pour l'année 2003 du contrat de collaboration stratégique conclu en décembre 1997 avec la société Sanofi-Synthélabo .

Le 18 février 2003, la Société a annoncé la signature d'un accord scientifique majeur avec Eli Lilly & Cie. Aux termes de cet accord, Cerep et Eli Lilly ont entrepris 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, Eli Lilly a accès à certaines données de BioPrint®.

Le 16 septembre 2003, Cerep a confirmé l'enregistrement d'une IND¹ auprès de la FDA (US Food and Drug Administration) pour un nouvel antagoniste du récepteur LFA-1 obtenu au cours de sa collaboration avec Bristol-Myers Squibb. L'enregistrement de l'IND a entraîné le versement par Bristol-Myers Squibb à Cerep du premier paiement d'étape prévu par l'accord de collaboration stratégique.

Le 15 janvier 2004, Cerep a annoncé l'acquisition de Hesperion, société spécialisée dans le développement clinique qui emploie 130 professionnels en Suisse (siège), aux Pays-Bas et en Israël et a réalisé un chiffre d'affaires d'environ 11 millions d'euros en 2003. La transaction a été finalisée le 9 février 2004 par le versement d'environ 10,2 millions d'euros en échange de la totalité des actions de Hesperion. Hesperion intégrera le périmètre de consolidation de Cerep pour l'exercice 2004.

B. PRINCIPES ET MÉTHODES APPLIQUÉS

B.1. RÉFÉRENTIEL ET PRINCIPES COMPTABLES

Les comptes consolidés de l'exercice arrêté au 31 décembre 2003 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.

¹ Investigational New Drug : demande d'autorisation de procéder au démarrage des essais cliniques

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 2003 inclut la filiale commerciale Cerep Japan Corporation créée le 17 janvier 2003 au capital de 10 millions de yens.

Entreprises	Siège	N° Siren	Contrôle	Méthode
SA Cerep	128, rue Danton 92500 Rueil-Malmaison	35318984800040	100%	Société mère
Cerep, Inc.	NE 95th Street Redmond, WA 98052 USA	Etrangère	100%	I.G.
Cerep Japan Corp.	Ebisu Prime Square Tower 16th Floor 1-1-39n Hiroo Shibuya-ku - Tokyo JAPAN	Etrangère	100%	I.G.

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 comptes des filiales étrangères, établis en dollar US et en yen japonais, ont été convertis en euros selon la méthode du cours de clôture. Les comptes de bilan sont traduits au cours du 31 décembre 2003, clôture de la période, à l'exception des capitaux propres qui sont traduits au cours historique. Les charges et les produits, ainsi que le résultat, sont convertis au cours moyen de l'exercice.

Les écarts de conversion résultant de la transformation des comptes des filiales, établis dans leurs monnaies respectives, 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.

Lignées cellulaires

En 2003, Cerep a procédé à l'acquisition et à la production de lignées cellulaires. Celles-ci constituent le matériel biologique destiné à produire les protéines utilisées dans la réalisation des tests de profilage pharmacologique.

Ce matériel biologique reproductible indéfiniment est comptabilisé en bien corporel non amortissable à l'actif du bilan. Il est évalué au coût d'acquisition ou au coût de production lorsqu'il est créé par Cerep.

A l'arrêté des comptes, l'intérêt de chaque lignée est jugé en fonction de la valeur de marché de la lignée, de



son intérêt scientifique, de la présence au catalogue de tests pharmacologiques l'utilisant et de la réalisation récente de ces tests. Cet examen décide du maintien de la valeur comptable de la lignée ou de son provisionnement total.

B.6. FRAIS DE RECHERCHE ET 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. Ce coût est constitué du coût des matières, des fournitures, de la main-d'œuvre directe ainsi que de toutes les autres charges directes et indirectes afférentes.

- . 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 et de composés chimiques.
- . Les produits intermédiaires sont des produits biologiques : protéines obtenues des lignées cellulaires cultivées et préparations destinées aux tests pharmacologiques.
- . Les produits finis sont des bibliothèques de molécules chimiques.

Une provision pour dépréciation des stocks est constituée si la valeur de réalisation prévisionnelle est inférieure à la valeur brute déterminée selon les modalités indiquées ci-dessus.

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 2003 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 2004, en place au 31 décembre 2003, 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. SUBVENTIONS, AIDES ET AVANCES REMBOURSABLES

Cerep bénéficie de subventions, d'aides à l'innovation ou d'avances remboursables en relation avec son activité de recherche et ses investissements.

Les subventions d'investissements obtenues dans le cadre d'acquisition d'immobilisations sont soit versées à Cerep lorsque l'équipement est acquis en propre, soit versées à l'organisme de financement lorsque le bien est acquis en crédit-bail. Cerep comptabilise les subventions d'investissements en produits constatés d'avances au passif du bilan consolidé à la date d'octroi et procède à la reprise de ces subventions en autres produits d'exploitation au compte de résultat consolidé selon le rythme de l'amortissement de l'immobilisation concernée.

Les aides remboursables et avances obtenues dans le cadre de programmes de recherche de Cerep sont constituées principalement d'avances à taux nul remboursables en cas de succès. Pendant la durée du programme et en l'absence de perspective d'échec, Cerep comptabilise l'intégralité du montant attribué en dettes financières diverses au passif du bilan. Au dénouement, en cas d'échec, la partie restant acquise est comptabilisée en subventions d'exploitation au compte de résultat consolidé.

Les subventions d'exploitation dont bénéficie Cerep sont comptabilisées au compte de résultat consolidé dès leur obtention.

Les montants des subventions, aides et avances octroyées mais non encore versées sont comptabilisés en montants à recevoir au poste "autres créances" de l'actif du bilan consolidé.

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

Au 31 décembre 2003, 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 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 *prorata temporis* dès lors qu'ils correspondent à une contribution contractuellement acquise au titre de l'exercice considéré.

B.15. RÉSULTAT EXCEPTIONNEL

Cerep retient la notion du Plan Comptable Général qui définit que les charges et les produits exceptionnels sont les charges et produits hors gestion courante du Groupe. Elles concernent soit des opérations de gestion soit des opérations en capital telles que les cessions d'immobilisations.

B.16. 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 comptabilisés 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.17. 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€	01.01.03	Incidence de change	Augmentation	Diminution	Transferts	31.12.03
Valeurs brutes						
Brevets, Licences	132			132		-
Autres immobilisations incorporelles	1 107	-20	317		1	1 405
Immobilisations en-cours	1		67		-1	67
Total	1 240	-20	384	132		1 472
Amortissements						
Brevets, Licences	107		4	111		-
Autres immobilisations incorporelles	927	-13	336			1 250
Total	1 034	-13	340	111		1 250

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. Les immobilisations en cours au 31 décembre représentent principalement des contrats de renouvellement de licences informatiques.

C.1.2. Immobilisations corporelles

K€	01.01.03	Incidence de change	Augmentation	Diminution	Transferts	31.12.03
Valeurs brutes						
Lignées cellulaires			162			162
Constructions et agencements	6 661		500	14		7 147
<i>dont location financière</i>	5 312		131			5 443
Matériel et outillage	7 751	-196	2 359	5	-12	9 897
<i>dont location financière</i>	2 036		1 002		-37	3 001
Autres immobilisations corporelles	2 538	-140	257		51	2 706
<i>dont location financière</i>	552		160		36	748
Immobilisations en cours	37		327		-32	332
Avances et acomptes	7		31		-7	31
Total	16 994	-336	3 636	19		20 275
Amortissements						
Constructions et agencements	638		497	1		1 134
<i>dont location financière</i>	402		353			755
Matériel et outillage	4 600	-150	1 292	4		5 738
<i>dont location financière</i>	719		428			1 147
Autres immobilisations corporelles	1 758	-113	356			2 001
<i>dont location financière</i>	156		173			329
Total	6 996	-263	2 145	5		8 873

Depuis la mise en œuvre du programme d'acquisition et de production de lignes cellulaires, Cerep a comptabilisé 456 K€ de lignes à l'actif immobilisé :

- . 124 K€ ont été acquises auprès de ses fournisseurs, 84 K€ sont en service et 40 K€ sont enregistrées en immobilisations en-cours au 31 décembre 2003 ;
- . 332 K€ ont été produites par les équipes de Cerep, 78 K€ sont en service à la date de clôture et 254 K€ sont inscrites en immobilisations en-cours.

Enfin, sur ce programme, Cerep a maintenu en charges 70 K€ en 2003 au titre des lignées non réalisables ou pour lesquelles des étapes d'élaboration ont échoué.

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. Ce financement prévoit l'octroi par Cerep d'une avance preneur portant intérêt au même taux, de même échéance et remboursée par le bailleur au même rythme que le financement de crédit bail. Par ailleurs, Cerep a bénéficié pour ces travaux de subventions d'investissement qui ont été versées directement au crédit-bailleur. Elles viennent en réduction des échéances versées selon le rythme du financement.

Au 5 mai 2003, date de clôture du dossier de financement, Cerep a comptabilisé une immobilisation au titre de ce financement à hauteur de 3 833 K€, un emprunt de 3 696 K€, un produit constaté d'avance au titre des subventions d'investissement de 137 K€ ainsi que 1 171 K€ d'immobilisations financières représentant l'avance preneur.

Les remboursements d'emprunts réduits de ceux de l'avance preneur ont débuté à cette date. Les pré-loyers facturés jusqu'alors ont été enregistrés en résultat financier dans les comptes consolidés. Ils représentent pour 2003 une charge d'intérêt de 44 K€ sur l'emprunt et un produit d'intérêt de 18 K€ sur l'avance preneur.

Cerep considère ce bâtiment en service depuis le 1^{er} janvier 2003 et a comptabilisé depuis cette date un amortissement de 256 K€ ainsi que la reprise au même rythme des subventions d'investissements en autres produits d'exploitation de 9 K€.

Les acquisitions et les mises en service de matériel, outillage et autres immobilisations de l'exercice représentent principalement des appareils robotiques et autres équipements de laboratoire à Poitiers utilisés dans le cadre de larges programmes de profil, du matériel informatique et du mobilier.

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

C.1.3. Immobilisations financières

Les immobilisations financières sont constituées de l'avance preneur sur le crédit-bail immobilier (voir C.1.2. – Immobilisations corporelles, page 61) 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	2 107		2 107
Fournitures	381		381
En-cours de production	112		112
Produits intermédiaires	248		248
Produits finis	724	22	702
Total	3 572	22	3 550

C.1.5. Créances

Echéances des créances

K€	Montant brut	- 1 an	1 à 5 ans	+ 5 ans
Immobilisations financières	1 335	55	454	826
Avances et acomptes versés	31	31		
Clients et comptes rattachés	10 240	10 055	185	
Impôts différés	300	144	22	134
Autres créances	3 245	2 450	795	
Total	15 151	12 735	1 456	960

Le montant des factures clients à établir est de 2 851 K€ au 31 décembre 2003.

Détail des autres créances au 31 décembre 2003

Crédit d'impôt recherche	1 779 K€
TVA	809 K€
Autres créances fiscales	67 K€
Créances sociales	22 K€
Créance liée à la fermeture du site de Lille en 2000	214 K€
Créances sur organisme de crédit-bail immobilier	15 K€
Frais à refacturer aux clients	114 K€
Autres frais à refacturer	34 K€
Subventions à recevoir	59 K€
Avoirs fournisseurs et créances diverses	132 K€
Total	3 245 K€



C.1.6. Charges constatées d'avance

Loyers et charges locatives – Site de Rueil-Malmaison	362 K€
Coûts externes liés à l'acquisition de Hesperion	62 K€
Autres	251 K€
Total	675 K€

C.1.7. Placements et disponibilités

K€	Brut	Provision	Net	Valeur de marché au 31.12.03
Actions propres (cf. F.2)	221	46	175	169
Monétaire et assimilé	19 371		19 371	19 413
Disponibilités	978		978	978
Total	20 570	46	20 524	20 560

C.1.8. Provisions pour dépréciation d'actifs

K€	01.01.03	Incidence de change	Augmentation	Diminution	31.12.03
Stocks de produits finis	22				22
Clients	212	-7	77	58	224
Valeurs mobilières (actions propres)	54			8	46
Total	288	-7	77	66	292

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
31 décembre 2001	3 546	26 257	217	75	450	393	-7 164	2 397	26 171
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
31 décembre 2002	3 586	26 348	217	74	450	202	-4 751	3 196	29 322
Affectation du résultat							3 196	-3 196	
Augmentation de capital	4	39							43
Variation des écarts de conversion						-160	-3		-163
Résultat de l'exercice								461	461
31 décembre 2003	3 590	26 387	217	74	450	42	- 1 558	461	29 663

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€	01.01.03	Dotations	Reprises (provision utilisée)	Reprises (provision non utilisée)	Changement de méthode ou variation de périmètre	31.12.03
Provisions pour risques	38	19	19			38
Engagement de retraite	275	34				309
Litiges salariés	47	25				72
Enlèvement de déchets	17	43	17			43
Provisions pour charges	339	102	17			424
Total	377	121	36			462

Impact (net des charges encourues)

K€	Dotations	Reprises	31.12.03
		(provision non utilisée)	
Résultat d'exploitation	102		-102
Résultat financier	-		-
Résultat exceptionnel	19		-19
Total	121		-121

La provision pour indemnités de départ à la retraite, comptabilisée pour un montant de 309 K€, est calculée selon la méthode rétrospective sur la base des hypothèses suivantes :

	31.12.02	31.12.03
Age de départ à la retraite	60 ans	60/65 ans
Taux de progression des salaires	1,5%	1,5%
Taux moyen des charges sociales	38,1%	40,1%
Taux d'actualisation	4,9%	5,0%
Montant de la provision	275 K€	309 K€

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 décembre 2002 pour les calculs établis au 31 décembre 2002, et du mois d'octobre 2003 pour les calculs au 31 décembre 2003. La recommandation O3-R-01 du 1er avril 2003 du Conseil national de la comptabilité, relative aux règles de comptabilisation et d'évaluation des engagements de retraite et avantages similaires, précise les modalités d'évaluation et de comptabilisation des engagements de retraite. Elle est applicable au 1er janvier 2004, avec une possibilité d'application anticipée au 1er janvier 2003. Cette recommandation sera appliquée par le Groupe à compter de l'exercice 2004.

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 2003 correspond au risque de non-récupération des impôts forfaitaires annuels versés en 2002 et 2003.

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. Etat des dettes

Emprunts et dettes financières

K€	Solde au		Taux d'intérêt moyen pondéré	Particularités
	31.12.02	31.12.03		
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit :				
- euro taux fixe	2 193	2 289	3,44%	
- euro taux variable	654	436	3,96%	Euribor 3 mois +0,8% swappé à taux fixe
- dollar US taux fixe		238	3,56%	
Dettes auprès d'organismes de crédit-bail :				
- immobilier	4 948	4 806	5,27%	
- mobilier	1 742	2 266	5,17%	
Emprunts et dettes financières diverses :				
- aides remboursables à l'innovation	815	772	nul	Remboursable en cas de succès
- avances remboursables	109	109	nul	
Total	10 461	10 916		

Au cours de la période Cerep a souscrit plusieurs emprunts à taux fixes (3,00% à 3,56%) auprès d'établissements de crédit pour un montant total de 624 K€. Ces emprunts sont destinés principalement à financer des acquisitions d'équipements de laboratoire et de bureau. Ils prendront fin de février 2006 à février 2009.

Le financement de l'extension des bâtiments de Celle l'Evescault par avenant au contrat de crédit-bail immobilier a été clôturé à la date du 5 mai 2003 fixant le montant du financement à 3 696 K€ au taux fixe annuel de 5,25%. Jusqu'à cette date, Cerep a versé au bailleur des pré-loyers sur la base du Taux moyen mensuel +1,10% l'an. Depuis le 5 mai 2003, Cerep verse une échéance trimestrielle constituée du remboursement de l'emprunt et de l'intérêt et reçoit un avoir correspondant au remboursement et à l'intérêt portant sur l'avance preneur.



Enfin Cerep a souscrit plusieurs dettes à taux fixes auprès d'organismes de crédit-bail pour un montant total de 1 074 K€. Les financements d'équipements et matériels de laboratoire et de mobilier sont à échéances de janvier 2008 à décembre 2008 pour des taux de 3,94% à 5,50%, et concernant le matériel informatique d'échéances avril à décembre 2006 à des taux de 5,59% à 7,03%.

Echéancier des dettes au 31 décembre 2003

K€	Montant brut	- 1 an	+ 1 à 5 ans	+ 5 ans
Etablissement de crédit	10 035	1 995	4 706	3 334
<i>dont emprunts</i>	<i>2 963</i>	<i>1 011</i>	<i>1 947</i>	<i>5</i>
<i>dont location financière</i>	<i>7 072</i>	<i>984</i>	<i>2 759</i>	<i>3 329</i>
Dettes financières diverses	881	358	523	
Acomptes reçus sur commandes	1 589	1 589		
Fournisseurs et rattachés	3 244	3 244		
Dettes fiscales et sociales	2 415	2 415		
Dettes sur immobilisations	375	375		
Autres dettes	92	92		
Produits constatés d'avance	2 486	2 367	37	82
Total	21 117	12 435	5 266	3 416

Les subventions d'investissements comptabilisées en produits constatés d'avance représentent 128 K€ au 31 décembre 2003. (voir C.1.2. – Immobilisations corporelles, page 61)

C.2.4. Charges à payer

Intérêts courus sur emprunts	9 K€
Fournisseurs - factures non parvenues	1 046 K€
Fournisseurs d'immobilisations	143 K€
Dettes fiscales et sociales	1 953 K€
Autres	35 K€
Total	3 186 K€

Les postes les plus importants des dettes fiscales et sociales sont relatifs aux congés payés (1 372 K€) et aux primes et heures supplémentaires à payer (353 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€	31.12.02	31.12.03	Variations	
			Valeurs	%
Services	25 442	29 522	4 080	16,0%
Recherche	9 061	4 599	-4 462	-49,2%
Total	34 503	34 121	-382	-1,1%
dont contributions nettes après éliminations intercompagnies				
Cerep SA	32 538	32 004	-534	-1,6%
Cerep, Inc.	1 965	2 117	152	7,7%

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.

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 2003, le chiffre d'affaires valorisé à l'avancement représente 2 625 K€.

Proportion du chiffre d'affaires consolidé de l'exercice 2003, toutes activités confondues, des plus importants partenaires commerciaux du Groupe :

. trois plus importants partenaires commerciaux	36%
. cinq plus importants	45%
. dix plus importants	56%

L'accord de collaboration stratégique avec Sanofi-Synthélabo en vigueur à la fin de l'exercice, initialement pluriannuel, a été prolongé d'un an pour 2002 puis pour 2003. L'accord portant sur BioPrint® signé avec Pfizer en 2002 est pluriannuel. La récurrence du chiffre d'affaires est confortée par le nombre significatif de clients et partenaires de la Société (321 en 2003 contre 295 en 2002). Le montant des créances clients au 31 décembre 2003 représente environ 107 jours de chiffre d'affaires du Groupe.

D.1.2. Chiffre d'affaires par zone géographique

Le tableau ci-après fournit la ventilation du chiffre d'affaires consolidé selon la zone géographique du client.

K€	31.12.02		31.12.03		Variations	
	Valeurs	%	Valeurs	%	Valeurs	%
Europe	15 551	45,1%	16 137	47,3%	586	3,8%
<i>dont France</i>	<i>7 590</i>	<i>22,0%</i>	<i>7 114</i>	<i>20,8%</i>	<i>-476</i>	<i>-6,3%</i>
Amérique du Nord	16 409	47,6%	15 431	45,2%	-978	-6,0%
Asie	2 542	7,4%	2 532	7,4%	-10	-0,4%
Autres	1	0,0%	21	0,1%	20	2000,0%
Total	34 503	100,0%	34 121	100,0%	-382	-1,1%

D.2. SUBVENTIONS

Les subventions d'exploitation sont principalement liées à certaines embauches, ainsi qu'à la reprise au compte de résultat des subventions d'investissement (voir C.1.2. – Immobilisations corporelles, page 61).

D.3. CHARGES D'EXPLOITATION

L'augmentation des charges d'exploitation provient essentiellement des consommations (+31%), des charges de personnel (+7%) 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.

Les dispositions particulières de l'accord de mise à disposition de locaux à Rueil-Malmaison par UPSA, filiale de Bristol-Myers Squibb, dans le cadre d'un bail expirant en 2008, ont pris fin en 2002. A compter du 1^{er} juin 2002, Cerep verse des loyers sur l'ensemble des bâtiments et ne bénéficie plus de réduction de charges locatives depuis octobre 2002. De plus, conformément au bail, le loyer a été révisé en fonction de l'évolution de l'indice du coût de la construction. Ces événements ont engendré un supplément de charges d'exploitation de 407 K€ en 2003 comparé à 2002.

Les frais de recherche et développement engagés au cours de l'année 2003 et intégralement comptabilisés en charges sont évalués à 11 790 K€ contre 10 904 K€ pour l'année 2002.

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 7 414 K€ de main d'œuvre représentant le temps passé par les chercheurs et techniciens de recherche des entités du Groupe sur les programmes, 2 135 K€ de matières et fournitures consommées à l'occasion de ces travaux, 2 206 K€ de charges indirectes et de structure et 35 K€ de sous-traitance auprès d'organismes de recherche.

D.4. EFFECTIF

L'effectif moyen de l'exercice est de 342 salariés.

Personnel salarié au 31 décembre

	France	Etats-Unis	Japon	31.12.03	31.12.02
Cadres	93	12	1	106	103
Techniciens	174	19		193	187
Employés	43	1		44	40
Total	310	32	1	343	330

D.5. RÉMUNÉRATION DES DIRIGEANTS

La rémunération totale versée aux dirigeants et administrateurs s'est élevée à 552 K€ au titre de 2003.



D.6. RÉSULTAT FINANCIER

Éléments constitutifs du résultat financier

K€	31.12.02	31.12.03
Change		
Gains/Pertes réalisées sur comptes bancaires (principalement USD)	-477	-94
Pertes nettes de change réalisées sur créances/dettes	-80	-377
Gains/Pertes nettes latentes sur créances/dettes	-295	-273
Gains réalisés sur options de changes et ventes de devises		1 820
Gains latents des instruments adossés à des actifs en USD	94	201
Sous-total change	-758	1 277
Revenus des valeurs mobilières de placement	581	506
Produits d'intérêts sur disponibilités	106	21
Produits d'intérêts sur avance preneur		52
Charges d'intérêts sur emprunts	-242	-493
Dotations/Reprise de provisions sur actions propres	-54	8
Résultat financier	-367	1 371

D.7. RÉSULTAT EXCEPTIONNEL

K€	31.12.02	31.12.03
Produits de cession d'actif	12	14
Reprise sur provisions exceptionnelles	15	19
Total des produits exceptionnels	27	33
Valeur nette comptable des actifs cédés ou sortis	16	29
Dotations aux provisions pour risques exceptionnelles	19	19
Autres charges exceptionnelles	5	2
Total des charges exceptionnelles	40	50
Résultat exceptionnel	-13	-17

D.8. IMPÔT

Preuve d'impôt

K€	31.12.02	31.12.03
Résultat net de l'ensemble consolidé	3 196	461
Produit d'impôt courant	-17	-119
Charge d'impôts différés	15	24
Produit d'impôt total	2	95
Résultat comptable avant impôt	3 194	366
Taux d'impôt de la société mère	34,33%	34,33%
Charge d'impôt théorique	-1 097	-126
Crédit d'impôt recherche	33	139
Impôt forfaitaire annuel	-15	-19
Différences permanentes	-15	-14
Utilisation des déficits fiscaux	1 541	33
Différences temporaires n'ayant pas donné lieu à impôt différé actif	-37	-4
Variation des écarts de conversion sur les avances à la filiale, réintégrées dans le résultat fiscal mais imputé sur les capitaux propres en consolidé	-422	82
Ecart de taux des filiales	14	4
Produit d'impôt effectif	2	95

Détail des impôts différés actifs

K€	01.01.03	Variation	31.12.03
Provision pour indemnités de départ à la retraite	95	11	106
Retraitement des locations financières	49	44	93
Organic	14	4	18
Primes au personnel	86	-37	49
Autres différences temporaires	15	2	17
Taxation des plus-values latentes sur valeurs mobilières de placement	41	-27	14
Comptabilisation en charges constatées d'avance des frais d'acquisition de Hesperion		-21	-21
Total	300	-24	276

comptes consolidés - annexe au 31 décembre 2003

En l'absence d'historique de bénéfices taxables suffisamment significatif, 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, aucun impôt différé n'a été constaté sur les déficits reportables de Cerep SA et de Cerep, Inc., ni sur les différences temporaires de Cerep, Inc.

Les actifs nets d'impôt différé dont la réalisation n'a pas été jugée probable et non comptabilisés au 31 décembre 2003 sont les suivants :

K€	01.01.03	Incidence de change	Variation	31.12.03
Impôts différés sur :				
Déficits fiscaux reportables et amortissements réputés différés - France	1 237		-29	1 208
Déficits fiscaux - Etats-Unis	321	-54	-1	266
Différences temporaires - Etats-Unis	-104	18	3	-83
Total	1 454	-36	-27	1 391

La Loi de Finance pour 2004 prévoit de ne plus limiter dans le temps le report en avant des déficits fiscaux créés en France. Les déficits fiscaux et amortissements réputés différés de la société française sont reportables indéfiniment. La plus grande partie des déficits fiscaux créés aux Etats-Unis expire en 2022.

D.9. INFORMATIONS SECTORIELLES

Cerep n'opère que dans un seul secteur : les étapes de la recherche pré-clinique qui participent à l'élaboration de candidats médicaments. Avec l'acquisition de Hesperion, le Groupe sera présent à partir de 2004 sur le deuxième secteur d'activité du service en développement clinique. A compter de 2004, le Groupe retiendra cette ventilation comme segmentation principale de son information sectorielle.

L'activité du Groupe est principalement localisée dans trois zones géographiques dans lesquelles se trouvent ses entités : Europe, Amérique du Nord et Asie. Les tableaux ci-après fournissent la décomposition du résultat opérationnel et du total des immobilisations par zones géographiques selon la localisation des entités du Groupe.

K€	France		Etats-Unis		Japon	Total	
	31.12.02	31.12.03	31.12.02	31.12.03	31.12.03	31.12.02	31.12.03
Chiffre d'affaires net	32 538	32 004	1 965	2 117		34 503	34 121
Autres produits	1 167	1 256	5	32		1 172	1 288
Produits d'exploitation	33 705	33 260	1 970	2 149		35 675	35 409
Achats de matières premières, approvisionnements et variations de stocks	6 484	8 549	326	404		6 810	8 953
Autres achats et charges externes	4 839	5 761	1 351	1 153	160	6 190	7 074
Impôts, taxes et versements assimilés	627	647	57	20		684	667
Salaires, traitements et charges sociales	12 581	13 701	3 068	3 007	92	15 649	16 800
Dotations aux amortissements et provisions	2 111	2 322	463	381		2 574	2 703
Autres charges	78	101	116	99		194	200
Charges d'exploitation	26 720	31 081	5 381	5 064	252	32 101	36 397
Résultat d'exploitation	6 985	2 179	-3 411	-2 915	-252	3 574	-988

Le résultat d'exploitation présenté ci-dessus ne reflète pas la rentabilité des localisations du Groupe. En effet, l'entité américaine et l'entité japonaise supportent une part importante de l'effort commercial du Groupe, alors qu'une grande partie des charges liées à la production et à la recherche et au développement sont encourues en France. Ceci est également reflété dans la répartition des immobilisations.

K€	France		Etats-Unis		Japon	Total	
	31.12.02	31.12.03	31.12.02	31.12.03	31.12.03	31.12.02	31.12.03
Valeurs brutes							
Immobilisations incorporelles	1 122	1 357	118	115		1 240	1 472
Immobilisations corporelles	15 014	18 016	1 980	2 259		16 994	20 275
<i>dont locations financières</i>	7 900	9 192				7 900	9 192
Immobilisations financières	1 147	1 315	15	12	8	1 162	1 335
Total	17 283	20 688	2 113	2 386	8	19 396	23 082
Amortissements							
Immobilisations incorporelles	955	1 161	79	89		1 034	1 250
Immobilisations corporelles	5 449	7 305	1 547	1 568		6 996	8 873
<i>dont locations financières</i>	1 277	2 231				1 277	2 231
Immobilisations financières							
Total	6 404	8 466	1 626	1 657	-	8 030	10 123



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 (19 371 K€) composés de SICAV monétaires et obligataires et de certificats de dépôt (0 K€), de dépôts bancaires (978 K€) en euro et en dollar US et d'actions propres (175 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 2003, 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		
	2003	2004	Total
Ventes à terme USD	3 767 ¹	6 408	10 175
Options			
Achat call EUR / put USD	-	3 584	3 584
Vente put EUR / call USD	-	6 375	6 375
Total instruments de couverture	3 767	16 367	20 134

¹ Instruments adossés à des créances en dollar US au 31 décembre 2003.

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 nominal et la valeur actuelle des flux fixes prévus.

Valeur de marché des instruments financiers au 31 décembre 2003

K€	Valeur comptable			Valeur de marché
	Brut	Provision	Net	
Instruments de gestion de trésorerie				
Disponibilités	978	-	978	978
Monétaire et assimilés	19 371	-	19 371	19 413
Dépôts à terme	-	-	-	-
Actions propres	221	46	175	169
Total instruments de gestion de trésorerie	20 570	46	20 524	20 560
Instruments de couverture de taux d'intérêt				
Swap taux variable / taux fixe	-	-	-	-1

K€	Valeur comptable			Valeurs de marché
	Brut	Provision	Net	
Instruments de couverture de change				
Ventes à terme	-	-	-	1 082
Options				
Achat call EUR / put USD	-	-	-	177
Vente put EUR / call USD	-	-	-	-49
Total instruments de couverture de change	-	-	-	1 210

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 consolidés.

E.2. ENGAGEMENTS DONNÉS

Obligations contractuelles (K€)	Total	Paiements dus par période		
		- 1 an	1 à 5 ans	+ 5 ans
Dettes à long terme	4 045	1 465	2 575	5
Obligations en matière de crédit-bail	8 612	1 036	3 445	4 131
Obligations en matière de location-financement	545	287	258	-
Contrats de location simple	1 755	1 004	731	20
Obligations d'achats irrévocables	280	280	-	-
Achats et ventes de devises à terme non couverts	6 649	6 649	-	-
Autres obligations à long terme	-	-	-	-
Total	21 886	10 721	7 009	4 156

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	1 790	155	1 635	-
Total	1 790	155	1 635	-

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	38	38	-	-
Garanties sur contrat de crédit-bail immobilier	1 131	54	251	826
Obligations de rachat	-	-	-	-
Autres engagements commerciaux	-	-	-	-
Total	1 169	92	251	826

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.

Les contrats d'emprunts et de financement par crédit bail de Cerep ne sont pas assortis de covenants liés à un ratio financier portant sur des éléments du bilan ou du compte de résultat ou liés à une notation d'agence financière. Ils contiennent des clauses d'exigibilité immédiates en cas de liquidation judiciaire ou cessation d'activité.

Enfin ces contrats prévoient l'exigibilité "si bon semble au preneur" en cas d'événement du type :

- . non paiement à l'échéance,
- . incident signalé auprès de la Banque de France,
- . insolvabilité,
- . fusion, scission, dissolution, cession,
- . modification dans l'importance ou la répartition du capital,
- . transfert de siège social,
- . changement d'activité,
- . modification de la forme juridique ou de son objet,
- . modification de la structure financière, industrielle ou commerciale,
- . fourniture de renseignements inexacts sur la situation de l'entreprise,
- . disparition ou aliénation de l'objet du prêt,
- . transfert de propriété des biens.



La Société confirme que sur la base des éléments en sa connaissance au 31 décembre 2003, 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	921	921	-	-
Lignes de crédit	-	-	-	-
Garanties	-	-	-	-
Obligations de rachat	-	-	-	-
Autres engagements commerciaux	-	-	-	-
Total	921	921	-	-

F. AUTRES INFORMATIONS

F.1. CONTRIBUTIONS AU RÉSULTAT CONSOLIDÉ

K€	Cerep SA	Cerep, Inc.	Cerep Japan Corp.	Total
Résultats nets sociaux de l'exercice	405	-24	12	393
Retraitements et éliminations				
Locations financières	-120			-120
Ecart de conversion actif et passif	56			56
Provision pour risque de change	154			154
Impôts différés	-24			-24
Cessions internes d'actifs	-4			-4
Comptabilisation en charges constatées d'avance des frais d'acquisition de Hesperion	62			62
Annulation de la reprise de provisions pour dépréciation de l'avance Cerep, Inc.	-56			-56
Résultat du Groupe	473	-24	12	461

F.2. AUTORISATION D'ACHETER ET VENDRE DES ACTIONS CEREP

Dans le cadre de l'autorisation donnée par l'assemblée générale mixte du 13 juillet 2001 et de la note d'information émise en vue de la mise en œuvre d'un programme de rachat d'actions propres (visa COB n°081-885 en date du 27 juin 2001), puis de l'autorisation donnée par l'assemblée générale mixte du 10 juin 2003 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°03-467 en date du 22 mai 2003), Cerep au cours de l'exercice 2003, a acheté 27 977 actions au cours moyen de 8,20 euros et vendu 23 587 actions au cours moyen de 8,24 euros. 13 752 actions propres sont inscrites au nom de la Société au 31 décembre 2003.

L'autorisation à opérer en Bourse sur les actions de la Société donnée au conseil d'administration fixe, à compter du 10 juin 2003, un prix maximum d'achat par action de 31,70 euros et un prix minimum de vente par action de 3,34 euros. Le montant maximal des fonds destinés à la réalisation de ce programme de rachat d'action a été fixé à 2 000 K€.

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 2003 (soit 13 752 actions) est comptabilisé en valeurs mobilières de placement à l'actif du bilan.



RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES CONSOLIDÉS

Exercice clos le 31 décembre 2003

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

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 2003, 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.

I. Opinion sur les comptes consolidés

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.

II - Justification des appréciations

En application des dispositions de l'article L. 225-235 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, introduites par la loi de sécurité financière du 1er août 2003 et applicables pour la première fois à cet exercice, nous portons à votre connaissance les éléments suivants :

. Dans le cadre de notre appréciation des principes comptables suivis par la société, nous avons été conduits à apprécier la régularité et la correcte application des principes de comptabilisation du chiffre d'affaires présentés en annexe dans le paragraphe B.14, eu égard à la nature des contrats signés avec les clients.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes annuels, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion sans réserve exprimée dans la première partie de ce rapport.

III. Vérification spécifique

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 2 juin 2004

Les Commissaires aux comptes,

Groupe Y,
Michel Aimé

Ernst & Young Audit,
Claude Hazard

4.2.2. Comptes sociaux**4.2.2.1. Bilan au 31 décembre 2003****Actif**

(en euros)	Montant brut	Amortissements	Net 31.12.03	Net 31.12.02
Immobilisations incorporelles				
Frais de recherche et développement				24 620
Concessions, brevets, droits similaires				142 044
Autres immobilisations incorporelles	1 356 326	1 160 085	196 241	
Avances, acomptes immobilisations incorporelles				
Immobilisations corporelles				
Constructions	1 703 820	378 134	1 325 686	1 113 961
Installations techniques, outillage	5 277 908	3 529 871	1 748 037	1 606 782
Autres immobilisations corporelles	1 377 233	1 023 789	353 444	223 387
Immobilisations en cours	331 462		331 462	37 108
Avances et acomptes	31 000		31 000	6 522
Immobilisations financières				
Participations par ME				
Autres participations	676 680	596 897	79 783	
Créances rattachées à des participations	1 381 642	400 403	981 239	921 793
Autres titres immobilisés				
Autres immobilisations financières	1 314 926		1 314 926	1 147 389
Actif immobilisé	13 450 997	7 089 179	6 361 818	5 223 606
Stocks et en-cours				
Matières premières, approvisionnements	2 488 349		2 488 349	1 946 322
En-cours de production de biens	111 525		111 525	63 453
Produits intermédiaires et finis	972 778	22 281	950 497	271 169
Avances, acomptes versés sur commandes				59 580
Créances				
Créances clients et comptes rattachés	9 807 199	185 250	9 621 949	8 767 238
Autres créances	3 255 757		3 255 757	4 178 315
Valeurs mobilières de placement	19 591 578	46 046	19 545 532	17 887 174
<i>(dont actions propres : 221 799)</i>				
Disponibilités	857 064		857 064	2 274 961
Comptes de régularisation				
Charges constatées d'avance	612 613		612 613	211 099
Actif circulant	37 696 863	253 577	37 443 286	35 659 310
Ecart de conversion actif	785 033		785 033	332 866
Total général	51 932 893	7 342 756	44 590 137	41 215 782



Passif

(en euros)	31.12.03	31.12.02
Capital social ou individuel (dont versé : 3 589 665)	3 589 665	3 585 893
Primes d'émission, de fusion, d'apport	26 386 735	26 347 486
Réserve légale	216 741	216 741
Réserves réglementées	74 252	74 252
Réserves Groupe	450 417	450 417
Report à nouveau	-1 466 740	-5 636 161
Résultat de l'exercice (bénéfice ou perte)	404 988	4 169 421
Capitaux propres	29 656 057	29 208 048
Provisions pour risques	539 624	361 610
Provisions pour charges	424 903	339 581
Provisions pour risques et charges	964 527	701 191
Dettes financières		
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	2 966 671	2 846 379
Emprunts et dettes financières divers (dont emprunts participatifs)	880 715	924 277
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours	1 589 249	933 043
Dettes d'exploitation		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	3 343 266	2 238 015
Dettes fiscales et sociales	2 309 310	2 639 566
Dettes diverses		
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	375 914	287 544
Autres dettes	87 320	29 732
Comptes de régularisation		
Produits constatés d'avance	2 357 454	1 397 503
Dettes	13 909 899	11 296 058
Ecarts de conversion passif	59 653	10 484
Total général	44 590 137	41 215 782

4.2.2.2. Compte de résultat au 31 décembre 2003

Première partie

(en euros)	France	Exportation	31.12.03	31.12.02
Ventes de marchandises				
Production vendue de biens	1 072 668	1 224 856	2 297 524	2 201 486
Production vendue de services	5 751 210	24 777 147	30 528 357	30 580 856
Chiffre d'affaires net	6 823 878	26 002 003	32 825 881	32 782 342
Production stockée			727 400	251 483
Production immobilisée			331 573	
Subventions d'exploitation			49 012	748 232
Reprises amortissements, provisions, transferts de charges			138 135	158 920
Autres produits			1 136	7 674
Produits d'exploitation			34 073 137	33 948 651
Achats matières premières et autres approvisionnements			9 090 320	6 948 213
Variation stocks (matières premières, approvisionnements)			-542 027	-395 419
Autres achats, charges externes			11 096 634	8 456 999
Impôts et taxes et versements assimilés			646 736	626 980
Salaires et traitements			9 393 489	8 656 400
Charges sociales			4 307 009	3 924 182
Sur immobilisations : dotations aux amortissements			1 218 610	1 396 809
Sur immobilisations : dotations aux provisions				
Sur actif circulant : dotations aux provisions			42 206	103 053
Pour risques et charges			101 936	67 793
Autres charges			101 142	77 763
Charges d'exploitation			35 456 054	29 862 773
Résultat d'exploitation			-1 382 917	4 085 878



Deuxième partie

(en euros)	31.12.03	31.12.02
Produits financiers de participations	29 657	247 551
Produits des autres valeurs mobilières et créances de l'actif immobilisé	10 377	3 873
Autres intérêts et produits assimilés	72 313	103 486
Reprises sur provisions et transferts de charges	387 413	5 412 495
Différences positives de change	2 245 594	398 681
Produits nets cessions valeurs mobilières de placement	507 984	582 603
Produits financiers	3 253 338	6 748 689
Dotations financières amortissements, provisions	502 124	377 757
Intérêts et charges assimilées	152 114	5 351 618
Différences négatives de change	910 541	932 738
Charges nettes cessions valeurs mobilières de placement	1 751	4 666
Charges financières	1 566 530	6 666 778
Résultat financier	1 686 808	81 911
Résultat courant avant impôts	303 891	4 167 789
Produits exceptionnels sur opérations de gestion		
Produits exceptionnels sur opérations en capital	14 122	66 276
Reprises sur provisions et transferts de charges	19 056	15 245
Produits exceptionnels	33 178	81 521
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	3 471	5 065
Charges exceptionnelles sur opérations en capital	29 329	73 750
Dotations exceptionnelles amortissements, provisions	18 750	18 750
Charges exceptionnelles	51 550	97 565
Résultat exceptionnel	-18 372	-16 044
Impôts sur les bénéfices	-119 469	-17 676
Total des produits	37 359 654	40 778 861
Total des charges	36 954 666	36 609 440
Bénéfice ou perte	404 988	4 169 421

4.2.2.3. Tableau des flux de trésorerie au 31 décembre 2003

(en euros)	31.12.03	31.12.02
Résultat net	404 988	4 169 421
Amortissements et provisions	1 442 337	-3 669 353
Plus ou moins values de cession	15 207	7 474
Marge brute d'autofinancement	1 862 532	507 542
Variation des stocks	-1 269 427	-624 621
Variation des créances d'exploitation	-840 185	-1 411 314
Variation des créances hors exploitation	1 082 341	-413 414
Variation des dettes d'exploitation	1 315 791	138 025
Variation des dettes hors exploitation	61 711	-104 092
Charges et produits constatés d'avance	558 437	-766 513
Pertes et gains de change	-181 236	-1 399 797
Variation du besoin en fonds de roulement	727 432	-4 581 726
Flux nets de trésorerie liés à l'activité	2 589 964	-4 074 184
Acquisition d'immobilisations	-2 654 647	-3 826 864
Cession d'immobilisations	141 684	8 225 459
Flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement	-2 512 963	4 398 595
Augmentation de capital	43 021	130 116
Emission d'emprunts	1 108 264	2 057 614
Remboursements d'emprunts	-987 978	-1 285 125
Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement	163 307	902 605
Variation de trésorerie	240 308	1 227 016
Trésorerie à l'ouverture	20 162 133	18 935 117
Trésorerie à la clôture	20 402 441	20 162 133



A. FAITS SIGNIFICATIFS DE L'EXERCICE

Cerep a constaté, sur l'ensemble de l'exercice 2003, une perte d'exploitation. Constituée au cours des trois premiers trimestres, celle-ci a été sensiblement réduite grâce au résultat positif du dernier trimestre. Les principaux facteurs explicatifs de cette perte sont les suivants :

- . La fin, au cours du dernier trimestre de 2002, de la première phase du contrat de collaboration stratégique avec Bristol-Myers Squibb. Celle-ci a entraîné l'arrêt des paiements destinés au financement de la part de Cerep dans le programme de recherche ;
- . Le renforcement de l'effort de recherche et développement ;
- . la baisse significative du dollar US par rapport à l'euro au cours de la période. Cerep réalisant plus de la moitié de son chiffre d'affaires dans cette devise, cette baisse affecte significativement le chiffre d'affaires et le résultat d'exploitation. Cet effet est atténué par les couvertures de change mises en place dès 2002 pour lesquelles les revenus sont comptabilisés en résultat financier.

De façon à concilier poursuite de la stratégie de construction d'un portefeuille de candidats-médicaments destinés à être licenciés aux premières phases de développement clinique et maintien de la profitabilité, Cerep a entrepris un programme de gains de productivité. Le bénéfice d'exploitation du quatrième trimestre traduit notamment le résultat des travaux conduits en ce sens.

Le 17 janvier 2003, Cerep a créé une filiale commerciale au Japon destinée à soutenir son développement dans cette zone.

Le 17 janvier 2003, la Société a annoncé la signature d'une collaboration stratégique avec Pfizer portant sur BioPrint®. Aux termes de cet accord pluriannuel, Pfizer a accès à l'ensemble des données de BioPrint® et aux outils pharmaco-informatiques associés. Cerep produit également, à l'usage exclusif de Pfizer, de nouvelles données BioPrint® sur la base de composés propres à Pfizer.

Le 10 février 2003, Cerep a annoncé le renouvellement pour l'année 2003 du contrat de collaboration stratégique conclu en décembre 1997 avec la société Sanofi-Synthelabo .

Le 18 février 2003, la Société a annoncé la signature d'un accord scientifique majeur avec Eli Lilly & Cie. Aux termes de cet accord, Cerep et Eli Lilly ont entrepris 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, Eli Lilly a accès à certaines données de BioPrint®.

Le 16 septembre 2003, Cerep a confirmé l'enregistrement d'une IND (Investigational New Drug - demande d'autorisation de procéder au démarrage des essais cliniques) auprès de la FDA américaine (US Food and Drug Administration) pour un nouvel antagoniste du récepteur LFA-1 obtenu au cours de sa collaboration avec Bristol-Myers Squibb. L'enregistrement de l'IND a entraîné le versement par Bristol-Myers Squibb à Cerep du premier paiement d'étape prévu par l'accord de collaboration stratégique.

Le 15 janvier 2004, Cerep a annoncé l'acquisition d'Hesperion, société spécialisée dans le développement clinique qui emploie 130 professionnels en Suisse (siège) aux Pays-Bas et en Israël et a réalisé un chiffre d'affaires d'environ 11 millions d'euros en 2003. La transaction a été finalisée le 9 février 2004 par le versement d'environ 10,2 millions d'euros en échange de la totalité des actions d'Hesperion.

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 leur durée de vie usuelle :

- . Brevet, 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.

Lignées cellulaires

En 2003, Cerep a procédé à l'acquisition et la production de lignées cellulaires. Celles-ci constituent le matériel biologique destiné à produire les protéines utilisées dans la réalisation des tests de profilage pharmacologique.

Ce matériel biologique reproductible indéfiniment est comptabilisé en bien corporel non amortissable à l'actif du bilan. Il est évalué au coût d'acquisition ou au coût de production lorsqu'il est créé par Cerep.

A l'arrêt des comptes, l'intérêt de chaque lignée est jugé en fonction de la valeur de marché de la lignée, de son intérêt scientifique, de la présence au catalogue de tests pharmacologiques l'utilisant et de la réalisation récente de ces tests. Cet examen décide du maintien de la valeur comptable de la lignée ou de son provisionnement total.

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 les consommables utilisés lors des tests ;
- . Les en-cours de production sont constitués de monomères et de composés chimiques ;
- . Les produits intermédiaires sont des produits biologiques : protéines obtenues des lignées cellulaires cultivées et préparations destinées aux tests pharmacologiques ;
- . Les produits finis sont des bibliothèques de molécules chimiques.

Les stocks de produits finis, les en-cours de production et les produits intermédiaires sont valorisés au coût de production. Ce coût est constitué du coût des matières, des fournitures, de la main-d'œuvre directe ainsi que de toutes les autres charges directes et indirectes afférentes.

Une provision pour dépréciation des stocks est constituée si la valeur de réalisation prévisionnelle est inférieure à la valeur brute déterminée selon les modalités indiquées ci-dessus.

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. INSTRUMENTS FINANCIERS

La société 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 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 2004, prises au 31 décembre 2003, ne donnent lieu à aucune constatation de perte ou profit latent à cette date. Seuls les éventuels montants des primes des instruments de couverture sont enregistrés en charges financières.

La société 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. La différence entre les intérêts à payer et les intérêts à recevoir est enregistrée en charges ou en produits financiers.

B.8. SUBVENTIONS, AIDES ET AVANCES REMBOURSABLES

Cerep bénéficie de subventions, d'aides à l'innovation ou d'avances remboursables en relation avec son activité de recherche et ses investissements.

Les aides remboursables et avances obtenues dans le cadre de programmes de recherche de Cerep sont constituées principalement d'avances à taux nul remboursables en cas de succès. Pendant la durée du programme et en l'absence de perspective d'échec Cerep comptabilise l'intégralité du montant attribué en dettes financières diverses au passif du bilan. Au dénouement, en cas d'échec, la partie restant acquise est comptabilisée en subventions d'exploitation au compte de résultat.

Les subventions d'exploitation dont bénéficie Cerep sont comptabilisées au compte de résultat dès leur obtention.

Les montants des subventions, aides et avances octroyés mais non encore versés sont comptabilisés en montants à recevoir au poste "autres créances" de l'actif du bilan.

B.9. 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€	01.01.03	Augmentation	Diminution	Transferts	31.12.03
Valeurs brutes					
Brevets, licences	132		132		
Autres immobilisations incorporelles	989	300		1	1 290
Immobilisations en-cours	1	66		-1	66
Total	1 122	366	132		1 356
Amortissements					
Brevets, licences	107	4	111		
Autres immobilisations incorporelles	848	312			1 160
Total	955	316	111		1 160

C.1.2. Immobilisations corporelles

K€	01.01.03	Augmentation	Diminution	Transferts	31.12.03
Valeurs brutes					
Agencements des constructions	1 349	369	14		1 704
Matériel et outillage	4 478	780	5	25	5 278
Autres immobilisations corporelles	1 152	210		15	1 377
Immobilisations en cours	37	327		-33	331
Avances et acomptes	7	31		-7	31
Total	7 023	1 717	19		8 721
Amortissements					
Agencements des constructions	235	144	1		378
Matériel et outillage	2 871	663	4		3 530
Autres immobilisations corporelles	929	95			1 024
Total	4 035	902	5		4 932

Les acquisitions et les mises en service de l'exercice représentent principalement des équipements de laboratoire (780 K€), des agencements de constructions (369 K€) et des lignées cellulaires décrites ci-après.

Depuis la mise en œuvre du programme d'acquisition et de production de lignées cellulaires, Cerep a comptabilisé 456 K€ de lignées à l'actif immobilisé :

- . 124 K€ ont été acquises auprès de ses fournisseurs, 84 K€ sont en service et 40 K€ sont enregistrées en immobilisations en-cours au 31 décembre 2003 ;
- . 332 K€ ont été produites par les équipes de Cerep, 78 K€ sont en service à la date de clôture et 254 K€ sont inscrites en immobilisations en-cours.

Enfin, sur ce programme, Cerep a maintenu en charges 70 K€ en 2003 au titre des lignées non réalisables ou pour lesquelles des étapes d'élaboration ont échoué.

C.1.3. Immobilisations financières brutes

Elles sont constituées par :

K€	31.12.02	31.12.03
Titres de la filiale Cerep, Inc.	597	597
Titres de la filiale Cerep Japan Corp.		80
Avances faites à Cerep, Inc.	1 378	1 382
Dépôts et cautionnements	174	183
Avance preneur crédit-bail immobilier	973	1 131
Total	3 122	3 373

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

- . à un versement de 373 K€ à Cerep, Inc. sous forme de prêt effectué en début d'exercice d'une part ;
- . aux remboursements de ce prêt pour 88 K€ d'autres part ;
- . à la variation de l'écart de change latent pour 281 K€ constaté à la clôture.

Liste des filiales et participations

K€	Informations financières (1)				
	Capital (2)	Capitaux propres autres que le capital (3)	Quote-part du capital détenue (4)	Chiffre d'affaires HT de l'exercice 2003 (8)	Résultats de l'exercice 2003 (9)
Filiales et participations					
Cerep, Inc. 15318 NE 95th St. Redmond, WA 98052 USA	597	-997	100%	5 883	-24
Cerep Japan Corporation Ebisu Prime Square Tower 16th Floor -1-1-39n Hiroo Shibuya-ku Tokyo - Japon	80		100%	265	13
K€			Filiales	Participations	
Filiales et participations (suite)			Françaises (12)	Françaises (12)	Etrangères (12)
Valeur comptable des titres détenus (5) :					
- brute :			677		
- nette :			80		
Montant des prêts et avances accordés (6)			1 382		
Montant des cautions et avals donnés (7)			185		
Montant des dividendes encaissés (10)			-		

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



C.1.4. Stocks et en-cours

Principales composantes des stocks et en-cours

K€	Brut	Provision	Net
Matières premières	2 107		2 107
Fournitures	381		381
En-cours de production	112		112
Produits intermédiaires	248		248
Produits finis	724	22	702
Total	3 572	22	3 550

C.1.5. Créances

Echéances des créances

K€	Montant brut	- 1 an	1 à 5 ans	+ 5 ans
Créances rattachées aux participations	1 382	106	132	1 144
Immobilisations financières	1 315	55	434	826
Clients et comptes rattachés	9 807	9 622	185	
Créances fiscales et sociales	2 677	1 989	688	
Autres créances	578	471	107	
Charges constatées d'avance	613	613		
Total	16 372	12 856	1 546	1 926

Le montant des factures clients à établir est de 2 851 K€ au 31 décembre 2003.

Les créances fiscales et sociales comprennent notamment 1 779 K€ de Crédit impôt recherche.

Détail des autres créances au 31 décembre 2003

Créance liée à la fermeture du site de Lille en 2000	214 K€
Créances sur organismes de crédit-bail	25 K€
Avoirs fournisseurs	1 K€
Fournisseurs débiteurs	114 K€
Créances sur rétrocessions de frais	148 K€
Subventions à recevoir	59 K€
Remboursement d'assurance à recevoir	17 K€
Total à la clôture	578 K€

C.1.6. Inventaire du portefeuille

Titres de participation

K€	% de participation directe	Valeur nette comptable
1000 actions de valeur nominale 0,01€ de Cerep, Inc.	100,00	-
200 actions de valeur nominale 398,91 € de Cerep Japan Corp.	100,00	80
Total		80

Valeurs mobilières de placement

K€	Valeur nette comptable	Valeur de marché
13 752 actions propres de valeur nominale 0,30 € ¹	119	113
Sicav monétaires et obligataires	19 371	19 413
Total	19 490	19 526

¹ Solde de liquidités associées aux actions propres : 56 K€

C.1.7. Provisions pour dépréciation d'actif

K€	01.01.03	Augmentation	Diminution	31.12.03
Immobilisations financières	1 053	-	56	997
Stocks de produits finis	22	-	-	22
Clients	172	42	29	185
Valeurs mobilières (actions propres)	54	-	8	46
Total	1 301	42	93	1 250

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 997 K€. Elle correspond à la situation nette négative de la filiale au 31 décembre 2003 et a été imputée en priorité sur les titres de participation (597 K€) puis sur les créances vis-à-vis de la filiale (400 K€).

C.2. BILAN PASSIF

C.2.1. Tableau de variation des capitaux propres

K€	Situation au 31.12.02	Affectation du résultat au 31.12.02	Conversion de BSA et d'OSA	Augmentation de capital	Résultat de l'exercice	Situation au 31.12.03
Capital social	3 586		4			3 590
Prime d'émission	26 348		39			26 387
Réserve légale	217					217
Réserves indisponibles	53					53
Réserve spéciale PVL	21					21
Autres réserves	450					450
Report à nouveau	-5 637	4 170				-1 467
Résultat	4 170	-4 170			405	405
Total	29 208		43		405	29 656

Au 31 décembre 2003, 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 de l'option de souscription et la valeur nominale de l'action ainsi souscrite est enregistrée en prime d'émission.

Le tableau ci-après récapitule les options de souscription d'actions qui restent à convertir en actions au 31 décembre 2003 :

Assemblée générale	Conseil d'administration	Nombre d'options	Nombre d'actions potentielles	Prix de souscription		Date limite d'exercice
				pour 5 actions	pour 1 action	
26-06-1998	07-09-1998	39 450	197 250	40,02 € ¹ 42,15 € ²		06-09-2005
26-06-1998	21-01-1999	2 000	10 000	23,54 € ¹ 24,78 € ²		20-01-2006
26-06-1998	07-07-1999	13 710	68 550	15,19 € ¹ 15,99 € ²		06-07-2006
26-06-1998	24-09-1999	320	1 600	15,79 €		23-09-2006
26-06-1998	19-01-2000	26 470	132 350	20,55 € ¹ 21,64 € ²		18-01-2007
26-06-1998	13-06-2000	6 680	33 400	73,58 € ¹ 77,45 € ²		12-06-2007
10-05-2000	20-12-2000	9 333	46 665	78,75 € ¹ 82,90 € ²		19-12-2007
10-05-2000	07-12-2001	80 410	402 050		16,73 € ¹ 17,61 € ²	06-12-2008
10-05-2000	18-07-2002	3 700	18 500		12,69 €	17-07-2009
05-06-2002	non mis en œuvre					
Total nombre d'actions nouvelles potentielles			910 365			

¹ Pour les bénéficiaires résidant en France

² Pour les bénéficiaires résidant aux Etats-Unis

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

C.2.2. Les provisions

K€	01.01.03	Dotations	Reprises		Changement de méthode	31.12.03
			(provision utilisée)	(provision non utilisée)		
Provisions pour risques	362	521	343			540
Provisions pour charges	340	102	17			424
Total	702	623	360			964

Impact (net des charges encourues)

K€	Dotations	Reprises		Changement de méthode	31.12.03
		(provision utilisée)	(provision non utilisée)		
Résultat d'exploitation	102	17			-102
Résultat financier	502	324			-502
Résultat exceptionnel	19	19			-19
Total	623	360			-623



La provision pour indemnités de départ à la retraite, comptabilisée pour un montant de 309 K€, est calculée selon la méthode rétrospective sur la base des hypothèses suivantes :

	31.12.02	31.12.03
Age de départ à la retraite	60 ans	60 à 65 ans
Taux de progression des salaires	1,5%	1,5%
Taux moyen des charges sociales	38,4%	40,1%
Taux d'actualisation	4,9%	4,96%
Montant de la provision	275 K€	309 K€

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 décembre 2002 pour les calculs établis du 31 décembre 2002, et du mois d'octobre 2003 pour ceux du 31 décembre 2003. La recommandation 03-R-01 du 1er avril 2003 du Conseil national de la comptabilité, relative aux règles de comptabilisation et d'évaluation des engagements de retraite et avantages similaires, précise les modalités d'évaluation et de comptabilisation des engagements de retraite. Elle est applicable au 1er janvier 2004, avec une possibilité d'application anticipée au 1er janvier 2003. Cette recommandation sera appliquée par Cerep à compter de l'exercice 2004.

La provision pour risques au 31 décembre 2003 correspond au risque de non-récupération des impôts forfaitaires annuels versés en 2003 et en 2002 pour 37 K€ et au risque de change encouru à la date de clôture à hauteur de 502 K€ dont 469 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 aucun danger pour l'environnement de par leur 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).

C.2.3. Etat des dettes

Echéancier des dettes au 31 décembre 2003

K€	Montant brut	- 1 an	+ 1 à 5 ans	+ 5 ans
Etablissement de crédit	2 967	1 015	1 947	5
Dettes financières diverses	881	358	523	
Acomptes reçus sur commandes	1 589	1 589		
Fournisseurs et rattachés	3 343	3 343		
Dettes fiscales et sociales	2 309	2 309		
Dettes sur immobilisations	376	376		
Autres dettes	88	88		
Produits constatés d'avance	2 357	2 357		
Total	13 910	11 435	2 470	5

Au cours de la période Cerep a souscrit plusieurs emprunts à taux fixes (3% à 3,56%) auprès d'établissements de crédit pour un montant total de 941 K€. Ces emprunts sont principalement destinés à financer des acquisitions d'équipements de laboratoire et de bureau. Ils prendront fin entre février 2006 et février 2009.

C.2.4. Charges à payer

Intérêts courus sur emprunts	13 K€
Fournisseurs – Factures non parvenues	1 158 K€
Dettes fiscales et sociales	1 800 K€
Autres	55 K€
Total	3 026 K€

Les postes les plus importants des dettes fiscales et sociales sont relatifs aux congés payés (1 273 K€) et aux primes et heures supplémentaires à payer (303 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 31.12.03
	USD	Autres	
Actifs			
Immobilisations financières	1 382 ¹		1 382
Créances clients	3 698 ²	8	3 706
Trésorerie	470	65	535
Sous-total	5 550	73	5 623
Passifs			
Emprunts auprès des établissements de crédit	238		238
Fournisseurs d'exploitation	187 ³	20	207
Autres créditeurs	13		13
Sous-total	438	20	458

¹ Ce chiffre concerne exclusivement la filiale Cerep, Inc.

² L'écart de conversion actif lié à la conversion au taux de clôture des créances en devises s'élève à 318 K€.

³ Dont filiales Cerep, Inc. pour 178 K€ et Cerep Japan Corp. pour 20 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€	2002	2003	Variations	
			Valeurs	%
Services	23 596	27 605	4 009	17,0%
Recherche	9 061	4 599	-4 462	-49,2%
Autres	125	622	497	397,6%
Total	32 782	32 826	44	0,1%

D.1.2. Chiffres d'affaires par zone géographique

K€	2002		2003		Variations	
	Valeurs	%	Valeurs	%	Valeurs	%
Europe	15 055	45,9%	15 441	47,0%	386	2,6%
dont France	7 509	22,9%	6 824	20,8%	-685	-9,1%
Amérique du Nord	15 334	46,8%	15 046	45,8%	-288	-1,9%
Asie	2 392	7,3%	2 318	7,1%	-74	-3,1%
Autres	1		21	0,1%	20	NS
Total	32 782	100,0%	32 826	100,0%	44	0,1%

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.

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 2003, le chiffre d'affaires valorisé à l'avancement représente 2 625 K€.

D.2. CHARGES D'EXPLOITATION

L'augmentation des charges d'exploitation provient essentiellement des consommations (+ 30 %), des charges de personnel (+ 9%) et des "Autres achats et charges externes" (+ 31%) traduisant la croissance de l'activité de la société et l'accroissement des prestations facturées par les filiales Cerep, Inc. et Cerep Japan Corp.

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.

Les dispositions particulières de l'accord de mise à disposition de locaux à Rueil-Malmaison par UPSA, filiale



de Bristol-Myers Squibb, dans le cadre d'un bail expirant en 2008, ont pris fin en 2002. A compter du 1^{er} juin 2002, Cerep verse des loyers sur l'ensemble des bâtiments et ne bénéficie plus de réduction de charges locatives depuis octobre 2002. De plus, conformément au bail, le loyer a été révisé en fonction de l'évolution de l'indice du coût de la construction. Ces événements ont engendré un supplément de charges d'exploitation de 407 K€ en 2003 comparé à 2002.

Les frais de recherche et développement engagés au cours de l'année 2003 et intégralement comptabilisés en charges sont évalués à 11 878 K€ contre 9 744 K€ pour l'exercice 2002.

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 8 385 K€ de main d'œuvre, de charges indirectes et de structure, 1 564 K€ de matières et fournitures, ainsi que 1 929 K€ de sous-traitance (dont 1 895 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 318 K€ en 2003.

D.3. RÉSULTAT FINANCIER

Eléments constitutifs du résultat financier

K€	2002	2003
Pertes/Gains réalisés sur comptes bancaires (principalement USD)	-477	-94
Perte nette de change réalisée sur Créances/Dettes	-57	-390
Pertes/Gains réalisés sur couverture de change		1 820
Dotations/Reprise provision pour risque de change	-324	-178
Sous-total Change	-858	1 158
Abandon de créance filiale	-5 245	
Dotations/Reprise provision avance filiale	5 413	56
Résultats nets sur valeurs mobilières et placements	681	506
Dotations provision pour dépréciation VMP	-54	8
Intérêts facturés sur avance filiale	248	30
Intérêts sur emprunts	-106	-149
Autres intérêts, charges et produits assimilés	3	78
Résultat financier	82	1 687

D.4. RÉSULTAT EXCEPTIONNEL

K€	2002	2003
Produits de cession d'actif	66	14
Reprise sur provisions exceptionnelles	15	19
Total des produits exceptionnels	81	33
Rappel d'impôts non IS		
Frais d'augmentation de capital		
Pénalités et amendes	4	3
Valeur nette comptable des actifs cédés ou sortis	74	29
Dotations aux provisions pour risques exceptionnels	19	19
Total des charges exceptionnelles	97	51
Résultat exceptionnel	-16	-18

D.5. IMPÔTS

Ventilation de l'impôt sur les bénéfices

K€	Résultat avant impôt	Impôt	Résultat net après impôt
Résultat courant	304		304
Résultat exceptionnel	-18	19	-37
Crédit Impôt Recherche		-138	138
Résultat net comptable	286	-119	405

Incidence des évaluations fiscales dérogatoires : non applicable
 Accroissements et allègements de la dette future d'impôt

K€	Montant	Impôt
Accroissements		
Ecart de conversion actifs à la date de clôture	585	201
Total des accroissements	585	201
Allègements		
Provisions non déductibles l'année de leur comptabilisation	536	184
Charges à payer non déductibles l'année de leur comptabilisation	192	66
Produits taxés d'avance	42	14
Ecart de conversion passifs à la date de clôture	60	21
Amortissements réputés différés	2 940	1 009
Déficit reportable	577	198
Total des allègements	4 347	1 492

D.6. EFFECTIF

L'effectif moyen de l'exercice 2003 est de 309 salariés.

Personnel salarié au 31 décembre 2003

Catégories	Effectif
Cadres	93
Techniciens	174
Employés	43
Total	310

D.7. ENGAGEMENTS DONNÉS

D.7.1. Crédit-bail

- . Redevances de crédit-bail mobilier restant à payer 1 901 K€
- . Redevances de crédit-bail immobilier restant à payer 6 672 K€

K€	Constructions	Matériel & Outillage	Autres	Total
Valeur d'origine	5 306	2 346	166	7 818
Amortissements				
Cumuls antérieurs	392	313	5	710
Dotations de l'exercice	330	357	16	703
Total	722	670	21	1 413
Redevances payées				
Cumuls antérieurs	577	412	12	1 001
Exercice	466	431	37	934
Total	1 043	843	49	1 935
Redevances à payer				
à 1 an au plus	511	487	37	1 035
de 1 an à 5 ans	2 046	1 277	100	3 423
à plus de 5 ans	4 115	-	-	4 115
Total	6 672	1 764	137	8 573
Valeurs résiduelles				
à 1 an au plus	-	-	-	-
de 1 an à 5 ans	-	21	1	22
à plus de 5 ans	16	-	-	16
Total	16	21	1	38

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

- . 5,34 % et 5,25 % pour la construction ;
- . 4,17 % à 5,60 % pour le matériel et le mobilier.



Les travaux d'extension du site de Celle l'Evescault ont été financés par crédit bail. Un avenant au contrat de crédit bail immobilier a été signé le 28 novembre 2002. Le versement des redevances a débuté le 5 mai 2003. Les pré-loyers facturés jusqu'alors ont été enregistrés comme des redevances. Ils représentent pour 2003 une charge de 44 K€.

Ce financement prévoit l'octroi par Cerep d'une avance preneur portant intérêt au même taux, de même échéance et remboursée par le bailleur au même rythme que le financement de crédit bail. La rémunération de cette avance a donné lieu à la comptabilisation d'un produit d'intérêt de 52 K€ en 2003.

Par ailleurs, Cerep a bénéficié pour ces travaux de subventions d'investissement qui ont été versées directement au crédit-bailleur. Elles viennent en réduction des échéances versées selon le rythme du financement.

D.7.2. Cautions accordées

Une garantie a été accordée le 6 décembre 1999 par Cerep SA au profit de sa filiale Cerep, Inc. à hauteur de 234 K\$ soit 185 K€ (voir C.1.3 – Immobilisations financières brutes, page 82).

D.7.3. Autres engagements

Obligations contractuelles	Total	Paiements dus par période		
		- 1 an	+ 1 à 5 ans	+ 5 ans
Dettes à long terme	4 045	1 466	2 575	5
Obligations en matière de crédit-bail	8 612	1 035	3 445	4 131
Obligations en matière de location-financement	545	287	258	-
Contrats de location simple	1 644	893	731	20
Obligations d'achats irrévocables	280	280	-	-
Achats et ventes de devises à terme non couverts	6 649	6 649	-	-
Autres obligations à long terme	-	-	-	-
Total	21 775	10 610	7 009	4 156

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	1 790	155	1 635	-
Total	1 790	155	1 635	-

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	38	38	-	-
Garanties sur contrat de crédit-bail immobilier ¹	1 131	55	251	826
Obligations de rachat	-	-	-	-
Autres engagements commerciaux	-	-	-	-
Total	1 169	93	251	826

¹ 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 2003, 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.8. ENGAGEMENTS REÇUS

Obligations contractuelles	Total	Montant des engagements par période		
		- 1 an	+ 1 à 5 ans	+ 5 ans
Lignes de crédit non utilisées	921	921	-	-
Lettres de crédit	-	-	-	-
Clauses de retour à meilleure fortune ¹	4 355	-	-	4 355
Garanties	-	-	-	-
Obligations de rachat	-	-	-	-
Autres engagements commerciaux	-	-	-	-
Total	5 276	921	-	4 355

¹ Cette clause engage Cerep, Inc. à verser 25% de son résultat net à Cerep SA pendant 10 ans, soit jusqu'au 31 décembre 2011, à concurrence de l'abandon de créance de 5 500 K\$ réalisé en 2002.

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 10 juin 2003 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°03-467 en date du 22 mai 2003), Cerep au cours de l'exercice 2003, a acheté 27 977 actions au cours moyen de 8,20 euros et vendu 23 587 actions au cours moyen de 8,24 euros. 13 752 actions propres sont inscrites au nom de la société au 31 décembre 2003.

L'autorisation à opérer en Bourse sur les actions de la Société donnée au Conseil d'administration fixe, à compter du 10 juin 2003, un prix maximum d'achat par action de 31,70 euros et un prix minimum de vente par action de 3,34 euros. Le montant maximal des fonds destinés à la réalisation de ce programme de rachat d'action a été fixé à 2 000 K€.

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 2003 (soit 13 752 actions) est comptabilisé en valeurs mobilières de placement à l'actif du bilan.

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

(en euros)	31.12.99	31.12.00	31.12.01	31.12.02	31.12.03
Capital en fin d'exercice					
Capital social	3 214 470	3 212 943	3 545 621	3 585 893	3 589 665
Nombre des actions ordinaires existantes ¹	10 542 770	10 709 810	11 818 735	11 952 975	11 965 550
Nombre des actions à dividende prioritaire (sans droit de vote) existantes	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Nombre maximal d'actions futures à créer :					
· par conversion d'obligations	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
· par exercice de droits de souscription ¹	767 330	836 240	1 117 965	922 940	910 365
Opérations et résultats de l'exercice					
Chiffre d'affaires hors taxes	10 557 113	17 130 545	26 090 962	32 782 342	32 825 881
Résultat avant impôt, participation et charges calculées (amortissements et provisions)	-2 152 026	1 307 542	3 923 998	622 016	1 836 299
Impôt sur les bénéfices (nombre négatif indique un produit d'impôt)	-898 197	-1 097 605	-496 454	-17 676	-119 469
Participation des salariés due au titre de l'exercice	-	-	-	-	-
Résultat après impôt et charges calculées (amortissements et provisions)	-5 195 904	144 246	1 964 400	4 169 421	404 988
Résultat distribué	-	-	-	-	-
Personnel					
Effectif moyen des salariés pendant l'exercice	127	171	217	283	309
Montant de la masse salariale	3 656 455	5 197 403	6 995 023	8 656 400	9 393 489
Sommes versées au titre des avantages sociaux	1 856 059	2 412 106	3 103 337	3 924 182	4 307 008

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



RAPPORT GÉNÉRAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES SOCIAUX

Exercice clos le 31 décembre 2003

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

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 2003, sur :

- . le contrôle des comptes sociaux de la société Cerep, tels qu'ils sont joints au présent rapport,
- . la justification de nos appréciations,
- . les vérifications spécifiques et les informations prévues par la loi.

Les comptes sociaux 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 sociaux

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

II. Justification des appréciations

En application des dispositions de l'article L. 225-235 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, introduites par la loi de sécurité financière du 1^{er} août 2003 et applicables pour la première fois à cet exercice, nous portons à votre connaissance les éléments suivants :

- . Dans le cadre de notre appréciation des principes comptables suivis par la société, nous avons été conduits à apprécier la régularité et la correcte application des principes de comptabilisation du chiffre d'affaires présentés en annexe dans le paragraphe B.9, eu égard à la nature des contrats signés avec les clients.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes sociaux, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion sans réserve exprimée dans la première partie de ce rapport.

III. 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 sociaux 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 sociaux.

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

Le 2 juin 2004,

Les Commissaires aux comptes,

Groupe Y,
Michel Aimé

Ernst & Young Audit,
Claude Hazard

RAPPORT SPÉCIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES

Exercice clos le 31 décembre 2003

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.

1. CONVENTIONS AUTORISÉES AU COURS DE L'EXERCICE

1.1. Prêts à la société Cerep, Inc.

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

Autorisation du conseil d'administration du 16 décembre 2002 avec effet de la convention au 4 février 2003.

Nature et objet . Le prêt à la filiale Cerep, Inc. résulte d'un emprunt contracté par Cerep SA afin de permettre à Cerep, Inc. de bénéficier de conditions d'emprunt plus attractives sur le financement de matériels.

Modalités . Le montant du prêt est de 400 000 \$, il sera remboursable *in fine* au plus tard le 6 février 2004. Ce prêt est rémunéré au taux de 3,56 %. Sur l'exercice 2003, le total des intérêts facturés par Cerep SA à Cerep, Inc. est de 10 377 €.

1.2. Convention de trésorerie avec Cerep, Inc. et Cerep Japon Corporation

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

Autorisation du conseil d'administration du 28 avril 2003.

Nature et objet . Cette convention a pour objectif de mettre en place une gestion centralisée de trésorerie au sein du Groupe.

Modalités . Cerep SA assure la gestion et verse un intérêt aux filiales présentes équivalent à celui qu'elles ont pu obtenir des organismes financiers.
. La convention prévoit également le prêt de fonds aux filiales ainsi que la possibilité de garder les excédents auprès d'organismes financiers.

1.3. Conventions de Service Agreement avec Cerep Japon Corporation

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

Autorisation du conseil d'administration du 25 septembre 2003

Nature et objet . Cette convention a pour objet de définir les conditions selon lesquelles les services rendus par la filiale Cerep Japon Corporation sont rémunérés. Ces services de commercialisation et de marketing sont rémunérés à la filiale sur les bases de leurs coûts majorés de 5 %.

Modalités . Sur l'exercice 2003, la filiale Cerep Japon Corporation a facturé au titre de ces services la somme de 268 250 € à Cerep SA.



1.4. Prêt remboursable *in fine* avec Cerep, Inc.

Administrateur concerné : Thierry Jean, Président du conseil d'administration des deux sociétés.
Autorisation du conseil d'administration du 19 mars 2003.

Nature et objet . Le solde des avances en dollars au 31 décembre 2003 par votre société à sa filiale a été transformé en prêt du 19 mars 2003 de 418 056 \$ remboursable *in fine* au plus tard le 31 décembre 2008.

Modalités . Il a été consenti des avances à Cerep, Inc. pour un montant de 748 021 dollars. Une partie de ces avances avait fait l'objet d'un abandon de créances au 31 décembre 2002. Le solde à la date de clôture est de 418 056 dollars, soit 331 004 € transformée en 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 %.

- . 125 000 \$ pourront faire l'objet d'un remboursement en actions de la société Cerep au plus tard le 31 décembre 2008.
- . Les intérêts comptabilisés au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2003 s'élèvent à 8 564 €. Ce prêt n'a pas fait l'objet d'une convention en actions de la société Cerep, Inc. sur 2003.

2. CONVENTIONS CONCLUES AU COURS D'EXERCICES ANTÉRIEURS

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

2.1. Contrat d'assurance "responsabilité mandataires sociaux"

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

Nature et objet . Assurance visant à couvrir la responsabilité civile des mandataires sociaux et des dirigeants de la société.

Modalités . Convention applicable à compter du 1er février 1999 jusqu'au 31 décembre 1999, renouvelable ensuite par tacite reconduction par périodes annuelles.

2.2. Convention avec Cerep, Inc.

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

Nature et objet . Prêt du 19 janvier 2000 de 476 246 dollars, remboursable en actions de la société Cerep, Inc., lors de la prochaine augmentation de capital ou remboursable *in fine* au plus tard le 31 décembre 2005.

Modalités . Ce prêt n'a pas fait l'objet d'une conversion en actions de la société Cerep, Inc. au cours de l'exercice 2003.

- . Les intérêts comptabilisés, au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2003, s'élèvent à 9 756 €.

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

Nature et objet . Prêt du 20 mars 2001 de 375 701 dollars, remboursable en actions de la société Cerep, Inc., lors de la prochaine augmentation de capital ou remboursable *in fine* au plus tard le 31 décembre 2006.

Modalités . Ce prêt n'a pas fait l'objet d'une conversion en actions de la société Cerep, Inc. au cours de l'exercice 2003.

- . Les intérêts comptabilisés, au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2003, s'élèvent à 7 696 €.

Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées (suite)

c - 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 décembre 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 2003.
- . Les intérêts comptabilisés, au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2003, s'élèvent à 3 585 €.

d - "Research Agreement "

- Nature et objet . Facturation par Cerep, Inc. de travaux de recherche et développement effectués pour le compte de Cerep SA.
- Modalités . Convention applicable à compter du 1^{er} juillet 1998 pour une durée indéterminée modifiée par le conseil d'administration du 19 mars 2003.
- . Paiement par Cerep SA à Cerep, Inc. d'une quote-part des frais de recherche et développement supportés par cette dernière.
- . Les modifications apportées sont les suivantes :
- . les modifications sont rédigées en français,
 - . elles prévoient une faculté de résiliation à l'issue de chaque période de trente-six mois avec un préavis de six mois,
 - . le droit applicable est le droit français avec attribution de compétence aux Tribunaux de Nanterre,
 - . quelques modifications particulières portent sur le mode de rémunération des travaux réalisés ou services rendus au titre de ces conventions.
- . "Research Agreement" signé le 7 septembre 1998 devenu "Contrat de recherche", signé le 19 mars 2003.
- . Aucune facturation n'a eu lieu au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2003.

e - "Marketing Agreement"

- Nature et objet . Rémunération de Cerep, Inc. au titre des prestations commerciales qu'elle réalise au profit de Cerep SA, sur le marché nord-américain.
- Modalités . Convention applicable à compter du 1^{er} juillet 1998 pour une durée indéterminée et modifiée par le conseil d'administration du 19 mars 2003.
- . Les modifications apportées sont les suivantes :
- . les modifications sont rédigées en français,
 - . elles prévoient une faculté de résiliation à l'issue de chaque période de trente-six mois avec un préavis de six mois,
 - . le droit applicable est le droit français avec attribution de compétence aux Tribunaux de Nanterre,
 - . quelques modifications particulières portent sur le mode de rémunération des travaux réalisés ou services rendus au titre de ces conventions.
- . "Marketing Agreement" signé le 7 septembre 1998 devenu "Contrat de marketing", signé le 19 mars 2003.
- . La facturation par Cerep, Inc., au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2003, s'élève à 1 184 313 €.

f - "Management Agreement"

- Nature et objet . Rémunération de Cerep SA au titre des prestations de management qu'elle réalise au profit de sa filiale, en matière stratégique, financière, juridique et scientifique ainsi que pour la gestion des ressources humaines, l'informatique et les communications.
- Modalités . Convention applicable à compter du 1^{er} juillet 1998 pour une durée indéterminée modifiée par le conseil d'administration du 19 mars 2003.
- . Les modifications apportées sont les suivantes :
- . les modifications sont rédigées en français,
 - . elles prévoient une faculté de résiliation à l'issue de chaque période de trente-six mois avec un préavis de six mois,



- . le droit applicable est le droit français avec attribution de compétence aux Tribunaux de Nanterre,
- . quelques modifications particulières portent sur le mode de rémunération des travaux réalisés ou services rendus au titre de ces conventions.
- . "Management Agreement" signé le 7 septembre 1998 devenu "Contrat de management", signé le 19 mars 2003.
- . La facturation à Cerep, Inc., au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2003, s'élève à 622 387 €.

g - Convention BioPrint agreement avec la société Cerep, Inc.

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

Autorisation du conseil d'administration du 21 décembre 1999, modifiée par le conseil d'administration du 19 mars 2003.

Nature et objet . Prestations réalisées par Cerep, Inc., dans le cadre de sa collaboration avec Cerep SA.

- Modalités
- . Convention applicable à compter du 1er novembre 1999 pour une durée indéterminée.
 - . Les modifications apportées sont les suivantes :
 - . les modifications sont rédigées en français,
 - . elles prévoient une faculté de résiliation à l'issue de chaque période de trente-six mois avec un préavis de six mois,
 - . le droit applicable est le droit français avec attribution de compétence aux Tribunaux de Nanterre,
 - . quelques modifications particulières portent sur le mode de rémunération des travaux réalisés ou services rendus au titre de ces conventions.
 - . BioPrint Agreement signé le 21 décembre 1999 devenu "Contrat BioPrint", signé le 19 mars 2003.
 - . La charge comptabilisée, au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2003, s'élève à 1 682 592 € ht.

Le 2 juin 2004

Les Commissaires aux comptes,

Groupe Y,
Michel Aimé

Ernst & Young Audit,
Claude Hazard



5. Gouvernement d'entreprise

Faits marquants en 2003

L'assemblée générale des actionnaires qui s'est tenue le 10 juin 2003 a nommé David A. Edwards 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 six administrateurs, ces derniers étant tous des administrateurs indépendants au sens du rapport Bouton du 23 septembre 2002, à l'exception de Jean-Paul Boulan, administrateur de la Société depuis plus de douze ans.

Le conseil d'administration s'est réuni trois fois en 2003, avec un taux de présence de l'ensemble des administrateurs de plus de 80%.

Le conseil d'administration a adopté un règlement intérieur qui régit son fonctionnement (voir 5.8. – Rapport du Président du conseil d'administration, page 101).

Par ailleurs, 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 : administrateur de SpinX (biotechnologies - France) et de LEEM Recherche (association pour la promotion de la recherche et de l'innovation - France).

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.

Éric Belot est un spécialiste de la santé, tant dans ses aspects sociaux qu'économiques. Après des études d'ingénieur et de médecine, il a travaillé successivement dans l'industrie pharmaceutique puis dans de grands cabinets de conseil en stratégie (Sandoz, Coopers & Lybrand, Arthur D. Little International, Inc.). Il dirige aujourd'hui le cabinet de conseil High Tech Consult SAS.

Autres mandats et fonctions : Président du conseil d'administration de High Tech Consult (conseil en finance et en stratégie - France).

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.

Jean-Paul Boulan a une expérience de plus de vingt ans comme chargé d'affaires puis directeur des participations dans plusieurs structures de capital risque (Sofinnova, Opportune finance, OTC Asset management, ...).
Autres mandats et fonctions : membre du conseil de surveillance de Bionisis (matériel analytique de laboratoire - France).

Nombre d'actions détenues dans le capital de Cerep : 36 411

. **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.

Professeur émérite à l'Université de Lille et directeur honoraire de l'Institut Pasteur de Lille qu'il a dirigé jusqu'en 2000, André Capron est membre de l'Académie française des Sciences. Il a consacré l'ensemble de sa carrière scientifique à l'étude de la biologie des parasites et au développement de nouvelles stratégies de prévention des grandes endémies parasitaires, notamment les bilharzioses. Parallèlement à ses activités de recherche, il a pris une part active au développement de la recherche biomédicale dans les pays en développement.

Autres mandats et fonctions : administrateur de la société ISTAC SA (biotechnologies - France).

Nombre d'actions détenues dans le capital de Cerep : 340

- **David Edwards** est administrateur depuis 2003 ; 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 2008.
Cofondateur de Advanced Inhalation Research (AIR), qui fait maintenant partie de la société cotée en bourse Alkermes, de Pulmatrix, entreprise fondée en 2002 et dédiée au développement d'une nouvelle thérapie contre les infections pulmonaires et de Mend (ou Medicine in need) dédiée au développement d'une nouvelle thérapie contre la tuberculose, David Edwards est également fondateur de The Cloud Foundation (Boston) et de l'Association Nuage (Paris), deux organisations philanthropiques dédiées au soutien de programmes basés sur l'art pour les jeunes en difficultés à Boston et à Paris. Il est professeur de biotechnologie à Harvard.
Autres mandats et fonctions : néant
Nombre d'actions détenues dans le capital de Cerep : 100
- **Georges Hibon** est administrateur depuis 2000 ; son mandat d'administrateur viendra à expiration à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2005.
Georges Hibon est actuellement conseiller de plusieurs entreprises et organismes en Europe et en Amérique du nord. Il a plus de 35 ans d'expérience dans l'industrie pharmaceutique, les biotechnologies, et le secteur des vaccins. Après 18 ans passés chez Merck où il a occupé divers postes aux affaires européennes et à l'international, il rejoint en 1990 Pasteur Mérieux Connaught (aujourd'hui Aventis Pasteur) qu'il quitte en 1998 en qualité de PDG de PMC North America. Georges Hibon est diplômé de HEC.
Autres mandats et fonctions : administrateur d'Epimmune (biotechnologies - Etats-Unis) et de Apton (biotechnologies - Etats-Unis).
Nombre d'actions détenues dans le capital de Cerep : 5
- **Pierre Simon** est administrateur depuis 1997 ; son mandat d'administrateur viendra à expiration à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2008.
Pierre Simon a été professeur de pharmacologie à la faculté de médecine de la Pitié-Salpêtrière et directeur du département de pharmacologie clinique de l'Hôpital de la Salpêtrière de 1967 à 1986, date à laquelle il rejoint le groupe Sanofi comme directeur de la Recherche & Développement et membre du Comité exécutif. Ses principaux travaux ont porté sur la psychopharmacologie expérimentale et clinique et sur la méthodologie des essais thérapeutiques.
Autres mandats et fonctions : administrateur de Sanofi-Synthélabo Recherche et de IDM (Immuno-Designed Molecules).
Nombre d'actions détenues dans le capital de Cerep : 12 255

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.**
Avant de rejoindre Cerep, Mark Crawford a été Vice-President de Lasure & Crawford Inc. et Directeur drug discovery 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, General counsel & Corporate secretary**
Sophie Macault est en charge des affaires juridiques, de l'information et des relations avec les autorités de mar-



ché. 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 régulièrement 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/activités de services
. Marie-Christine Bodinier,	Directeur de la relation clientèle scientifique
. François Caussade, docteur en pharmacie,	Directeur de la biologie/drug discovery
. Nicolas Froloff, polytechnicien, docteur en biologie,	Directeur de la modélisation moléculaire
. 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

5.2.4. Comité d'audit

Le comité d'audit est composé de deux administrateurs et d'un professionnel indépendant choisi pour ses compétences et sa connaissance de la Société (Jean-Paul Moinard, expert-comptable, commissaire aux comptes, vice-président du Conseil supérieur de l'ordre des experts comptables).

Le comité d'audit, chargé d'évaluer en permanence l'existence et l'efficacité des procédures de contrôle financier et de contrôle des risques de la société, a notamment pour mission d'examiner :

- . le périmètre de consolidation,
- . les comptes sociaux et consolidés annuels et semestriels,
- . les procédures de contrôle,
- . les programmes et travaux d'audit interne,
- . la pertinence des options comptables,
- . les risques et engagements hors bilan significatifs,
- . tout sujet susceptible d'avoir une incidence significative, financière et comptable,
- . l'état annuel des contentieux, litiges ou arbitrages importants.

Le comité peut procéder à des visites et auditions de responsables opérationnels ou de personnes qui participent à l'élaboration des comptes. Il peut entendre les commissaires aux comptes même en l'absence des dirigeants. Il peut recourir à des experts extérieurs.

Il intervient lors de la sélection des commissaires aux comptes et avant chaque renouvellement de ceux-ci. Il se tient informé des honoraires qui leur sont versés et veille au respect des règles garantissant leur indépendance.

Au cours de l'année 2003, le comité d'audit s'est réuni une fois.

Membres

- . Eric Belot
- . Jean-Paul Boulan
- . Jean-Paul Moinard

5.2.5. Autres comités

5.2.5.1. Comité scientifique

Créé en 2003, il est composé de trois administrateurs indépendants choisis pour leurs compétences dans les différents aspects de la drug discovery. Il se réunit en tant que de besoin et a pour rôle principal d'examiner les ac-

tivités de la Société dans le domaine de la recherche et du développement. Le comité scientifique revoit périodiquement les différents programmes de drug discovery de la Société et est consulté sur tous projets d'acquisition de produits ou candidats médicaments.

Membres

- . André Capron
- . David Edwards
- . Pierre Simon

5.2.5.2. Comité social et environnement

Le comité social et environnement a été créé en 2003. Sa composition définitive n'est pas arrêtée. Il a pour rôle d'apprécier et de se prononcer sur tous les aspects principaux de la politique sociale et environnementale de la Société.

Georges Hibon, administrateur indépendant, siègera à ce comité.

5.3. RÉMUNÉRATION ET INTÉRÊTS DES DIRIGEANTS

(voir également 5.6. – Options de souscription d'actions, page 101).

5.3.1. Rémunération et avantages de toute nature versés en 2003 par Cerep SA aux mandataires sociaux (et rappel 2002)

Mandataire social concerné	Montant de la rémunération brute totale et avantages de toute nature versés	
	en 2002 ¹	en 2003 ²
Thierry Jean, Président-directeur général	276 300 €	289 961 €
Eric Belot, administrateur	9 147 €	6 000 €
Jean-Paul Boulan, administrateur	15 245 €	7 500 €
Georges Hibon, administrateur	15 245 €	7 500 €
Pierre Simon, administrateur	7 623 €	6 000 €
André Capron, administrateur	néant	1 500 €
David Edwards, administrateur	-	néant

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

² sont inclus les rémunérations et avantages de toute nature, y compris les jetons de présence, effectivement versés au cours de l'exercice 2003. Les jetons de présence au titre de l'exercice 2003 ont été versés en 2004 (voir 5.3.3.).

La rémunération de Thierry Jean, Président-directeur général, ne comprend pas de jetons de présence à l'attribution desquels il n'est pas éligible. Sa rémunération se décompose comme suit : salaire 245 034 euros, bonus 40 000 euros et avantages en nature 4 927 euros.

La rémunération des administrateurs est constituée exclusivement des jetons de présence.

5.3.2. Rémunération et avantages de toute nature versés en 2003 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 2003 se sont élevés à 34 375 euros (montant brut ou après retenue à la source s'il y a lieu) et se répartissent comme suit : Eric Belot a reçu 5 500 euros, Jean-paul Boulan 8 000 euros, Georges Hibon 5 575 euros, Pierre Simon 5 500 euros, André Capron 8 000 euros et David Edwards 1 700 euros. Ils ont été versés en début d'exercice 2004. Les personnes morales et le Président ne sont pas éligibles aux jetons de présence.

5.4. DIX PERSONNES LES MIEUX RÉMUNÉRÉES

La rémunération versée par la Société aux dix personnes les mieux rémunérées s'est élevée à 1 271 925 euros en 2003.



5.5. HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES ET DES MEMBRES DE LEURS RÉSEAUX PRIS EN CHARGE PAR LE GROUPE (ANNÉE 2003)

Audit	Groupe Y	%	Ernst & Young Audit	%
Commissariat aux comptes et certification des comptes annuels et consolidés	47 000 € ht	100	50 633 € ht	45
Missions accessoires	-	-	61 750 € ht	55
Autres prestations, le cas échéant (juridique, fiscal, social)	-	-	-	-
Total	47 000 € ht	100%	112 383 € ht	100%

5.6. OPTIONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS

Voir également 2.2.5.3. – Options de souscription d'actions, page 11.

5.6.1. Options de souscription d'actions attribuées en 2003 aux dirigeants et au personnel

Aucune option de souscription d'actions n'a été attribuée aux dirigeants et mandataires sociaux en 2003. Plus généralement, aucune option de souscription d'actions n'a été attribuée aux salariés en 2003.

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

En 2003, 4 500 actions ont été souscrites au prix moyen de 4,11 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 900 options de souscription d'actions attribuées au titre du plan 1998.

5.7. OPÉRATIONS CONCLUES AVEC LES MANDATAIRES SOCIAUX ET CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES

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

Au cours de l'exercice 2003, il n'a pas été conclu de convention entre la Société et un actionnaire détenant plus de 5% des droits de vote ou une entreprise contrôlant un tel actionnaire.

5.8. RAPPORT DU PRÉSIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION (article 117 de la loi de sécurité financière article 225-37 alinéa 6 du Code de commerce)

5.8.1. Conditions de préparation et d'organisation des travaux du conseil d'administration

5.8.1.1. Composition et fonctionnement du conseil d'administration

Composition du conseil d'administration

L'administration de Cerep SA est confiée à un conseil d'administration qui comprend le Président et six administrateurs :

Président	Thierry Jean
Membres	Eric Belot Jean-Paul Boulan André Capron David Edwards Georges Hibon Pierre Simon

Le mandat des administrateurs est d'une durée de six années. Les administrateurs sont toujours rééligibles mais ne doivent pas être âgés de plus de soixante quinze ans. Chaque administrateur doit être propriétaire d'une action au moins pendant toute la durée de son mandat.

Au cours de l'année écoulée, un nouvel administrateur – David A. Edwards – a été nommé par l'assemblée générale mixte du 10 juin 2003. Monsieur Pierre Simon a été renouvelé dans ses fonctions.

Au sens des critères du rapport Bouton du 23 septembre 2002 rappelés ci-après, cinq des six administrateurs de la Société sont indépendants. Un administrateur – Jean-Paul Boulan – n'a pas cette qualité en raison de sa présence au conseil d'administration depuis plus de douze ans.

"Critères à retenir pour qualifier un administrateur d'indépendant – extrait du rapport Bouton de septembre 2002 – section II
Par souci de clarification, les critères que devraient examiner le Comité et le Conseil afin de qualifier un administrateur d'indépendant et de prévenir les risques de conflit d'intérêts entre l'administrateur et la direction, la société ou son groupe, devraient être les suivants :

- . Ne pas être salarié ou mandataire social de la société, salarié ou administrateur de sa société-mère ou d'une société qu'elle consolide et ne pas l'avoir été au cours des cinq années précédentes.
- . Ne pas être mandataire social d'une société dans laquelle la société détient directement ou indirectement un mandat d'administrateur ou dans laquelle un salarié désigné en tant que tel ou un mandataire social de la société (actuel ou l'ayant été depuis moins de cinq ans) détient un mandat d'administrateur.
- . Ne pas être (ou être lié directement ou indirectement) client, fournisseur, banquier d'affaire, banquier de financement : significatif de la société ou de son groupe, ou pour lequel la société ou son groupe représente une part significative de l'activité.
- . Ne pas avoir de lien familial proche avec un mandataire social.
- . Ne pas avoir été auditeur de l'entreprise au cours des cinq années précédentes (article L 225-225 du Code de Commerce).
- . Ne pas être administrateur de l'entreprise depuis plus de douze ans. A titre de règle pratique, la perte de la qualité d'administrateur indépendant au titre de ce critère ne devrait intervenir qu'à l'expiration du mandat au cours duquel il aurait dépassé la durée de 12 ans.

S'agissant des administrateurs représentant des actionnaires importants de la société ou de sa société-mère, le groupe de travail propose de les considérer comme indépendants dès lors qu'ils ne participent pas au contrôle de la société. Au delà d'un seuil de 10% en capital ou en droits de vote, il convient que le Conseil, sur rapport du Comité des nominations, s'interroge systématiquement sur la qualification d'indépendant en tenant compte de la composition du capital de la société et de l'existence d'un conflit d'intérêts potentiel".

Fonctionnement du conseil d'administration

En 2003, le conseil d'administration s'est réuni trois fois.

Les administrateurs ont été assidus aux réunions du conseil avec un taux de présence de l'ensemble des administrateurs de 80%.

Ont participé aux séances du conseil d'administration :

- . les six administrateurs,
- . le Président,
- . le Directeur financier,
- . le General counsel & Corporate secretary, Secrétaire du conseil,
- . quatre représentants des salariés du Groupe en France.

Ont participé à certaines séances du conseil d'administration :

- . les commissaires aux comptes

L'ordre du jour des réunions du conseil est élaboré par le Secrétaire après échange avec le Président.

Avant chaque réunion et dans un délai raisonnable, les administrateurs reçoivent l'ordre du jour et des dossiers aussi complets que possible contenant les éléments nécessaires à leur réflexion.

Ainsi, les administrateurs peuvent-ils consacrer, pour la préparation des réunions du conseil et des comités auxquels ils siègent, le temps nécessaire à l'examen des dossiers et demander, quand ils le jugent utile, des documents complémentaires pour l'accomplissement de leur mission.

Les administrateurs agissent dans le respect de la loi et de la réglementation en vigueur et notamment les pratiques de bonne gouvernance (rapports Viénot et Bouton). Ils participent activement et en toute liberté aux délibérations et apportent leurs connaissances et leur compétence professionnelle dans l'intérêt général des actionnaires et de l'entreprise.

Le fonctionnement du conseil d'administration est régi par un règlement intérieur. Le règlement intérieur arrête notamment les règles relatives à la composition du conseil en vue d'assurer son indépendance, au contenu et à la communication des informations qui lui sont remises, au mode de fonctionnement et aux attributions des différents comités, au respect de la confidentialité, au traitement des informations privilégiées, à la détention, à l'achat et à la cession des titres de la Société.

Au cours de l'exercice 2003, les réunions du conseil ont porté essentiellement sur l'examen et l'arrêté des comptes consolidés et sociaux (annuels et semestriels), l'affectation du résultat, les orientations stratégiques et les opérations majeures telles que les acquisitions projetées par la Société, les questions relatives au rachat d'actions et au gouvernement d'entreprise, les rémunérations des mandataires sociaux et des dirigeants (sur rapport du comité de rémunération), la répartition des jetons de présence, la convocation de l'assemblée générale et l'examen des documents qui y sont présentés.

L'ensemble des décisions ont été prises par le conseil d'administration à l'unanimité des membres présents ou représentés.

Le conseil d'administration a apporté certaines limites aux pouvoirs du Président-directeur général. Ainsi sont soumises à l'approbation du conseil toutes décisions d'investissement d'un montant supérieur à 5 millions d'euros et toutes décisions d'acquisition.

5.8.1.2. Composition et fonctionnement des comités

Dès 1997, le conseil d'administration a mis en place un comité de rémunération. Depuis cette date plusieurs co-



mités ont été constitués à savoir un comité stratégique, un comité scientifique, un comité social et environnement et un comité d'audit.

Le 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
- . Mark S. Crawford, Executive Vice-President Business development, Président de Cerep, Inc.
- . Frédéric Revah, Directeur scientifique
- . Jean-Yves Latombe, Directeur administratif et financier
- . Sophie Macault, General counsel & Corporate secretary

Le comité d'audit

Créé en 2003, le comité d'audit est composé de trois membres dont un administrateur indépendant. Il se réunit trimestriellement et ses décisions sont prises à la majorité.

Le comité d'audit, chargé d'évaluer en permanence l'existence et l'efficacité des procédures de contrôle financier et de contrôle des risques de la société, a notamment pour mission d'examiner :

- . le périmètre de consolidation,
- . les comptes sociaux et consolidés annuels et semestriels,
- . les procédures de contrôle,
- . les programmes et travaux d'audit interne,
- . la pertinence des options comptables,
- . les risques et engagements hors bilan significatifs,
- . tout sujet susceptible d'avoir une incidence significative, financière et comptable,
- . l'état annuel des contentieux, litiges ou arbitrages importants.

Le comité peut procéder à des visites et auditions de responsables opérationnels ou de personnes qui participent à l'élaboration des comptes. Il peut entendre les commissaires aux comptes même en l'absence des dirigeants. Il peut recourir à des experts extérieurs.

Il intervient lors de la sélection des commissaires aux comptes et avant chaque renouvellement de ceux-ci. Il se tient informé des honoraires qui leur sont versés et veille au respect des règles garantissant leur indépendance.

Au cours de l'année 2003, le comité d'audit s'est réuni une fois.

Membres

- . Eric Belot
- . Jean-Paul Boulan
- . Jean-Paul Moinard

Le comité de rémunération

Créé début 1997, le comité de rémunération est composé de deux membres, dont un administrateur indépendant. Il 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 ses filiales. 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

Le comité scientifique

Créé en 2003, il est composé de trois administrateurs indépendants choisis pour leurs compétences dans les différents aspects de la drug discovery. Il se réunit en tant que de besoin et a pour rôle principal d'examiner les activités de la Société dans le domaine de la recherche et du développement. Le comité scientifique revoit périodiquement les différents programmes de drug discovery de la Société et est consulté sur tous projets d'acquisition de produits ou candidats-médicaments.

Membres

- . André Capron
- . David Edwards
- . Pierre Simon

Comité social et environnement

Le comité social et environnement a été créé en 2003. Sa composition définitive n'est pas arrêtée. Il a pour rôle d'apprécier et de se prononcer sur tous les aspects principaux de la politique sociale et environnementale de la Société.

Georges Hibon, administrateur indépendant, siègera à ce comité.

5.8.2. Procédures de contrôle interne

5.8.2.1. Objectif et définition du contrôle interne

Le contrôle interne est un dispositif défini et mis en œuvre par la direction générale, le management et le personnel du Groupe visant à fournir une assurance raisonnable que les objectifs suivants sont atteints :

- . fiabilité de l'information comptable et financière ;
- . réalisation et optimisation de la conduite des opérations ;
- . conformité aux lois et aux réglementations applicables ;
- . sécurité des actifs.

L'un des objectifs du contrôle interne est de prévenir et maîtriser les risques d'erreurs ou de fraude, en particulier dans les domaines comptables et financiers. Cependant, comme tout système de contrôle, il ne peut donner de garantie absolue que de tels risques aient été totalement éliminés ou maîtrisés.

5.8.2.2. Environnement de contrôle

Le petit nombre d'entités du Groupe et la relative simplicité du découpage organisationnel permet de préparer et d'orienter les choix stratégiques au niveau central en donnant l'autonomie d'action et de proposition aux unités opérationnelles.

L'efficacité des procédures de contrôle est fonction de l'intégrité et de l'éthique dont font preuve les personnes qui créent les contrôles, les gèrent et en assurent le suivi. Le conseil d'administration et la direction générale s'efforcent de montrer l'exemple afin qu'un environnement éthique imprègne les fonctions et les niveaux du Groupe. Cet environnement est renforcé par le règlement intérieur ainsi que par les codes et les pratiques de bonne conduite dans les domaines scientifique, expérimental, sécurité, financier et administratif. La direction et le management du Groupe et particulièrement le Président-directeur général développent et communiquent la culture d'entreprise de Cerep.

La compétence reflète la connaissance et les aptitudes nécessaires à l'accomplissement des tâches requises à chaque poste. La direction des ressources humaines et l'encadrement fixe le niveau de qualité requis pour chaque poste et favorise le développement de compétences par la formation et le partage des connaissances et fixe les attentes en matière de recrutement.

La composition et l'activité du conseil d'administration et du comité d'audit constituent un facteur d'efficacité du contrôle interne.

Dans la définition de la structure du Groupe, organisé par activités, Cerep cherche à refléter le schéma d'organisation et le niveau de centralisation adaptés à ses besoins. Le Groupe engage des changements d'organisation lorsque se présentent des nouveaux besoins liés à son activité ou à l'ordonnement des processus.

La politique "ressources humaines" traduit les exigences du Groupe en matière d'intégrité, d'éthique et de compétence au travers du recrutement, de la formation, de la rémunération et des actions correctives.

5.8.2.3. Procédures de contrôle spécifiques

Chaque collaborateur du Groupe contribue au contrôle interne, selon son niveau de responsabilité et d'implication.

L'organisation de la direction générale, la composition du conseil d'administration et des comités spécialisés concourent au bon fonctionnement de la Société, dans l'efficacité et la transparence. La direction générale et l'encadrement donnent l'exemple par des principes de conduite et contribuent à la mise en œuvre des procédures de contrôle destinées à permettre la réalisation des objectifs de leurs divisions.

La direction financière a un rôle de pilotage vertical et transversal. Il englobe la responsabilité indirecte de contrôle des activités des entités et des directions.

La direction de l'assurance qualité contribue par ses actions au système de contrôle interne. Comme celui-ci, elle implique une analyse des processus et la mise en place de points de contrôle. Le Groupe exploitera ces synergies.

La direction des systèmes d'information a un rôle central dans la mise à disposition d'outils de contrôle interne et d'évaluation.

Risque d'erreur ou de fraude

L'ensemble des éléments du contrôle interne participe à la maîtrise du risque d'erreur et du risque de fraude. Ce sont d'abord les éléments de base du contrôle interne qui contribuent à la maîtrise de ce risque :

- . Le plan d'organisation établi de manière systématique et qui consiste en une définition des tâches notamment au travers de fiches de postes, une définition des pouvoirs et des responsabilités illustrée par la diffusion et la



- mise à jour de l'organigramme, l'intégrité et la compétence du personnel entretenue par la formation, l'existence d'une documentation (information et instruction) satisfaisante, et la conservation de l'information.
- . Les procédures d'autorisation et de supervision, la politique d'embauche, la réglementation de l'accès aux locaux, aux matériels, aux outils et données informatiques et aux matières de Cerep forment les principaux contrôles sur le personnel de l'entreprise.
- . La mise en place de contrôles réciproques par la séparation des tâches (auto-contrôle), particulièrement concernant les fonctions liées à la trésorerie, aux achats, aux stocks et aux immobilisations.

En complément, Cerep cherche à maîtriser le risque d'erreur et de fraude lié à la saisie et au traitement manuel des opérations en organisant des automatismes et des contrôles au sein et entre les systèmes d'information, et dans leurs échanges avec l'extérieur, dans le but d'éviter la ressaisie et d'assurer l'intégrité et l'exhaustivité des ordres et des enregistrements.

Risques liés aux achats, aux stocks et aux fournisseurs de matières et d'équipements

Des procédures encadrent les différentes natures d'achats et approvisionnements pour prévenir les risques auxquels est exposé le Groupe et particulièrement Cerep SA. Celles-ci se placent généralement dans le cadre du programme qualité, et visent à prévenir les risques liés aux matières stratégiques (matériel biologique et chimique) et à l'exploitation (consommables utilisés dans les activités pharmacologiques et chimiques) :

- . Fournisseurs : le risque de carence, de défaillance ou de rupture d'approvisionnement est contrôlé par les procédures de sélection et de revue des fournisseurs et la diversification lorsque celle-ci est possible, ou le recours à la production interne.
- . Produits : la vérification de la qualité, des conditions de stockage et des péremptions fait partie des procédures de contrôle qualité.
- . Prix : la Société a signé des contrats annuels d'achat avec ses principaux fournisseurs et effectue des évaluations régulières.

Des audits réguliers portant sur des fournisseurs significatifs sont réalisés au plan de la qualité et des méthodes de travail.

Les achats d'équipements sont encadrés dans le plan de développement annuel par la procédure budgétaire. Celle-ci identifie les acquisitions autorisées pour l'exercice. Les demandes d'équipement non budgétées sont soumises à une procédure spécifique de justification et de validation. Les autorisations d'achat obéissent à un circuit d'approbation défini par type et par importance de montant.

Risques liés au change et aux instruments financiers

Le Groupe a mis en place en 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. Celle-ci concerne principalement les créances nettes et la facturation en dollar US de Cerep SA. Un cabinet conseil spécialisé assiste la Société dans la définition et la révision de la stratégie de couverture en fonction d'hypothèses de cours de change cible. Il effectue des actualisations ou des simulations du rythme des encaissements et de la facturation en devises, qui permettent de contrôler la variation des cours de change par rapport aux instruments dénoués et en place et d'assurer l'équilibre des types de couverture utilisés. La direction financière et le trésorier analysent régulièrement la situation synthétique des éléments dénoués et non échus, des objectifs de couverture et de leur adéquation, selon une hypothèse de poursuite de la stratégie, une hypothèse de liquidation immédiate et une hypothèse d'évolution défavorable de la devise.

Risques juridiques

La direction juridique assiste les entités du Groupe dans la négociation et la rédaction des contrats ainsi que dans le suivi des engagements contractuels qui en découlent. Elle leur apporte tous conseils dans les principaux domaines du droit des affaires et l'analyse des situations litigieuses.

S'agissant de la protection de la propriété intellectuelle du Groupe, des procédures permettent d'identifier les inventions puis de déposer les demandes de brevets afférentes avec l'aide de cabinets conseils spécialisés.

Le début de discussions avec un prospect et la fourniture de certaines informations commerciales ou stratégiques prévoient l'établissement préalable d'accords de confidentialité afin notamment de protéger la propriété industrielle et le savoir-faire du Groupe. Les procédures de démarrage d'études de pharmacologie, de livraison de produits chimiques et plus généralement de prestations de services prévoient l'existence préalable d'un contrat de fourniture de services ou de vente de produits définissant notamment les conditions d'intervention de la Société et les obligations des parties en matière de propriété industrielle et/ou d'exploitation des résultats.

En liaison avec la procédure d'établissement des comptes, un recensement des litiges en cours permet l'évaluation des provisions correspondantes inscrites au passif ou enregistrées hors bilan.

Risques liés à l'hygiène, la sécurité et l'environnement (HSE)

Un comité d'hygiène et de sécurité existe sur chaque site. Il se réunit au moins une fois par trimestre. Il s'attache à identifier et à maîtriser les dangers relatifs à l'exposition aux substances manipulées, ainsi que les risques de santé au travail et les risques environnementaux.

Un responsable sécurité rattaché directement au Président-directeur général a été recruté courant 2003.

Le comité a élaboré des systèmes et des procédures visant à prévenir les accidents susceptibles de survenir sur

chacun des sites français. Les retours d'expérience après accident sont diffusés aux sites concernés. Un tableau de bord mensuel consolide une série d'indicateurs HSE concernant les sites opérationnels et la visite médicale.

Un référentiel interne de standards et de directives s'applique à l'ensemble des implantations du Groupe dans le monde.

5.8.2.4. Organisation de l'élaboration de l'information financière et comptable

La production et l'analyse de l'information financière s'appuient sur un ensemble de procédures de gestion financière formées principalement des plans à moyen terme, des budgets, des comptes consolidés trimestriels, des comptes analytiques trimestriels et des rapports opérationnels mensuels.

Plans à moyen terme

Les plans à moyen terme mesurent et simulent les conséquences des décisions stratégiques sur les grands équilibres financiers du Groupe. Ils servent de support à l'appréciation régulière de la performance des entités et des directions opérationnelles et à l'élaboration de scénarii stratégiques par la direction générale du Groupe.

Budgets

Les budgets se construisent sur la base d'échanges entre les directions opérationnelles et la direction générale en trois étapes: les grandes orientations de développement d'activité et d'objectifs de recherche et développement sont fixés au quatrième trimestre de chaque année et diffusés aux directions opérationnelles. Celles-ci construisent des plans de développement et renseignent leurs besoins de manière détaillée en matière d'investissement et d'équipement, en ressources humaines et en fonctionnement dans un outil spécifique. La direction générale évalue les plans de développement, procède à des arbitrages et communique les décisions aux directions. Les réalisations sont suivies et analysées chaque trimestre.

Consolidation

Le responsable de la consolidation est rattaché au directeur financier, lui-même membre du comité stratégique.

La consolidation des comptes est établie quatre fois par an, par la production de comptes complets semestriels et annuels et à chaque trimestre par des comptes d'exploitation adjoints d'éléments significatifs.

Les procédures de consolidation mises en place ont pour objectif d'assurer une conformité des données aux règles en vigueur (normes comptables et instructions françaises, principes comptables groupe tels qu'exposés dans les annexes aux comptes consolidés), une fiabilité de l'information financière, et l'intégrité des données.

En préparation de chaque consolidation, un calendrier identifie les principales échéances et les responsabilités de la consolidation, des directions comptables, des directions opérationnelles ou des commissaires aux comptes. La filiale américaine et ses commissaires aux comptes reçoivent les instructions précisant le calendrier, les éléments à communiquer, les principes et méthodes retenues par le Groupe, ainsi que les points spécifiques à prendre en compte. Sa liasse de consolidation est validée par les commissaires aux comptes. Le Groupe utilise un progiciel de consolidation qui gère l'alimentation des liasses de consolidation des entités et applique un ensemble de contrôles de cohérence, assiste le processus de rapprochement et l'élimination des opérations intragroupes, intègre les écritures de retraitement de consolidation et produit des états nécessaires à la validation, l'analyse et la présentation. A l'issue des opérations d'élaboration des comptes, une réunion de synthèse réunit les responsables de la consolidation et des comptabilités, le directeur financier et les commissaires aux comptes pour présenter les principaux contrôles effectués et valider les points significatifs de comptabilité et de consolidation.

Comptabilité

Les comptabilités des entités du Groupe sont organisées de manière centralisée et exploitent largement les systèmes d'information. Le service comptable de Cerep SA à Poitiers traite les opérations des deux sites français et le service comptable de Cerep, Inc. à Seattle ses propres opérations ainsi que celles de Cerep Japon. Chaque entité utilise un progiciel de comptabilité générale dimensionné à ses besoins. Cerep SA utilise un module de comptabilité auxiliaire gérant les immobilisations, un progiciel de traitements bancaires et a mis en place des alimentations automatiques des progiciels annexes de paie et d'achats vers la comptabilité générale. La comptabilisation du chiffre d'affaires de pharmacologie et la constatation de l'avancement sur ces études sont issues du système d'information développé par Cerep qui gère l'ensemble des travaux de laboratoire (LIMS). Celui-ci consiste en différents modules complémentaires qui traitent les informations relatives aux clients, les modalités tarifaires, suivent les étapes du déroulement d'une étude, de la réception des composés en provenance du client à la préparation et livraison des résultats, et permettent d'obtenir le pourcentage d'avancement des études.

Les contrôles de base du travail comptable visent à garantir que les opérations ont fait l'objet de documentation et d'un enregistrement, que tout enregistrement est justifié par une opération documentée, et qu'il n'y a pas d'erreur dans la comptabilisation des montants. Les enregistrements manuels ou automatiques font l'objet d'un contrôle systématique avec les éléments préparatoires. Les procédures d'arrêt des comptes sont définies par le responsable de la comptabilité générale et comportent des vérifications spécifiques propres aux travaux de séparation de périodes, aux inventaires physiques et à la valorisation des stocks et des en-cours, aux calculs des amortissements, à la constatation des valeurs d'inventaire et des dépréciations, ainsi qu'à l'évaluation des risques et à la constatation des provisions.



Reporting périodique

Cerep établit un reporting trimestriel de répartition analytique des charges donnant les charges directes et indirectes affectées à chaque unité opérationnelle, permettant de comparer leur rentabilité aux objectifs et aux prévisions. Les directions opérationnelles présentent au comité stratégique un reporting mensuel d'activité comportant le chiffre d'affaires, les consommations de matières et d'heures par projet (client et recherche et développement), des indicateurs opérationnels ainsi que l'analyse des écarts par rapport aux objectifs et aux prévisions.

Suivi des actifs

Le suivi des équipements de Cerep SA est centralisé auprès des services généraux qui s'assurent notamment de l'existence de contrats de garantie et de maintenance des matériels et équipements de laboratoires. Ils organisent, avec la direction de la qualité le cas échéant, les opérations de vérification et de maintenance du matériel de laboratoire. Ils coordonnent l'identification des incidents et des pannes et proposent les remplacements. Ils sont responsables des mises en service de matériel et contribuent à la détermination de la valeur d'inventaire et à l'évaluation pour le service administratif des couvertures d'assurance liées aux matériels et aux bâtiments.

Chacun des sites en France a un responsable des stocks de matières premières et de consommables. Ils organisent le stockage, les inventaires physiques semestriels et identifient les éléments détériorés, obsolètes ou à rotation lente.

Les services comptables de Cerep SA et de Cerep, Inc. sont responsables de la facturation et du suivi des créances clients. Ils analysent les balances âgées, obtiennent lorsque nécessaire des rapports de situation financière de clients potentiels ou existants, et coordonnent la relance par le service de relation clientèle des retards de paiement. Ils identifient les créances douteuses, proposent les dépréciations, et adressent les litiges à la direction juridique.

Les placements et la gestion de trésorerie sont de la responsabilité du gestionnaire de trésorerie, dans le respect de la stratégie définie par la direction générale, de la politique d'investissement et de la sélection des organismes financiers arrêtés par la direction financière. Cette dernière analyse régulièrement les éléments fournis par les différents organismes financiers, la comptabilité et la trésorerie.

Suivi des engagements hors-bilan

Le Groupe s'assure de manière régulière de l'évolution des engagements hors bilan de ses entités. Ce contrôle est effectué notamment dans le cadre de la préparation des comptes annuels dans l'inventaire des engagements de type commercial, crédit-bail, location, ou financier et inclut une revue des clauses d'exigibilité des nouveaux contrats significatifs de l'exercice. Le service administratif de Cerep SA effectue un suivi régulier des nantissements et garanties données aux organismes financiers afin de contrôler leur adéquation aux soldes des financements et identifier les situations de levée.

Thierry Jean
Président

RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LE RAPPORT DU PRÉSIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Rapport des commissaires aux comptes, établi en application du dernier alinéa de l'article L. 225-235 du Code de commerce, sur le rapport du Président du conseil d'administration de la société Cerep SA pour ce qui concerne les procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière

Mesdames, Messieurs les actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de la société Cerep et en application des dispositions du dernier alinéa de l'article L. 225-235 du Code de commerce, nous vous présentons notre rapport sur le rapport établi par le Président de votre société conformément aux dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2003.

Sous la responsabilité du conseil d'administration, il revient à la direction de définir et de mettre en œuvre des procédures de contrôle interne adéquates et efficaces. Il appartient au Président de rendre compte, dans son rapport, notamment des conditions de préparation et l'organisation des travaux du conseil d'administration et des procédures de contrôle interne mises en place au sein de la société.

Il nous appartient de vous communiquer les observations qu'appellent de notre part les informations données dans le rapport du Président, concernant les procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Nous avons effectué nos travaux selon la doctrine professionnelle applicable en France. Celle-ci requiert la mise en œuvre de diligences destinées à apprécier la sincérité des informations données dans le rapport du Président, concernant les procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière. Ces diligences consistent notamment à :

- prendre connaissance des objectifs et de l'organisation générale du contrôle interne, ainsi que des procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière, présentés dans le rapport du Président ;
- prendre connaissance des travaux sous-tendant les informations ainsi données dans le rapport.

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

Le 2 juin 2004,

Les Commissaires aux comptes,

Groupe Y,
Michel Aimé

Ernst & Young Audit,
Claude Hazard.



6. Projet des résolutions soumises à l'assemblée générale mixte du 21 juin 2004

6.1. 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 2003 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 23 707 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 2003 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 404 988 euros de la façon suivante :

Origine	
Report à nouveau antérieur	- 1 466 740 €
Résultat de l'exercice	404 988 €
Affectation	
Report à nouveau	- 1 061 752 €

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, connaissance prise du rapport du conseil d'administration et de la note d'information visée par l'Autorité des marchés financiers 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 10 juin 2003 par le vote de sa huitième 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 euros (hors frais) le prix maximum d'achat des actions et à 4,10 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 l'Autorité 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 2004 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.

Sixième résolution

L'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité des assemblées générales ordinaires, fixe à 100 000 euros le montant global et maximum des jetons de présence qui seront alloués aux membres du conseil d'administration au titre de l'exercice 2004 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.

6.2. RÉOLUTIONS RELEVANT DE LA COMPÉTENCE DE L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE EXTRAORDINAIRE

Septième 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 10 juin 2003.

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 pré-



sente assemblée, impartir de passer les écritures comptables correspondantes, procéder à la modification corrélative des statuts et plus généralement accomplir toutes les formalités nécessaires.

Huitième 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.



7. Calendrier indicatif des dates de publication des informations financières 2004

Clôture de l'exercice					31 décembre
Résultats annuels définitifs /consolidés 2003					26 mars 2004
Résultats semestriels					30 septembre 2003
Chiffres d'affaires trimestriels	1^{er} trimestre	2^e trimestre	3^e trimestre	4^e trimestre	
	11 mai 2004	5 août 2004	9 nov. 2004	Semaine 7 (2005)	
Assemblée générale					21 juin 2004

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'Évêque
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
fincom@cerep.fr



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
fincom@cerep.fr