



# SOMMAIRE

## Chapitre 1

### Responsables du document de référence et responsables du contrôle des comptes

1.1. Responsable du document de référence	3
1.2. Attestation du responsable du document de référence	3
1.3. Responsables du contrôle des comptes	3
1.4. Avis des commissaires aux comptes	3
1.5. Responsable de l'information	3

## Chapitre 2

### Renseignements à caractère général concernant la Société et le capital

2.1. Renseignements concernant la société	5
2.2. Renseignements concernant le capital social	7
2.3. Engagement de l'actionnaire dirigeant	10
2.4. Le marché du titre Cerep	11
2.5. Autres renseignements	11

## Chapitre 3

### Activités

3.1. Résumé de l'activité	13
3.2. L'industrie pharmaceutique	17
3.3. L'apport de Cerep	19
3.4. La plate-forme technologique de Cerep	19
3.5. Bioprint®	23
3.6. Le portefeuille de nouveaux médicaments de Cerep	25
3.7. Les services cliniques	25
3.8. Commercialisation	26
3.9. Informations relatives aux brevets et autres droits de propriété intellectuelle	28
3.10. Concurrence	29
3.11. Fabrication et marketing	30
3.12. Locaux	30
3.13. Développement durable	30
3.14. Principaux facteurs de risques	34
3.15. Évolution récente	42
3.16. Perspectives d'avenir	42
3.17. Chiffre d'affaires et résultat d'exploitation du premier trimestre 2005 (vérifié - non audité)	42

## Chapitre 4

### Situation financière et résultats

4.1. Commentaires des dirigeants sur la situation financière et les résultats de la Société	45
4.2. Etats financiers	59

### Annexe aux comptes consolidés

A. Faits significatifs de l'exercice	65
B. Événements postérieurs à la clôture	65
C. Principes et méthodes appliqués	65
D. Analyse des principaux postes du bilan	70
E. Analyse des principaux postes du compte de résultat	76
F. Information pro forma	81
G. Instruments financiers et engagements hors bilan	82
H. Autres informations	85

### Annexe aux comptes sociaux

A. Faits significatifs de l'exercice	93
B. Événements postérieurs à la clôture	93
C. Rappel des principes et méthodes significatifs appliqués	93
D. Analyse des principaux postes du bilan	96
E. Analyse des principaux postes du compte de résultat	102
F. Autres informations	105

## Chapitre 5

### Gouvernement d'entreprise

5.1. Conseil d'administration	113
5.2. Comités	114
5.3. Rémunération et intérêts des dirigeants	116
5.4. Dix personnes les mieux rémunérées	116
5.5. Honoraires des commissaires aux comptes et des membres de leurs réseaux pris en charge par le Groupe	117
5.6. Options de souscription d'actions	117
5.7. Opérations conclues avec les mandataires sociaux et conventions réglementées	117
5.8. Rapport du président du conseil d'administration	117

## Chapitre 6

### Projet des résolutions soumises à l'AGO du 21 juin 2005

129

## Rapports des commissaires aux comptes

Rapport spécifique des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés retraités IFRS de l'exercice 2004	57
Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés	87
Rapport général des commissaires aux comptes sur les comptes annuels	107
Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées	108
Rapport des commissaires aux comptes sur le rapport du président du conseil d'administration	125

# CHAPITRE 1



## RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE ET RESPONSABLES DU CONTRÔLE DES COMPTES

### 1.1. RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

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

### 1.2. ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

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

Le Président du conseil d'administration  
Thierry Jean

### 1.3. RESPONSABLES DU CONTRÔLE DES COMPTES

Commissaires aux comptes titulaires	Date de début du premier mandat	Durée et date d'expiration des mandats
Groupe Y 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 Hangar 16 - Entrée 1 Quai de Bacalan 33070 Bordeaux cedex représenté par Serge Guérémy	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 Figeor SA 116 Avenue du Truc 33700 Mérignac	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 SUR LE DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

En notre qualité de commissaires aux comptes de la société Cerep et en application de l'article 211-5-2 du règlement général de l'AMF, 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 à des données prévisionnelles isolées résultant d'un processus d'élaboration structuré.

Les comptes annuels et les comptes consolidés pour les exercices clos les 31 décembre 2002 et 31 décembre 2003 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.

Les comptes annuels et les comptes consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2004, ont fait l'objet d'un audit par nos soins, selon les normes professionnelles applicables en France, et ont été certifiés sans réserve, avec une observation attirant l'attention sur les notes des annexes exposant le changement de méthode lié à la première application dans les comptes annuels et dans les comptes consolidés de la recommandation CNC 2003-R.01 relative aux règles de comptabilisation et d'évaluation des engagements de retraite et avantages similaires.

Les comptes consolidés de l'exercice 2004 retraités selon le référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne ont fait l'objet d'un audit par nos soins, selon les normes professionnelles applicables en France. Dans notre rapport sur ces comptes, nous avons exprimé une opinion sans réserve sur leur établissement, dans tous leurs aspects significatifs, conformément aux règles d'élaboration décrites dans les notes qui les accompagnent, en attirant l'attention du lecteur sur :

- . le paragraphe 4.1.7 qui expose les raisons pour lesquelles l'information comparative présentée dans les comptes consolidés de l'exercice 2005 pourrait être différente des comptes consolidés retraités, joints à notre rapport,
- . le paragraphe 4.1.7.2.11 dans lequel la société indique ne pas avoir encore procédé aux reclassements des postes d'actifs et de passifs des bilans simplifiés selon leur caractère "courant" ou "non-courant" tel que défini par la norme IAS 1.
- . le fait que, s'agissant de préparer le passage au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne pour l'établissement des comptes consolidés de l'exercice 2005, les comptes consolidés retraités n'incluent pas l'information comparative relative à l'exercice 2003, ni toutes les notes annexes exigées par le référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, qui seraient nécessaires pour donner, au regard de ce référentiel, une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat de l'ensemble constitué par les entreprises comprises dans la consolidation.

Pour les informations portant sur la situation financière et les comptes ayant fait l'objet de retraitements pro forma, nos diligences ont consisté à apprécier si les conventions retenues sont cohérentes et constituent une base raisonnable pour leur établissement, à vérifier la traduction chiffrée de ces conventions, à nous assurer de la conformité des méthodes comptables utilisées pour l'établissement de ces informations avec celles suivies pour l'établissement des derniers comptes historiques ayant fait l'objet d'un audit et, le cas échéant, à vérifier leur concordance avec les comptes historiques présentés dans le document de référence.

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.

Concernant les informations pro forma contenues dans le présent document de référence, nous rappelons que ces informations ont vocation à traduire l'effet sur des informations comptables et financières historiques de la réalisation, à une date antérieure à sa survenance réelle ou raisonnablement envisagée, d'une opération ou d'un événement donné. Elles ne sont toutefois pas nécessairement représentatives de la situation financière ou des performances qui auraient été constatées si l'opération ou l'événement était survenu à une date antérieure à celle de sa survenance réelle ou raisonnablement envisagée.

Le 2 juin 2005,

Les Commissaires aux comptes

Groupe Y,  
Michel Aimé

Ernst & Young Audit,  
Serge Guérémy et Frédéric Marrot

Le document de référence inclut par ailleurs :

- . Le rapport général et le rapport sur les comptes consolidés au 31 décembre 2004 des commissaires aux comptes (respectivement page 107 et page 87 du 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 125 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

# CHAPITRE 2



## RENSEIGNEMENTS À CARACTÈRE GÉNÉRAL CONCERNANT LA SOCIÉTÉ ET LE CAPITAL

### **2.1. RENSEIGNEMENTS CONCERNANT LA SOCIÉTÉ**

#### **2.1.1. Dénomination sociale**

(article 2 des statuts de la Société)  
La dénomination de la Société est Cerep.

#### **2.1.2. Date de constitution**

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

#### **2.1.3. Siège social**

(article 4 des statuts de la Société)  
128, rue Danton - 92500 Rueil-Malmaison

#### **2.1.4. Durée de la Société**

(article 5 des statuts de la Société)  
La durée de la Société est de 99 ans et expirera le 23 janvier 2089.

#### **2.1.5. Forme juridique et législation applicable**

(article 1 des statuts de la Société)  
Société anonyme de droit français, à conseil d'administration soumise au Livre II du Code de commerce et au décret n°67-236 du 23 mars 1967 sur les sociétés commerciales.

#### **2.1.6. Exercice social**

(article 7 des statuts de la Société)  
Chaque exercice social a une durée d'une année, qui commence le 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.

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 2004, le conseil d'administration a fait usage de l'autorisation donnée par l'assemblée générale des actionnaires de Cerep des 10 juin 2003 et 21 juin 2004 conformément aux articles L. 225-20- et suivants du Code de commerce, d'acheter des actions de la Société (notes d'information visées par l'Autorité des Marchés Financiers – anciennement COB – le 22 mai 2003 sous le numéro 03-467 et le 28 mai 2004 sous le numéro 04-508).

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

Au total, la Société a, au cours de l'exercice 2004, racheté 72 191 actions au cours moyen de 9,64 euros et vendu 77 282 actions au cours moyen de 9,67 euros, en vue de la régularisation du cours de bourse unique. Au 31 décembre 2004, 8 661 actions propres sont inscrites au nom de la Société, contre 13 752 actions au 31 décembre 2003.

Depuis le début de l'exercice 2005, 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 2005 et le 30 avril 2005, elle a racheté 28 934 actions au cours moyen de 12,45 euros et vendu 26 790 actions au cours moyen de 12,55 euros.

(Voir également H.2., page 85)

### 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 2005, le capital social s'élève à 3 723 742,50 euros divisé en 12 412 475 actions de 0,30 euro de nominal, entièrement libéré.

Opérations sur le capital au cours de l'exercice 2004

Au cours de l'exercice 2004, 4 725 actions nouvelles ont été souscrites par levée d'options de souscription d'actions, soit une augmentation de capital totale de 1 417,50 euros.

Au 31 décembre 2004, le capital social s'élève à 3 591 082,50 euros divisé en 11 970 275 actions de 0,30 euro de nominal, entièrement libéré.

### 2.2.2. Évolution du capital au cours des cinq derniers exercices

Date	Opération	Nombre de titres émis	Augmentation de capital	Prime d'émission	Montant successif du capital	Nombre d'actions cumulé	Valeur nominale
CA 21.03.00	Conversion du capital en € (AGE 26.06.98)	2 107 402	-	-	3 161 103 €	2 107 402	1,50 €
CA 13.06.00	Exercice de BSA (AGE 07.10.96)	14 850	22 275 €	30 547 €	3 183 378 €	2 122 252	1,50 €
CA 13.06.00	levée d'options de souscription d'actions (AGE 31.01.97)	9 504	14 256 €	9 892 €	3 197 634 €	2 131 756	1,50 €
CA 20.12.00	Exercice de BSA (AGE 07.10.96 et 31.01.97)	5 094	7 641 €	10 478 €	3 205 275 €	2 136 850	1,50 €
CA 20.12.00	levée d'options de souscription d'actions (AGE 31.01.97)	5 112	7 668 €	5 320 €	3 212 943 €	2 141 962	1,50 €
CA 01.06.01	Exercice de BSA (AGE 31.01.97)	936	1 404 €	1 925 €	3 214 347 €	2 142 898	1,50 €
AGE 13.07.01	Division du nominal (div. par 5)	10 714 490	-	-	3 214 347 €	10 714 490	0,30 €
CA 24.09.01	Exercice de BSA (AGE 07.10.96)	1 080	324 €	224,82 €	3 214 671 €	10 715 570	0,30 €
CA 24.09.01	levée d'options de souscription d'actions (AGE 31.01.97)	62 640	18 792 €	13 039,35 €	3 233 463 €	10 778 210	0,30 €
CA 24.09.01	levée d'options de souscription d'actions (AGE 26.06.98)	8 975	2 692,5 €	29 531,62 €	3 236 155,5 €	10 787 185	0,30 €
CA 27.09.01	Augmentation de capital	988 000	296 400 €	11 381 760 €	3 532 555,5 €	11 775 185	0,30 €



## 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 14.03.02	Levée d'options de souscription d'actions (AGE 31.01.97)	93 600	47 564,09 €	19 484,09 €	3 560 635,50 €	11 868 785	0,30 €
CA 14.03.02	Levée d'options de souscription d'actions (AGE 26.06.98)	4 925	15 387 €	13 909 €	3 562 113 €	11 873 710	0,30 €
CA 14.03.02	Exercice de BSA (AGE 31.01.97)	2 880	1 463,51 €	599,51 €	3 562 977 €	11 876 590	0,30 €
CA 26.09.02	Levée d'options de souscription d'actions (AGE 26.06.98)	16 625	67 453,01 €	62 465,51 €	3 567 796,50 €	11 893 215	0,30 €
CA 26.09.02	Levée d'options de souscription d'actions (AGE 31.01.97)	59 760	30 367,849 €	12 439,84 €	3 585 892,50 €	11 952 975	0,30 €
CA 28.04.03	Levée d'options de souscription d'actions (AGE 26.06.98)	4 500	18 497,70 €	17 147,70 €	3 587 242,50 €	11 957 475	0,30 €
CA 19.03.04	Levée d'options de souscription d'actions (AGE 26.06.98)	8 075	24 523,78 €	22 104,28 €	3 589 665 €	11 965 550	0,30 €
CA 27.09.04	Levée d'options de souscription d'actions (AGE 26.06.98)	1 975	7 232,72 €	6 640,22 €	3 590 257,50 €	11 967 525	0,30 €
AGE 07.01.05	Augmentation de capital	400 000	4 014 400 €	3 894 400 €	3 710 257,50 €	12 367 525	0,30 €
CA 21.03.05	Levée d'options de souscription d'actions (AGE 26.06.98)	44 950	259 371,49 €	245 886,49 €	3 723 742,50 €	12 412 475	0,30 €

Au 30 avril 2005 et depuis la dernière augmentation de capital par levée d'options de souscriptions d'actions constatée par le conseil d'administration du 21 mars 2005, 7 000 actions nouvelles ont été créées par levée d'options de souscription d'actions portant le capital social à la somme de 3 725 842,5 euros, divisé en 12 419 475 actions.

### 2.2.3. Répartition du capital social et des droits de vote au 30 avril 2005

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 : 6,97 % des actions (865 100) et des droits de vote ; Thierry Jean : 6,93 % des actions (859 733) et des droits de vote ; Odyssee Venture : 8,86% des actions (1 099 888) 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 2005	Nombre d'actions	%
Institut Pasteur de Lille	865 100	6,97%
Thierry Jean	859 733	6,93%
Odyssee Venture	1 099 888	8,86%
Autres/Public	9 587 754	77,24%
<b>Total</b>	<b>12 412 475</b>	<b>100,00%</b>

Franchissement de seuil

Néant

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

Actionnaires	31.12.04 % du capital	31.12.03 % du capital	31.12.02 % du capital
Institut Pasteur de Lille	7,23%	7,23%	8,18%
Thierry Jean	7,18%	7,19%	7,19%
Odyssee Venture	6,88%	5,09%	-
Actions auto détenues	0,07%	0,11%	0,08%
Capital détenu par le public (y compris les salariés de Cerep)	78,64%	80,38%	84,55%
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

Seules les actions auto détenues sont privées de droit de vote.

A la connaissance de la Société, le nombre d'actionnaires de Cerep s'élevait à environ 10 237 au 30 avril 2004, date de la dernière enquête Euroclear diligentée par la Société.

La Société n'a pas mis en place de plan d'épargne salariale en actions de Cerep.

L'information dont dispose ou peut disposer la Société ne lui permet pas de connaître le nombre d'actions détenues par les salariés de Cerep, ni d'avoir connaissance de la répartition des actions de la Société entre résidents et non résidents français.

## 2.2.5. Capital potentiel

### 2.2.5.1. Autorisations d'augmentation de capital

Néant

### 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 2004, il existe trois plans d'options de souscription d'actions qui ont été mis en place respectivement par les assemblées des 26 juin 1998, 10 mai 2000 et 5 juin 2002 au profit de certains salariés et cadres dirigeants du Groupe.

#### 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, 4 725 actions ont été souscrites au titre de ce plan d'options.

#### Plan d'options 2000

L'assemblée générale du 10 mai 2000 a autorisé l'attribution de 100 000 options de souscription d'actions donnant droit à la souscription de 500 000 actions nouvelles. L'assemblée générale a donné tous pouvoirs au conseil d'administration pour consentir lesdites options, en une ou plusieurs fois, dans un délai maximum de 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.

#### 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. Le 29 novembre 2004, la totalité des options, soit 500 000 actions ont été attribuées par le conseil d'administration à 22 salariés.

Les tableaux suivants résument certaines informations concernant les options de souscription au 30 avril 2005.

#### Plan d'options 1998

Date de l'assemblée	26 juin 1998					
Nombre d'options autorisées	100 900					
Date du conseil d'administration	07.09.98	21.01.99	07.07.99	24.09.99	19.01.00	13.06.00
Nombre d'options attribuées	43 300	2 000	17 990	320	30 610	6 680
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	216 500	10 000	89 950	1 600	153 050	33 400
Dont : nombre d'actions pouvant être souscrites par les dirigeants <sup>1</sup>	72 750	7 500	37 275	0	70 000	26 200
Nombre d'options annulées <sup>2</sup>	3 650	0	0	0	0	0
Point de départ d'exercice des options <sup>3</sup>	07.09.00	21.01.01	07.07.01	24.09.01	19.01.02	13.06.02
Date d'expiration <sup>4</sup>	06.09.05	20.01.06	06.07.06	23.09.06	18.01.07	12.06.07
Prix de souscription par action	40,02 € <sup>5</sup> 42,15 € <sup>6</sup>	23,543 € <sup>5</sup> 24,782 € <sup>6</sup>	15,185 € <sup>5</sup> 15,985 € <sup>6</sup>	15,789 € <sup>5</sup>	20,553 € <sup>5</sup> 21,635 € <sup>6</sup>	73,578 € <sup>5</sup> 77,450 € <sup>6</sup>
Nombre d'actions souscrites au 30.04.05	31 875	0	29 700	0	35 450	0
Solde d'actions à souscrire (après exercice et annulation)	166 375	10 000	60 250	1 600	117 600	33 400
Nombre d'options restant à attribuer	57 600	55 600	37 610	37 290	6 680	0

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

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

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

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

<sup>5</sup> Bénéficiaires salariés ou dirigeants de Cerep SA pour 5 actions

<sup>6</sup> Bénéficiaires salariés ou dirigeants de Cerep, Inc. pour 5 actions



## RENSEIGNEMENTS À CARACTÈRE GÉNÉRAL CONCERNANT LA SOCIÉTÉ ET LE CAPITAL

### Plan d'options 2000

Date de l'assemblée	10 mai 2000			
Nombre d'options autorisées	100 000			
Date du conseil d'administration	20.12.00	07.12.01	18.07.02	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
<i>Dont : nombre d'actions pouvant être souscrites par les dirigeants<sup>1</sup></i>	0	103 700	10 000	
Nombre d'options annulées <sup>2</sup>	567	120	0	5 870
Point de départ d'exercice des options <sup>3</sup>	20.12.02	07.12.03	18.07.04	-
Date d'expiration <sup>4</sup>	19.12.07	06.12.08	17.07.09	-
Prix de souscription par action	78,753 € <sup>5</sup> 82,898 € <sup>6</sup>	16,731 € <sup>7</sup> 17,612 € <sup>8</sup>	12,694 € <sup>7</sup>	néant
Nombre d'actions souscrites au 30.04.05	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

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

<sup>2</sup> Nombre d'options annulées par les conseils d'administration du 18 juillet 2002 et du 19 mars 2003 suite au départ de certains bénéficiaires

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

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

<sup>5</sup> Bénéficiaires salariés ou dirigeants de Cerep SA pour 5 actions

<sup>6</sup> Bénéficiaires salariés ou dirigeants de Cerep, Inc. pour 5 actions

<sup>7</sup> Bénéficiaires salariés ou dirigeants de Cerep SA pour 1 action

<sup>8</sup> Bénéficiaires salariés ou dirigeants de Cerep, Inc. 1 action

### Plan d'options 2002

Date de l'assemblée	5 juin 2002	
Nombre d'options autorisées	500 000	
Date du conseil d'administration	29.11.04	
Nombre d'options attribuées	500 000	
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	500 000	
<i>Dont : nombre d'actions pouvant être souscrites par les dirigeants<sup>1</sup></i>	445 000	
Point de départ d'exercice des options <sup>2</sup>	29.11.05	
Date d'expiration <sup>3</sup>	28.11.11	
Prix de souscription par action	9,534 € <sup>4</sup>	10,036 € <sup>5</sup>
Nombre d'actions souscrites au 30.04.05	0	
Solde d'actions à souscrire	500 000	
Nombre d'options restant à attribuer	0	

<sup>1</sup> On entend par dirigeants les membres du comité stratégique (cf. Chapitre 5), dont 110 000 attribuées à Thierry Jean, PDG.

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

<sup>3</sup> Dans chaque cas, la date indiquée est celle de la date d'expiration ultime des options attribuées concernées.

<sup>4</sup> Bénéficiaires salariés ou dirigeants de Cerep SA

<sup>5</sup> Bénéficiaires salariés ou dirigeants des filiales

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 2005	Nombre d'actions	% du capital et des droits de vote
Institut Pasteur de Lille	865 100	6,28%
Thierry Jean	859 733	6,24%
Odyssee Venture	1 099 888	7,98%
Détenteurs d'options de souscriptions d'actions	1 356 440	9,85%
Autres/Public	9 594 754	69,65%
<b>Total</b>	<b>13 775 915</b>	<b>100,00%</b>

#### 2.2.6. Pacte d'actionnaires

Néant

#### 2.2.7. Nantissement

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

#### 2.3. ENGAGEMENT DE L'ACTIONNAIRE DIRIGEANT

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

## 2.4. LE MARCHÉ DU TITRE CEREP

Euronext Paris - Eurolist - Valeurs locales - Compartiment C (Small caps) : code ISIN FR0004042232  
Cerep a été introduite en bourse (Nouveau Marché - Paris) le 18 février 1998.

Volume d'échanges et cours de bourse de janvier 2003 à avril 2005 (en euros)

Mois	Nombre d'actions échangées	Cours de bourse le plus haut	Cours de bourse le plus bas	Cours moyen (dernier)
<b>Janvier 2003</b>	350 893	11,85	8,28	9,39
Février	469 616	9,70	8,00	8,31
Mars	432 112	8,48	6,52	7,38
Avril	533 855	9,20	7,07	9,10
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
<b>Janvier 2004</b>	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
Mai 2004	136 108	10,3	8,51	9,29
Juin	144 081	10,2	9,02	9,74
Juillet	315 402	10,19	8,96	9,70
Août	80 882	9,86	9	9,35
Septembre	134 091	9,94	9	9,37
Octobre	202 701	9,85	9,17	9,4
Novembre	424 354	10,28	9,8	10,03
Décembre	537 241	11,2	10,2	10,65
<b>Janvier 2005</b>	796 181	12,99	10,5	11,84
Février	735 186	14,1	12,55	13,27
Mars	249 409	13,75	11,75	13,02
Avril	273 987	13,01	10,63	12,13

## 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 D.2.2. – Comptes consolidés, page 74). 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.



# CHAPITRE 3



## ACTIVITÉS

### 3.1. RÉSUMÉ DE L'ACTIVITÉ

Cerep est un partenaire stratégique de l'industrie pharmaceutique dans le domaine de la découverte ("drug discovery") et du développement 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.

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 près de 2500 médicaments actuellement sur le marché ou ayant échoué pendant – ou à l'issue – des phases de développement clinique. Cette approche permet de limiter le nombre de produits à synthétiser et à tester dans les phases de recherche, d'orienter les candidats-médicaments lors des essais cliniques et d'identifier de nouvelles indications pour des médicaments existants, et/ou ayant échoué dans leur indication originale ou encore en cours de développement.

Depuis le 9 février 2004, Cerep a ajouté à sa plate-forme 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.

Par ailleurs, Cerep a finalisé en janvier 2005 l'acquisition de la société Molecular Engines Laboratories (MEL), spécialisée dans la découverte de nouveaux médicaments dans le domaine de l'oncologie.

Les chiffres clés du Groupe pour l'exercice 2004 sont résumés ci-après :

<b>Bilan et compte de résultat consolidés (extraits)</b>	<b>2004</b>	<b>2003</b>
<b>Bilan (K€)</b>		
Actifs immobilisés	<b>22 189</b>	12 959
Actifs circulants	<b>41 317</b>	38 284
Total actif	<b>60 506</b>	51 243
Capitaux propres	<b>31 680</b>	29 663
Provisions pour risques et charges	<b>1 259</b>	462
Dettes	<b>30 567</b>	21 118
Total passif	<b>60 506</b>	51 243
<b>Compte de résultat (K€)</b>		
Produits d'exploitation	<b>53 001</b>	35 409
. Chiffre d'affaires	<b>51 342</b>	34 121
Charges d'exploitation	<b>51 293</b>	36 397
Résultat d'exploitation	<b>1 708</b>	-988
Résultat financier	<b>768</b>	1 371
Résultat courant	<b>2 476</b>	383
Résultat exceptionnel	<b>-922</b>	-17
Impôts	<b>-1 223</b>	-95
Amortissements des écarts d'acquisition	<b>432</b>	-
Résultat net	<b>2 777</b>	461
Dépenses de R&D	<b>11 907</b>	11 790
Effectifs	<b>465</b>	342
Salaires et charges	<b>24 931</b>	16 800



## ACTIVITÉS

### Relations mère-filiales

Voir également 4.1.9. – Filiales, page 58, D.1.3. – Immobilisations financières brutes, page 96, ainsi que le rapport spécial des commissaires aux comptes de la Société sur les conventions réglementées page 108 et suivantes.

A la date du présent document de référence, la Société détient à 100% quatre filiales, Cerep, Inc. (Etats-Unis), créée en 1997, Cerep Japan Corp. (Japon), créée au début de l'exercice 2003, Hesperion Ltd. (Suisse) acquise en février 2004 et MEL SA acquise en janvier 2005.

Thierry Jean, Président-directeur général de Cerep SA, est également Chairman & CEO de Cerep, Inc., Président de Cerep Japan Corp. et Président de 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. emploie 1,5 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, en France, en Angleterre, aux Etats-Unis 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 ; elle a plus récemment étendu ses compétences au domaine du système nerveux central.

MEL est une société spécialisée dans l'identification de cibles et de produits impliqués ou utiles dans la réversion tumorale pour le traitement ou la détection de cancers. Une étude clinique de phase I/II destinée à faire la preuve du concept chez les patients atteints de leucémie myéloblastique aiguë réfractaires à tout autre type de traitement, ou en rechute, est en cours.

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.

Ce type de prestations sera également réalisé pour MEL dans des conditions similaires à celles existantes pour Cerep, Inc.

Tableau de synthèse - Données consolidées au 21 décembre 2004

(K€)	Cerep, Inc.	Cerep Japan Corp.	Sous-groupe Hesperion	Cerep SA	Total consolidé
Valeurs en consolidation (sauf dividendes)					
Actif immobilisé (y compris écarts d'acquisition)	731	8	9 310	12 140	22 189
Endettement financier hors Groupe	-	-	-	9 786	9 786
Trésorerie au bilan	31	51	4 699	11 931	16 712
Flux de trésorerie liés à l'activité	-1 877	-231	2 520	8 963	9 375
Dividendes versés dans l'exercice et revenant à la société cotée	-	-	-	-	-

### Information sectorielle

Depuis le 1er janvier 2004, le Groupe retient la ventilation par activité comme segmentation principale de son information sectorielle.

Le secteur d'activité "Collaborations et services en drug discovery" représente les activités de recherche pré-clinique de Cerep SA, Cerep, Inc. et Cerep Japan Corp. Le secteur d'activité "Services cliniques" représente les activités de service en développement clinique de Hesperion et de ses filiales.

Les tableaux ci-après fournissent la décomposition du résultat d'exploitation consolidé par secteur d'activité :

K€	Collaborations et services en drug discovery	Services cliniques	Eliminations	Total 31.12.04
Chiffre d'affaires net	37 348	14 067	-73	51 342
Autres produits	1 267	392	-	1 659
<b>Produits d'exploitation</b>	<b>38 615</b>	<b>14 459</b>	<b>-73</b>	<b>53 001</b>
Achats de matières premières, approvisionnements et variation des stocks	7 712	-	-	7 712
Autres achats et charges externes	7 347	6 005	-73	13 279
Impôts, taxes et versements assimilés	781	13	-	794
Salaires, traitements et charges sociales	17 292	7 639	-	24 931
Dotations aux amortissements et provisions	3 612	366	-	3 978
Autres charges	447	152	-	599
<b>Charges d'exploitation</b>	<b>37 191</b>	<b>14 175</b>	<b>-73</b>	<b>51 293</b>
<b>Résultat d'exploitation</b>	<b>1 424</b>	<b>284</b>	<b>-</b>	<b>1 708</b>

K€	Collaborations et services en drug discovery		N/A	N/A	31.12.03
Chiffre d'affaires net		34 121			34 121
Autres produits		1 288			1 288
<b>Produits d'exploitation</b>		<b>35 409</b>			<b>35 409</b>
Achats de matières premières, approvisionnements et variation des stocks		8 953			8 953
Autres achats et charges externes		7 074			7 074
Impôts, taxes et versements assimilés		667			667
Salaires, traitements et charges sociales		16 800			16 800
Dotations aux amortissements et provisions		2 703			2 703
Autres charges		200			200
<b>Charges d'exploitation</b>		<b>36 397</b>			<b>36 397</b>
<b>Résultat d'exploitation</b>		<b>-988</b>			<b>-988</b>

L'activité du Groupe est principalement localisée dans trois zones géographiques dans lesquelles se trouvent ses entités – Union européenne, Suisse, Amérique du Nord et Asie –, les autres régions du monde représentant une part non significative. L'essentiel des moyens humains et matériels du Groupe sont situés dans l'Union européenne, en Suisse 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. Les données pro forma correspondent à l'hypothèse que Hesperion faisait intégralement partie du Groupe en 2003.

#### Chiffre d'affaires par zone géographique

K€	31.12.04		31.12.03 pro forma				31.12.03 réel			
	Valeurs	%	Valeurs	%	Variations		Valeurs	%	Variations	
					Valeurs	%			Valeurs	%
Europe	28 346	55,2%	27 108	59,6%	1 238	4,6%	16 137	47,3%	12 209	45,0%
<i>dont France</i>	7 317	14,3%	7 282	16,0%	35	0,5%	7 114	20,8%	203	2,8%
Amérique du Nord	20 333	39,6%	15 780	34,7%	4 553	28,9%	15 431	45,2%	4 902	31,1%
Asie	2 618	5,1%	2 584	5,7%	34	1,3%	2 532	7,4%	86	3,3%
Autres	45	0,1%	21	0,0%	24	114,3%	21	0,1%	24	114,3%
<b>Total</b>	<b>51 342</b>	<b>100,0%</b>	<b>45 493</b>	<b>100,0%</b>	<b>5 849</b>	<b>12,9%</b>	<b>34 121</b>	<b>100,0%</b>	<b>17 221</b>	<b>50,5%</b>

#### Répartition géographique des immobilisations

K€	Europe		<i>dont France</i>		Etats-Unis		Asie		Total 2004	
	01.01	31.12	01.01	31.12	01.01	31.12	01.01	31.12	01.01	31.12
<b>Valeurs brutes</b>										
Immobilisations incorporelles	1 357	1 757	1 357	1 757	115	107	-	-	1 472	1 864
Ecart d'acquisition		9 051								9 051
Immobilisations corporelles	18 016	20 951	18 016	20 434	2 259	2 391	27	20 275	20 275	23 369
<i>dont locations financières</i>	9 192	9 725	9 192	9 725				9 192	9 725	9 725
Immobilisations financières	1 315	2 058	1 315	1 738	12	12	8	14	1 335	2 084
<b>Total</b>	<b>20 688</b>	<b>33 817</b>	<b>20 688</b>	<b>23 929</b>	<b>2 386</b>	<b>2 510</b>	<b>8</b>	<b>41</b>	<b>23 082</b>	<b>36 368</b>
<b>Amortissements</b>										
Immobilisations incorporelles	1 161	1 463	1 161	1 463	89	100			1 250	1 563
Ecart d'acquisition		432							0	432
Immobilisations corporelles	7 305	10 497	7 305	10 282	1 568	1 679	8	8 873	8 873	12 184
<i>dont locations financières</i>	2 231	3 358	2 231	3 358				2 231	3 358	3 358
Immobilisations financières										
<b>Total</b>	<b>8 466</b>	<b>12 392</b>	<b>8 466</b>	<b>11 745</b>	<b>1 657</b>	<b>1 779</b>	<b>-</b>	<b>8</b>	<b>10 123</b>	<b>14 179</b>

#### Personnel salarié au 31 décembre 2004

	Europe	<i>dont France</i>	Etats-Unis	Asie	Total 2004
Cadres	112	99	11	3	126
Techniciens	180	180	9	1	190
Employés	135	47	11	2	148
<b>Total</b>	<b>427</b>	<b>326</b>	<b>31</b>	<b>6</b>	<b>464</b>



## ACTIVITÉS

### 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 profilage à haut débit pour déterminer les effets pharmacologiques (spécificité des molécules) et pharmaceutiques (biodisponibilité et toxicité des molécules) ;
- . des tests pré-cliniques *in vitro* et *in vivo* de détermination des effets secondaires et effets indésirables ;
- . BioPrint®, une base de données relationnelle qui permet d'établir des corrélations entre i) structures chimiques et activités *in vitro* et ii) activités *in vitro* et effets *in vivo* ;
- . les services cliniques

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), pré-cliniques et cliniques. Elle réalise également des ventes de chimiothèques de tailles diverses.

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 permettent à Cerep d'autofinancer sa croissance à court et moyen termes.

Cerep a pour clients ou pour partenaires stratégiques des sociétés pharmaceutiques, bio pharmaceutiques ou biotechnologiques pour l'essentiel, mais aussi des sociétés des secteurs agro-chimique ou chimique et compte à la fin de l'exercice 2004 environ 360 partenaires commerciaux incluant la plupart des plus grands groupes pharmaceutiques. 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 donne 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, de la chimie, des services cliniques 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. Les candidats-médicaments développés par Cerep ou en collaboration sont au stade pré-clinique ou en phase I et II des essais cliniques.

### Programmes de recherche en collaboration avec des laboratoires pharmaceutiques

La Société a conclu plusieurs collaborations pluriannuelles de drug discovery avec des sociétés pharmaceutiques ou biotechnologiques qui prévoient le paiement de frais de R&D, le versement de milestones à des étapes clés de la recherche et le paiement de redevances sur les ventes de produits qui seraient issus des collaborations. La Société mène à ce jour plusieurs programmes de recherche et développement en parallèle qui couvrent plusieurs domaines thérapeutiques au titre de l'accord signé avec Sanofi en décembre 1997 et étendu annuellement depuis décembre 2001.

En octobre 2002, Cerep a transmis à son partenaire Bristol Myers-Squibb (BMS) deux candidats-médicaments au terme d'une collaboration signée en octobre 1999. Depuis octobre 2002, BMS poursuit le développement d'un de ces produits. Les frais de développement sont supportés par BMS uniquement. Ce produit, un inhibiteur des protéines d'adhésion ICAM/LFA-1 impliquées dans les processus immuno-inflammatoires, est entré en développement clinique dans le courant de l'année 2003 entraînant le paiement d'un premier milestone (ou paiement d'étape). BMS a récemment annoncé le succès de la phase I des essais cliniques et la prochaine entrée en phase II de ce produit. Cette phase n'entraîne pas le paiement d'un nouveau milestone à Cerep.

### Programmes de recherche du Groupe Cerep pour son propre compte

Depuis 2001, Cerep a entrepris la construction d'un portefeuille de produits pour son propre compte dans le but de générer des revenus long terme (milestones et/ou redevances en cas de succès) 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 5HT<sub>4</sub>, potentiellement 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. La société étudie une nouvelle indication possible pour les produits qu'elle a synthétisés et optimisés. Les ressources allouées par Cerep à ce projet devraient être limitées en 2005. L'application dans le domaine gastro-intestinal a été abandonnée.

Cerep cherche également à identifier, grâce à BioPrint®, de nouvelles indications pour des médicaments existants. L'analyse des résultats a permis de mettre en évidence des propriétés originales pour un médicament actuellement commercialisé. Ce produit pourrait être réorienté dans le traitement de la dépression. La décision de procéder ou pas à des essais cliniques dans cette nouvelle indication sera prise au cours de l'exercice.

La société MEL, récemment acquise par Cerep, vient compléter le portefeuille de produits du Groupe

MEL a identifié un produit en cours d'essais cliniques (phase I/II). A ce jour, une dizaine de patients atteints de leucémie myéloblastique aiguë ont reçu ce traitement ; les essais cliniques se poursuivront en 2005 et le produit est testé à plusieurs doses croissantes.

## 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 significative<sup>1</sup> 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 dollars<sup>2</sup>.

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 marché<sup>3</sup>.

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

<sup>1</sup> 10,1% par an, source PhRMA Annual Survey, 2000

<sup>2</sup> J.A. DiMasi - Journal of Health Economics 22, 2003

<sup>3</sup> CMR International, 1999 - Lehman Brothers Inc., 1995

<sup>4</sup> Ce nombre est estimé à 10<sup>40</sup>. En comparaison, le nombre de secondes écoulées depuis le Big Bang est de 10<sup>17</sup>...



## ACTIVITÉS

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.

### 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.

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. Plus de 30% des composés échouent en développement à cause de leurs effets secondaires ou toxiques, et près de 10% pour manque de biodisponibilité<sup>1</sup>. Elle est par ailleurs limitée par le nombre de programmes d'optimisation des composés issus du criblage que peuvent mener parallèlement les sociétés pharmaceutiques.

Récemment, il est apparu pour beaucoup de spécialistes de la drug discovery que l'utilisation de la chimie combinatoire et du criblage à 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 inadaptables à certaines cibles ou nécessite de tels investissements que la rentabilité du criblage n'est obtenue qu'à partir d'un nombre de composés extrêmement élevé (plusieurs centaines de milliers ou millions de produits). A l'exception de quelques sociétés pharmaceutiques ayant lourdement investi dans ce domaine, on préfère cribler aujourd'hui des chimiothèques de plus petite taille (quelques dizaines de milliers de composés) mais de meilleure qualité.

<sup>1</sup> Source : Nature Rev. Drug Discov. (2004) 3,711-715

### La chimio-informatique pour concevoir des chimiothèques "intelligentes"

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

Par ailleurs, Hesperion Ltd, filiale de Cerep, fournit des prestations de services cliniques à sociétés pharmaceutiques ou biotechnologiques.

### 3.4. LA PLATE-FORME TECHNOLOGIQUE DE CEREP

La plate-forme technologique de Cerep pour la découverte de nouveaux médicaments 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 ap-



## ACTIVITÉS

proche 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. A l'issue des phases de criblage, l'utilisation des modèles prédictifs développés sur la base de la plate-forme BioPrint®, permet de prédire les principales propriétés physicochimiques ainsi que dans certains cas le profil pharmacologique et pharmaceutique des molécules les plus intéressantes.

### 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 plus de 25 types de 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 plusieurs ensembles de synthèse, de postes de pipetage robotisés, ainsi qu'une station de pesée semi-automatisée. Cette plate-forme se caractérise par sa flexibilité et son haut débit. Elle permet en effet de synthétiser plusieurs milliers de produits par jour. Chaque produit est synthétisé individuellement à une échelle pouvant aller jusqu'à 50 mg par produit.

Pour s'assurer de la pureté et de la qualité des composés synthétisés, Cerep a développé un laboratoire d'analyse 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). La chimiothèque corporate de Cerep comporte environ 85 000 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 et 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 15 000 composés choisis dans la chimiothèque "corporate" pour leur diversité.

Des chimiothèques focalisées sont également disponibles. En 2004 ont été conçues, synthétisées et mises sur le marché les chimiothèques "CNS Focused library", "β-turn library", et "Fragment library". La chimiothèque "CNS" a été conçue grâce aux modèles issus de BioPrint®. Elle comporte 3000 composés conçus pour passer à travers la barrière hémato-encéphalique et présenter une activité pharmacologique dans le système nerveux central. La chimiothèque "β-turn" comporte 1500 composés construits autour de building blocks riches en structures mimant des motifs protéiques tels que les β-turns. Cette chimiothèque propose ainsi des produits d'intérêts dans des programmes souvent complexes ciblant les récepteurs dits "peptidiques". Enfin la chimiothèque de fragments comporte 750 produits de petite taille mais très riches au plan pharmacophorique.

### Les chimiothèques focalisées "sur mesure"

Une fois identifié un hit prometteur à l'issue du criblage d'une chimiothèque exploratoire, le premier pas vers l'optimisation d'un candidat-médicament est de concevoir et de synthétiser une chimiothèque focalisée contenant des

produits présentant des modifications ciblées et rationnellement définies de ce hit pour identifier des produits plus puissants et plus spécifiques. Ces chimiothèques sont de taille en général plus réduite (quelques centaines de composés). Leur conception peut être optimisée grâce à l'utilisation d'outils tels que le criblage virtuel, le docking ou les modèles prédictifs développés par nos chimio-informaticiens. La synthèse de telles chimiothèques est semi-automatisée.

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-Synthélabo, et dont certains ont eu la responsabilité de l'optimisation de molécules parvenues jusqu'en Phase III de développement clinique.

Les chimistes médicaux de Cerep ont travaillé à l'optimisation des candidats-médicaments identifiés dans le cadre de programmes de recherche en propre de Cerep. Ils sont par ailleurs impliqués dans les collaborations stratégiques de Cerep avec Sanofi-Synthélabo et BMS portant sur plusieurs programmes de drug discovery, mais également dans le cadre de programmes réalisés pour des clients (pharmas ou biotechs) sous forme de prestations de service.

### **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 positionne 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**

### **Le criblage à haut débit**

En 2004, Cerep a renforcé son expertise du 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. Considérant la faible sous-traitance de l'industrie pharmaceutique dans ce domaine, Cerep ne dédie pas de ressources spécifiques aux activités de criblage à haut débit. Des chercheurs expérimentés en profilage et formés au criblage sont alloués, en fonction des besoins, à la réalisation des campagnes de criblage.

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**

Cerep a très tôt compris l'intérêt du profilage pharmacologique et elle fut pionnière dans le développement d'une technologie répondant aux besoins de l'industrie pharmaceutique dans ce domaine.

En 1997, la Société a par ailleurs déposé un brevet portant sur l'utilisation du profilage pharmacologique dans l'identification et la sélection des leads. A ce jour, ce brevet est accordé en Europe et en Australie.

### **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.



## ACTIVITÉS

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 450 tests *in vitro* qui lui donne une position concurrentielle avantageuse dans ce domaine. Les modèles sont sélectionnés sur la base de leur intérêt physiologique et les tests effectués donnent des indications fiables sur les effets thérapeutiques et sur les effets indésirables des composés. La Société offre à ses clients de tester leurs produits sur les cibles de leur choix, dans un respect constant des normes de qualité industrielle et dans des délais qui renforcent encore sa position concurrentielle. L'expérience de Cerep en profilage pharmacologique la conduit à jouer un rôle de conseil auprès des laboratoires pharmaceutiques dans la sélection des cibles devant constituer le profil des hits à étudier. En 2004, la Société a reçu et testé plus de 350 000 produits et généré plus de 5 500 000 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 15 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 2004, il existe 68 tests de profilage pharmaceutique mis au point par Cerep.

#### **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 cellu-

les 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 de nombreux 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. (Voir 3.1.5. – Evolution récente, page 42)

### **3.4.5 Les études de pharmacocinétique *in vivo***

En parallèle à l'analyse des effets pharmacologiques chez l'animal, Cerep a développé un ensemble de tests et de méthodes bio-analytiques permettant d'analyser les paramètres pharmacocinétiques des composés étudiés dans plusieurs espèces animales. Ces tests vont permettre d'évaluer le passage de composés administrés par voie orale dans la circulation sanguine (biodisponibilité), la stabilité et la métabolisation éventuelle de ces composés (incluant la détection des métabolites), la distribution dans l'organisme (le passage de la barrière hémato-encéphalique pourra être entre autre déterminé), ainsi que la vitesse d'élimination de ces composés. Ces éléments sont critiques aussi bien pour l'interprétation des données d'efficacité ou de toxicité obtenues chez l'animal, que pour la conception optimale des phases précoces des essais de clinique humaine.

## **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 six 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.



## ACTIVITÉS

Le domaine des descripteurs numériques contient la représentation de chacun des composés en termes de forme tridimensionnelle, de distance, de caractéristiques pharmacophoriques et de propriétés de surface. La "bibliothèque" de descripteurs de BioPrint® est composée d'éléments propres à Cerep, d'éléments sous licence et d'éléments du domaine public.

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

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

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

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

### 3.5.2. La génération des données

Cerep applique son savoir-faire en matière de pharmacologie, de chimio-informatique et d'informatique à l'élaboration des ensembles de données de BioPrint®. La Société a acquis les composants actifs (ceux de faible masse moléculaire, à l'exclusion des protéines thérapeutiques et des produits naturels de structure trop complexe) de presque tous les produits pharmaceutiques commercialisés.

#### 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 2004, BioPrint® intégrait les informations d'environ 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), en Australie (n° 746833 - 2 août 2002) et à Taiwan (n° NI-186247 - 29 janvier 2004), 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 2004, tous les produits intégrés dans BioPrint® étaient testés dans 180 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.

### Réorientations de 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®

Si l'intérêt de l'utilisation de la pharmaco-informatique dans la conception des médicaments est à présent reconnu par l'industrie pharmaceutique, la Société considère que son approche est pionnière et 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.

## 3.7. LES SERVICES CLINIQUES

Les services cliniques sont réalisés par Hesperion Ltd, filiale dont Cerep a fait l'acquisition au début de l'année 2004. Ils comprennent la gestion et le suivi des essais cliniques, la gestion des données, la planification et l'analyse statistique des essais cliniques, la pharmacologie clinique, le conseil médical et réglementaire et divers autres services de conseil en développement clinique.

Les services offerts par Hesperion sont généralement ceux offerts par les Organisations de recherche cliniques ("CROs") de dimension internationale.

Hesperion estime que son avantage compétitif repose sur la qualité de ses services, son expérience démontrée de partenariat avec les petites et moyennes entreprises biopharmaceutiques ainsi que son expérience globale de développement de nouveaux médicaments.

Hesperion se démarque également grâce à :

- . une offre d'expertise spécifique dans des domaines thérapeutiques d'élection (cardiovasculaire, oncologie, vaccins et, de plus en plus souvent, neurologie) ;
- . des systèmes de gestion de projets informatisés offrant au client un accès sécurisé à une information actualisée sur le projet et des rapports personnalisés ("H System") ;
- . une philosophie, des outils et des méthodes originales de partenariat.

Hesperion est basée à Bâle (Suisse) et compte aujourd'hui 130 employés, sur six lieux d'implantation, en Suisse, Israël, Pays-Bas, France, Royaume-Uni et Etats-Unis, ces trois dernières ayant été créées en 2004 et 2005.

En 2004, le chiffre d'affaires de Hesperion provenait de 41 clients différents, 32 européens, et 9 nord américains (USA, Canada). Les 12 projets les plus importants en 2004 étaient principalement des projets en oncologie (6 sur 12) et en recherche cardiovasculaire (3 sur 12), en provenance de divers pays européens (10 sur 12).



## ACTIVITÉS

### 3.8. COMMERCIALISATION

#### 3.8.1. 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 360 clients en 2004) et par leur fidélité.

##### Chimie et chimio-informatique

La plate-forme chimio-informatique est utilisée dans la conception de chimiothèques commercialisées par Cerep. Elle est également essentielle à l'avancée des programmes de recherche de nouvelles molécules actives pour son propre compte ou avec Sanofi-Synthélabo, comme elle l'a été dans le programme de collaboration avec Bristol-Myers Squibb.

Le criblage *in silico* est mis en œuvre dans les programmes de drug discovery. Cette technologie fait l'objet de plusieurs autres contrats spécifiques.

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 2004, Lilly a poursuivi sa collaboration avec Cerep pour la génération des données qu'elle utilise pour ses programmes de drug discovery dans le domaine des RCGP (ou "GPCR").

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 2004, Cerep a réalisé environ 3 500 études de pharmacologie *in vitro* pour environ 250 clients. Parmi ceux-ci, on compte la grande majorité des laboratoires pharmaceutiques dont Pfizer, Lilly, Roche, Sanofi-Aventis, 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-Aventis, les modèles de profilage pharmaceutique ont fait l'objet de contrats de service pour plus de 175 laboratoires pharmaceutiques au cours de l'année 2004.

##### 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-Aventis et Bristol-Myers Squibb que des programmes de recherche internes.

##### Les services cliniques

Le développement des activités de services cliniques est rapide. D'un seul partenaire jusqu'en 2000 (Actelion), Hesperion a rapidement étendu sa base de clients pour atteindre un total de plus de 40 partenaires en 2004.

Les services offerts par Hesperion sont variés et ont été étendus en 2004 avec l'acquisition d'une filiale en Angleterre qui réalise des services réglementaires.

##### Gestion de la 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 ses clients dans leurs programmes de recherche.

Dans ce sens, la Société cherche à maintenir une organisation claire, efficace et rentable par la mise en place sur chaque site d'un système de management de la qualité qui a pour base la norme ISO 9001 version 2000 et cherche à progresser grâce à un processus d'amélioration continue performant.

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 2004, le département qualité de Cerep était constitué de treize personnes au sein de Cerep SA et Cerep Inc., Hesperion ayant un département qualité indépendant.

Hesperion fonctionne selon des normes de systèmes et standards pour générer des services de qualité et leur amélioration permanente. La gestion des systèmes de qualité est essentielle au succès à long terme de Hesperion. Un retour d'information est régulièrement obtenu à la suite d'audits de clients et d'audits internes, et entraîne des actions de correction et/ou amélioration.

Hesperion compte deux employés à temps complet dans son département qualité, des correspondants responsables de qualité à temps partiel dans chacune de ses filiales, et planifie le recrutement d'une autre personne en 2005.

### 3.8.2. 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 2004, 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, renouvelée en décembre 2004 pour deux nouvelles années. Aux termes de cet accord pluri-annuel, Pfizer aura 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. En outre, Pfizer et Cerep collaborent au développement de BioPrint® et aux outils pharmaco-informatiques associés.

### 3.8.3. 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-Synthelabo 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. Pour cela, Cerep a mis en œuvre 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). D'autres brevets pourront être déposés.

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. BMS a annoncé la réussite de la Phase I et l'entrée en phase II du produit, prévue au premier semestre 2005. Cette nouvelle étape ne génère pas de paiement de milestones.

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 tenue régulièrement informée 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.

Le développement du deuxième produit, actif dans le domaine de la coagulation, n'est pour le moment pas poursuivi par BMS. Considérant les difficultés d'un développement dans cette indication, Cerep ne sera pas intéressée par la reprise de ce projet, ainsi que le contrat le permet.

#### . Sanofi-Aventis

Cerep mène aujourd'hui avec Sanofi-Aventis deux programmes de recherche de médicament, autour de cibles sélectionnées par Sanofi-Aventis. L'objectif est d'aller de la conception de chimiothèques primaires à des candidats à l'entrée en phase I des essais cliniques (ou "IND"). Cerep engage dans cette collaboration l'ensemble de sa plate-forme, incluant la chimie combinatoire et médicinale, la chimie et pharmaco-informatique, la pharmaco-



## ACTIVITÉS

logie *in vitro* et *in vivo*. Ces projets ont été initiés en janvier 1998 pour une durée de quatre ans.

Sanofi-Aventis finance une partie des frais de recherche de Cerep et s'est engagée à verser des milestones à certaines étapes clé du développement. 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-Aventis, Cerep a fourni à son partenaire une chimiothèque exploratoire de grande taille que Sanofi-Aventis 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, en 2004 et en 2005 validant ainsi l'approche de Cerep en drug discovery. Cerep et Sanofi-Aventis ont, dans ce cadre, décidé de poursuivre leurs efforts sur deux projets et d'identifier, avant la fin de l'année 2005 pour le projet le plus avancé, un candidat-médicament dans l'aire thérapeutique retenue par les partenaires.

### Projets de recherche propres

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

Pour développer ces programmes, la Société s'appuie :

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

Ainsi un programme de recherche a été initié en 2000, portant sur l'identification de produits actifs sur le récepteur 5HT<sub>4</sub>, pour le traitement de certains troubles gastro-intestinaux et cardiovasculaires. La cible n'ayant par la suite pas été validée pour les applications originellement retenues, la Société étudie une nouvelle indication possible pour les antagonistes du récepteur 5HT<sub>4</sub> qu'elle a synthétisés et optimisés. Les ressources allouées par Cerep à ce projet devraient être limitées en 2005.

Par ailleurs, Cerep étudie la possibilité de trouver, grâce à BioPrint®, de nouvelles indications pour des médicaments existants. L'analyse des résultats a permis de mettre en évidence des propriétés originales pour un médicament actuellement commercialisé. Ce produit pourrait être réorienté dans le traitement de la dépression. La décision de procéder à des essais cliniques dans cette nouvelle indication sera prise au cours de l'exercice 2005.

Viennent s'ajouter à ces projets les programmes de recherche de la société MEL, société spécialisée dans l'identification de cibles et de produits dans le domaine du cancer, dont Cerep a finalisé l'acquisition en janvier 2005. MEL exploite la propriété qu'ont certaines cellules cancéreuses de perdre spontanément leur phénotype malin ; ce phénomène rare, appelé réversion tumorale, surviendrait chez une cellule cancéreuse sur un million et affecterait différents types de cancers. Il provoque l'arrêt de la croissance des cellules tumorales. Depuis sa création, MEL a développé plusieurs modèles de réversion tumorale et identifié de nombreux gènes impliqués dans ce phénomène (certains gènes ont fait l'objet d'un dépôt de brevet). Une étude clinique de phase II est en cours pour valider l'approche de MEL sur des patients atteints de leucémie myéloblastique aiguë ; les essais cliniques de Phase I/II du produit identifié par MEL pour traiter ces patients se poursuivront en 2005. En parallèle de ces essais cliniques, la Société développe au stade préclinique de nouvelles molécules susceptibles de constituer des "back-up" pour ce premier produit, en combinant l'expertise de MEL et le savoir-faire des chimistes et des chimio-informaticiens de Cerep.

### 3.8.4. Les partenaires commerciaux de Cerep

La Société a conclu des accords commerciaux avec plus de 360 partenaires en 2004. Le premier partenaire commercial représente 10,1% du chiffre d'affaires de la Société en 2004. Les délais de règlement constatés sont en moyenne de 47 jours. (Voir E.1.1. – Evolution comparée du chiffre d'affaires, page 76).

## 3.9. 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 (brevets EP1029297 et EP1018008) et à Taiwan pour la seconde (brevet NI-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.

Cerep a également déposé trois demandes de brevets concernant des familles de composés ayant des propriétés pharmacologiques avantageuses.

En particulier, deux demandes de brevets décrivent des composés présentant 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 phase nationale/régionale et a été publiée, à ce jour, en Europe (demande EP1362041) et aux Etats-Unis (demande US20040058933). 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 et publiées aux Etats-Unis, la première sous les numéros US20040009998, US20040248920, US20040259897, US20050004153, et la seconde sous le numéro US20040116467, 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 a en outre déposé différentes demandes de brevets concernant l'utilisation dans le domaine de la dépression d'un médicament aujourd'hui utilisé dans une indication différente. Cette ré-orientation a été identifiée grâce à BioPrint®. Plusieurs demandes ont été publiées en France (demande FR2855970), aux Etats-Unis (demande US20030065218), et ont fait l'objet d'une publication dans le cadre de leur extension internationale (demande WO05/002560). Les procédures d'examen se poursuivent devant les différents offices de brevets.

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.

Avec l'acquisition de MEL, réalisée en janvier 2005, le Groupe Cerep renforcera son portefeuille de brevets, y ajoutant des brevets sur des cibles d'intérêt identifiées par MEL et sur des produits utiles dans le traitement du cancer.

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

### Marques

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

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

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

## 3.10. 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.

### 3.10.1. Activités de services

Dans le domaine des activités de services précliniques, 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 (Upstate, Invitrogen...).

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



## ACTIVITÉS

bas, elles ne disposent pas à notre connaissance des modèles prédictifs nécessaires à la conception de chimiothèques innovantes.

Dans le domaine des services cliniques, de nombreuses sociétés offrent des services de niveau, de compétence et de capacité variés. Hesperion est principalement en concurrence avec les départements internes des groupes pharmaceutiques, d'autres sociétés de services biopharmaceutiques et des petites CROs spécialisées.

Si Hesperion est en concurrence avec des sociétés de services biopharmaceutiques et autres organisations offrant un ou des services identiques, avec son éventail complet de services, Hesperion est cependant principalement en compétition avec les grandes sociétés internationales offrant un service global (par ex. Parexel, Quintiles, Covance, PPD ou Icon) et avec des sociétés européennes de taille moyenne, à vocation internationale (telles que : Chiltern, Premier Research ou Inform). Avec l'ouverture de Hesperion, Inc. près de Seattle, Hesperion entrera maintenant en compétition avec de nombreuses CROs américaines de taille moyenne, au moins pour la part de travail à réaliser en Amérique du Nord.

Hesperion considère que outre son expertise spécifique dans certains domaines thérapeutiques et son système de gestion de projets très performant, son approche de partenariat, associée à un service global de qualité la différencie de ses concurrents. Bien que sans assurance pour l'avenir, Hesperion estime qu'elle est en situation concurrentielle favorable dans le cadre de ses domaines d'activité. Une concurrence accrue pourrait néanmoins affecter négativement les résultats de cette filiale de Cerep.

### 3.10.2. Découverte de médicaments

Certaines sociétés telles que Neurogen, Pharmacopeia, ArQule, Array Biopharma, Vertex et Tularik ont développé des plateformes plus ou moins complètes et intégrées pour la découverte de médicaments qui viennent concurrencer la plateforme intégrée de Cerep.

### 3.11. FABRICATION ET MARKETING

En Europe, aux Etats-Unis et depuis plus récemment en Asie (Japon), Cerep commercialise ses produits et ses services directement auprès des sociétés pharmaceutiques, biotechnologiques, agrochimiques et cosmétiques.

### 3.12. LOCAUX

Cerep est locataire de locaux situés à Rueil-Malmaison, France, soit environ 6 700 m<sup>2</sup> de bureaux et de laboratoires. Ces locaux abritent le siège social de Cerep. Le bail qui expirait en 2008 a été dénoncé début 2005, Cerep ayant pris la décision de déménager son siège et ses laboratoires au cours du quatrième trimestre 2005. Les laboratoires de chimie seront transférés à Courtaboeuf (France) au sein de locaux dont Cerep est locataire (bail commercial). Ces locaux feront l'objet d'une acquisition par crédit bail immobilier au cours de l'exercice. Le siège social sera transféré à Paris (France).

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 4 300 m<sup>2</sup> au 31 décembre 2004. 860 m<sup>2</sup> d'espace de laboratoires et de bureaux ont été ajoutés en 2005 pour atteindre un total de 5 161 m<sup>2</sup>. Le bail de ces locaux expire en 2014, date à partir de laquelle Cerep sera entièrement propriétaire des locaux et du terrain.

A Seattle, Cerep, Inc., filiale de Cerep SA, occupe approximativement 1 200 m<sup>2</sup> pour son siège américain et ses laboratoires. Le bail expire en 2011.

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

A Allschwill, près de Bâle (Suisse) Hesperion Ltd, filiale de Cerep SA, occupe approximativement 2000 m<sup>2</sup> de bureaux, dont elle est locataire. Le bail expire en 2013. Les filiales de Hesperion Ltd sont locataires de locaux d'une taille plus réduite, constitués également de bureaux.

### 3.13. DÉVELOPPEMENT DURABLE

#### 3.13.1. 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

L'effectif total du Groupe est 464 au 31 décembre 2004 (dont 65 PhDs).

L'effectif moyen 2004 du Groupe est de 465 salariés

L'ensemble des développements qui suivent concerne Cerep SA.

Au 31 décembre 2004, l'effectif de Cerep SA se composait de 322 salariés majoritairement féminin (59% de femmes et 41% d'hommes), soit une augmentation de ses effectifs de 3,8% par rapport à l'année dernière (310 personnes au 31 décembre 2003).

Au cours des six derniers exercices, la croissance des effectifs de Cerep SA a été de 187,5% (passant de 112 salariés à fin décembre 1998 à 322 salariés à fin décembre 2004).

L'effectif moyen de Cerep SA est de 317 personnes en 2004.

A la fin de l'exercice, Cerep SA compte 45 PhDs.

Les employés de Cerep SA constituent une main-d'œuvre qualifiée, composée très majoritairement de cadres et de techniciens (86%). Plus précisément, cet effectif est composé de 97 cadres (30% des effectifs), 180 techniciens et agents de maîtrise (56% des effectifs) et de 45 employés (14% des effectifs).

La moyenne d'âge de Cerep SA est de 33 ans.

### **Travail précaire**

31 salariés étaient en contrat à durée déterminée (CDD) au 31 décembre 2004 soit 9,5% des effectifs. Le recours au travail intérimaire représente 1,7% du volume d'heures de travail de l'entreprise.

Le recours au travail temporaire est traditionnellement plus important en fin d'exercice, du fait de l'augmentation de l'activité à cette période. Ce ratio du recours aux contrats temporaires ne remet pas en cause la recherche du juste équilibre entre une déontologie sociale forte (contribuer à lutter contre la précarité) et une gestion économique et financière avisée.

Un salarié a bénéficié d'un contrat d'apprentissage en 2004, un autre d'un contrat de qualification.

### **Recrutements**

Au cours de l'exercice, le nombre de recrutements réalisés par Cerep SA s'est élevé à 53 (ce chiffre ne prenant pas en considération le nombre d'entrées de collaborateurs au titre de l'intérim).

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

### **Licenciements**

Trois licenciements ont été effectués en 2004 par la Société.

### **Heures supplémentaires**

En 2004, l'usage des heures supplémentaires reste limité. Il représente 1,13% du volume annuel d'heures travaillées des seuls collaborateurs astreints à un suivi du temps de travail (ce pourcentage serait sensiblement inférieur si le volume horaire de travail de l'ensemble des collaborateurs était pris comme référent), et il est donc en diminution relative par rapport à l'exercice précédent (1,3%).

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 1<sup>er</sup> 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. Les cadres (hors cadres de direction) bénéficient pour la plupart d'un forfait annuel jours (statut de cadres autonomes) ou d'un statut de cadres intégré (décompte horaire du temps de travail).

#### **. Temps partiels**

Les temps partiels sont au nombre de 17 dont 16 femmes, ce qui représente 5,3% des effectifs.

Tous les temps partiels de Cerep SA sont le fruit d'aspirations individuelles, correspondant majoritairement à des demandes faites dans le cadre d'un congé parental d'éducation.

Cerep n'a diffusé aucune offre d'emploi à temps partiel en 2004.

### **Absentéisme**

L'absentéisme, qui peut être jugé modéré au regard de sa justification, est en diminution par rapport à 2003, pour représenter 4,1% des jours théoriquement travaillés en 2004, dont près de la moitié sont dus aux seuls congés maternité (les congés maternités représentent à eux seuls 1,94% des jours théoriquement travaillés).

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



## ACTIVITÉS

### Rémunérations et évolution

#### Les rémunérations

La rémunération mensuelle moyenne des salariés de Cerep SA est de 2 389 euros. Celle des cadres est de 3 794 euros, celle des techniciens est de 1 897 euros, celle des employés est de 1 452 euros.

Les augmentations annuelles effectuées début 2004 ont été substantielles, puisqu'elles ont représenté environ 2,7% de la masse salariale brute de l'exercice de référence. A ces augmentations est venue s'ajouter une prime exceptionnelle d'environ 2,3 % de la masse salariale brute de 2004, versée au premier trimestre 2005 ayant pour finalité la reconnaissance de la performance et de l'effort collectif au titre de l'exercice 2004.

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

60% des salariés 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 socioprofessionnelle entre hommes et femmes sont peu significatives.

La rémunération mensuelle moyenne des cadres est de 3 654 euros pour les femmes et 3 875 euros pour les hommes, celle des techniciens est de 1 911 euros pour les femmes et 1 870 euros pour les hommes, celle des employés est de 1 470 euros pour les femmes et 1 381 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 sept 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. Le budget consacré au développement de la formation professionnelle continue (au sens de l'article L 951-1 et suivants du Code du travail) est en augmentation sensible et il représente 2,58% de la masse salariale. Ce budget de formation représente plus de 3% de la masse salariale brute en 2004 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 reste au cœur des préoccupations de l'entreprise ; ainsi plusieurs formations ont été dispensées dans ce domaine. Les autres formations ont essentiellement été des formations dans le domaine des ressources humaines (formation managériales), scientifiques et techniques 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 1,3%, 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 salariale brute (auquel il convient d'ajouter 0,2% de la masse salariale brute pour le budget de fonctionnement).

Le montant total de la participation de l'entreprise à l'ensemble des œuvres sociales s'élève à environ 5,5 % de la masse salariale brute (hors charges patronales). Ce montant tient compte, notamment, de la prise en charge de l'assurance prévoyance maladie, décès invalidité et des frais de restauration.

### 3.13.2. 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, ...), de conditionnement d'eau (système de purification), et dans une moindre mesure pour les activités de laboratoire de la Société. Le programme de suppression des systèmes de refroidissement en boucle ouverte initié en 2001 et poursuivi au cours des années suivantes a permis de réduire très fortement la consommation d'eau (réduction d'environ 25% par an pendant 2 ans) et ceci malgré l'intensification de l'activité, particulièrement sur le site de Celle l'Evescault.

Pour ses nouvelles installations Cerep intégrera la notion de préservation des ressources naturelles dès les phases de conception.

#### Gestion des rejets et des déchets

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

Cerep utilise par ailleurs des solvants, principalement dans le cadre de ses activités de chimie. Les vapeurs sont captées par des sorbonnes dans un souci de protection de la santé des collaborateurs. Les réseaux de vide sont équipés de pièges, pour limiter les éventuels rejets de polluants 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. Cerep prévoit d'améliorer encore l'efficacité de ces mesures en poursuivant les actions de formation. Pour le site de Celle l'Evescault, une convention de rejet est actuellement en cours de rédaction.

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. Les entreprises sous-traitantes travaillant sur les sites de Cerep sont fortement impliquées dans le respect de ces règles visant à la préservation de l'environnement et de la qualité de vie du voisinage.

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 la croissance de l'entreprise, cette organisation est établie sur les principes des standards internationaux (normes ISO 14001 et OHSAS 18001) tout en intégrant l'esprit des standards HSE des plus grands groupes pharmaceutiques mondiaux. En 2005, 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 (DGSNR<sup>1</sup> notamment) réalisent des contrôles de conformité et aucune non-conformité n'a été relevée depuis la création de la Société.

Une veille réglementaire est également réalisée afin de vérifier constamment la conformité des sites.

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



## ACTIVITÉS

### 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, la sécurité incendie. Par ailleurs, le paysagement et l'intégration dans le paysage des sites sont intégrés dans la démarche environnementale de l'entreprise.

La prévention est complétée par des moyens de protection permettant de réduire les conséquences d'accidents éventuels (protections collectives et individuelles).

En 2004, les dépenses engagées (hors salaires) dans ces domaines (prévention/protection) se sont élevées à 791 457 euros pour le fonctionnement (en augmentation de 4,7% par rapport à 2003) et à 24 442 euros pour les investissements (en diminution de 42,7% par rapport à 2003). La forte réduction des investissements en 2004 est liée à la décision de quitter le site de Rueil au troisième trimestre 2005.

### Gestion de l'environnement dans l'entreprise

Les aspects environnementaux sont gérés au quotidien par les services opérationnels des différents sites, la coordination étant, quant à elle, assurée par le responsable HSE France. La mise en place d'indicateurs de performance sera poursuivie en 2005 afin d'affiner la connaissance et le suivi de la performance HSE de Cerep.

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.

Afin d'accélérer le déploiement et le bon fonctionnement de notre système HSE, nous prévoyons le renforcement du service HSE avec l'arrivée d'un technicien HSE au cours de l'année 2005.

### 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

Les filiales américaine, japonaise et suisse (Cerep Inc., Cerep Japan Corp., Hesperion Ltd.) se conforment à la législation en vigueur dans le même esprit que celui décrit pour la maison mère. Parmi ces filiales, seule Cerep, Inc. a une activité de laboratoires (biologie).

## 3.14. 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.

### 3.14.1. Cerep, 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 I 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®, 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.

### 3.14.2. Risques liés à la recherche clinique

L'activité première de Hesperion implique le test de produits expérimentaux ou des dispositifs médicaux sur des patients humains volontaires, suivant un protocole d'étude. La recherche clinique comporte un risque de mise en cause en cas de préjudices personnels ou de décès de patients participant à une étude ou utilisant un produit approuvé par les autorités après la fin de l'étude ; ceci, en cas, par exemple, d'éventuels effets secondaires, ou d'administration inadaptée du produit ou du dispositif par les médecins. Dans certains cas, les patients sont déjà sérieusement malades et exposés à des complications ou à un risque de décès.

Pour limiter le risque lié à ces responsabilités, Hesperion propose à ses clients d'inclure des provisions d'indemnisation dans ses contrats de recherche. Cependant, elle ne peut inclure ces clauses dans tous ses contrats. Les dis-

positions pour indemnisation que Hesperion inclut dans ses contrats ne couvrirait pas ces risques si (i) Hesperion devait payer des dommages ou supporter des frais de défense en relation avec une plainte en dehors des termes du contrat, (ii) un client refusait d'indemniser Hesperion selon les termes de l'accord ou (iii) s'il n'avait pas la capacité financière de remplir ses obligations, ou enfin (iv) pour toute autre raison.

Le risque de mise en cause de Hesperion est couvert par une police d'assurance. Cependant, cette police d'assurance comporte des franchises et des limites de couverture, et peut ne pas être suffisante pour couvrir certaines plaintes. De plus, la couverture responsabilité est onéreuse. Hesperion ne peut de plus pas garantir qu'elle pourra à l'avenir maintenir ou contracter une assurance responsabilité à des conditions raisonnables, des coûts acceptables ou pour des montants suffisants pour la couvrir contre des pertes résultant de telles poursuites. L'incapacité de Hesperion, si elle survenait, de couvrir ce risque à des conditions satisfaisantes, pourrait entraîner des conséquences négatives significatives sur les activités, la situation financière et les résultats du Groupe.

### **3.14.3. 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 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.

En ce qui concerne plus particulièrement Hesperion, filiale de Cerep, une large part de ses revenus est générée par un noyau de projets importants et/ou de clients majeurs. Depuis 2003 et afin de réduire la vulnérabilité relative au volume de travail provenant d'un seul client important, Hesperion a développé activement sa liste de clients et a signé de nouveaux contrats avec de nouveaux clients au rythme d'un par mois.

Par ailleurs, il existe un risque que les clients de Hesperion mettent fin aux projets qui lui sont confiés ou les retardent pour les principales raisons suivantes :

- . fusion ou fusion potentielle d'activités communes
- . exigences de sécurité des produits testés non satisfaites
- . efficacité des produits testés non démontrée
- . produits révélant des résultats inattendus ou des effets indésirables
- . contraintes économiques
- . recrutement des patients insuffisant
- . recrutement des investigateurs insuffisant
- . problème de production entraînant un défaut d'approvisionnement du produit
- . retrait d'un produit test après son lancement
- . fermeture de site de production

Sans pouvoir éviter que de tels retards ou annulations surviennent, Hesperion en minimise les conséquences en augmentant le nombre de projets et de clients; ceci lui permet de réduire sa dépendance à un quelconque projet, et d'allouer ses ressources prudemment.

Il n'est toutefois pas possible de garantir que les risques exposés ci-dessus liés à la dépendance vis-à-vis des partenariats commerciaux ne surviennent, ce qui pourrait entraîner des conséquences négatives significatives sur les activités, la situation financière et les résultats du Groupe.

### **3.14.4. 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. 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



## ACTIVITÉS

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 à redevances, la Société pourra ne pas recevoir à 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 les résultats de Cerep.

### 3.14.5. 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 de ces matériels.

### 3.14.6. 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.

### 3.14.7. 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 les résultats de la Société.

### 3.14.8. Risques de marché (change, taux, actions, contrepartie)

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

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

Voir C.12. – Instruments financiers, page 68, et G. – Instruments financiers et engagements hors bilan, page 82 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 (44% du chiffre d'affaires consolidé de l'exercice 2004), le franc suisse (18%) et dans une moindre mesure le yen japonais (2%).

A l'exception de Hesperion Ltd, les filiales du Groupe localisées hors de la zone euro effectuent la plupart de leurs transactions dans leurs monnaies de fonctionnement. Celles-ci sont par ordre d'importance le franc suisse et le dollar US et dans une moindre mesure le yen japonais, la livre sterling et le nouveau shekel israélien. Les postes de l'actif et du passif, des produits et des charges, et les flux de trésorerie relatifs à ces filiales sont libellés dans leurs devises de fonctionnement 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.

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 et en yen japonais. 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. De même, Hesperion Ltd réalise une partie de son chiffre d'affaires en euro, en dollar US, en livre sterling et en nouveau shekel israélien, en plus du franc suisse, sa monnaie de fonctionnement, et tient les comptes correspondants de créances et de dettes dans ces devises.

Le Groupe est ainsi exposé aux fluctuations du dollar, du franc suisse et du yen par rapport à l'euro pour les postes d'actifs et de passifs 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 que pour 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, limitée à Cerep SA, 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 et la facturation en devises de Hesperion, 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. Dans certains cas, le Groupe est amené à compléter les instruments de couverture pris soit par des prorogations de ventes à terme soit en inversant des positions sur options par des achats de call.

A 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 2004, le Groupe a constaté dans son résultat financier consolidé un gain de change de 957 K€, comparé à 1 277 K€ en 2003. Ces éléments traduisent l'effet de la stratégie de couverture initiée en 2002 et opérationnelle sur les exercices 2003 et 2004. Leurs principaux éléments relatifs au change du résultat financier sont :

K€	2004	2003
<b>Change</b>		
Gains/Pertes réalisées sur comptes bancaires (principalement USD)	-130	-94
Gains/Pertes nettes de change réalisées sur créances/dettes	38	-377
Gains/Pertes nettes latentes sur créances/dettes	-90	-273
Gains réalisés sur options de change et ventes de devises	1 086	1 820
Gains latents des instruments adossés à des actifs en USD	53	201
<b>Total</b>	<b>957</b>	<b>1 277</b>

Le tableau page suivante présente les positions transactionnelles nettes de change sur la base des comptes consolidés au 31 décembre 2004 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 2004 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 2005 constituent un engagement hors bilan.



## ACTIVITÉS

### Position nette globale en devises

K€	CHF	USD	GBP	JPY	Autres
Actifs	17 924	8 648	830	281	97
Passifs	-18 576	-4 627	-1 039	-85	-90
Position nette avant gestion	-652	4 021	-209	196	7
Positions hors bilan					
Valeur de marché des couvertures de change		381			
Position nette après gestion	-652	4 402	-209	196	7

### 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 2004, 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 6 K€, ainsi qu'une réduction des produits de placements de 77 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 qui peuvent varier de façon significative selon le volume et la configuration des placements du Groupe.

Au 31 décembre 2004, le financement des entités du Groupe est centralisé au sein de la direction financière de Cerep SA, avec délégation et autonomie octroyée à Hesperion Ltd. pour ses besoins et ceux de ses filiales. La direction financière de Cerep gère l'ensemble des emprunts et dettes de Cerep SA, Cerep, Inc. et Cerep Japan Corp., négocie les lignes de crédit auprès des institutions financières, décide de la diversification des contreparties et suit les engagements. Elle oriente et accompagne les décisions de financement de Hesperion et de ses filiales.

### 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. Les études de l'activité "Services cliniques" portent généralement sur des durées longues (plus d'un an). Les contrats de prestation de service de l'activité "Collaborations et services en drug discovery" (en chimie, en criblage, en profilage ou en expérimentation pharmacologique) couvrent quelques mois et constituent une proportion importante du chiffre d'affaires. Au cours des exercices 2004 et 2003, le chiffre d'affaires consolidé réalisé avec les plus importants partenaires commerciaux du Groupe se décompose comme suit :

	2004	2003
Trois plus importants partenaires commerciaux	28%	36%
Cinq plus importants partenaires commerciaux	38%	45%
Dix plus importants partenaires commerciaux	51%	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 atténuées par la taille et la solvabilité financière des grands groupes de l'industrie pharmaceutique 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 2004 et depuis le premier janvier 2005 plusieurs défaillances. L'irrécouvrabilité reste cependant limitée au regard de la base de clientèle de Cerep de plus de 360 partenaires en 2004, 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. Hesperion pour sa part obtient avant le démarrage d'une étude clinique un dépôt de garantie représentant au moins un mois de facturation et/ou de refacturation de frais estimés au titre du contrat. Pour chaque contrat, la couverture de la facturation à établir par ce dépôt fait l'objet d'une revue régulière et peut entraîner des interventions en cas d'insuffisance.

Le Groupe est également dépendant de la solvabilité de plusieurs fournisseurs ou prestataires, certains étant stratégiques dans la fourniture de technologies ou de matières premières, ou dans la conduite d'études cliniques. 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 2004, les placements en actions (titres, gestion collective ou instruments sur actions) étaient constitués des titres Cerep détenus en lien avec les opérations de liquidité ainsi que d'autres actions cotées sur un marché réglementé.

Une variation instantanée du cours de ces titres de 10, 50 et 100% aurait l'impact suivant, sur la base du nombre de titres détenus au 31 décembre 2004 :

Valeur comptable des titres au 31 décembre 2004 et trésorerie afférente, nette de provision	244 K€
Cours de clôture au 31 décembre 2004	-2 K€
Variation de 10%	13 K€
Variation de 50%	67 K€
Variation de 100%	135 K€

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

Cerep est en position de dépendance vis à vis des membres principaux de son équipe scientifique et de direction. La perte de l'un ou plus des membres de l'équipe scientifique et de direction de la Société serait susceptible d'entraîner des effets négatifs significatifs sur les activités, la situation financière et le résultat d'exploitation de Cerep. La Société est à l'heure actuelle désireuse d'engager du personnel qualifié supplémentaire dans les domaines scientifique, de l'ingénierie de conception, de la pharmaco-informatique et de l'encadrement, afin qu'il se livre à des activités de recherche et développement tant en Europe qu'aux Etats-Unis. Il existe une concurrence intense, tant en Europe qu'aux Etats-Unis, pour de tels individus qualifiés, de la part d'un grand nombre de sociétés des domaines pharmaceutique et biotechnologique, ainsi que de la part des universités et d'autres instituts de recherche. Il n'est pas possible de garantir que Cerep sera capable de continuer d'attirer et de fidéliser ce personnel nécessaire au développement des activités de la Société. L'échec de Cerep à pouvoir attirer et fidéliser ce personnel clé pourrait avoir des effets négatifs significatifs sur les activités, la situation financière et les résultats de la Société.

### 3.14.10. 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 les résultats de la Société.

### 3.14.11. 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. 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 les résultats de la Société.



## ACTIVITÉS

### 3.14.12. 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.

### 3.14.13. 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 13 737 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 6 000 K€.

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

Cerep a souscrit une police d'assurance "multirisque industrielle" pour ses locaux situés en France (sites de Rueil-Malmaison et de Celle-l'Évescault). Ce contrat couvre notamment les risques liés aux incendies et dommages divers (montants de garantie : 35 869 K€), aux catastrophes naturelles (montants de garantie variable selon la nature du dommage), au vol (montants de garantie : 323 K€), ainsi qu'aux pertes d'exploitation consécutives (montants de garantie : 15 000 K€ / 31 000 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 : 19 714 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 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.

Les polices d'assurance souscrites par les filiales de la Société le sont en concertation avec Cerep et répondent aux mêmes règles de prudence.

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.

### 3.14.14. Risques juridiques

#### Cerep SA et Cerep Inc.

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.

### **Hesperion**

Hesperion offre des services pour les études cliniques et divers services de conseil aux industries pharmaceutiques, de biotechnologie et de dispositifs médicaux. L'impossibilité d'obtenir une approbation pour la conduite d'une étude clinique pourrait affecter Hesperion négativement.

Hesperion n'offre pas de garantie à ses clients en ce qui concerne l'approbation du processus réglementaire, y compris l'acceptation de dépôts de demande d'études cliniques ou marketing. Les services de recherche clinique sont soumis aux réglementations en vigueur par les autorités de santé de tous les pays où Hesperion opère, ainsi qu'aux standards internationaux.

Pour une gestion de données correcte, Hesperion doit aussi s'assurer que les systèmes informatiques utilisés sont validés en conformité avec les réglementations du recueil de données électroniques en vigueur pour l'industrie pharmaceutique et les CROs (en particulier les exigences de la réglementation américaine "21 CFR part 11").

L'investigation clinique de nouveaux médicaments, produits biologiques et dispositifs médicaux est fortement réglementée par les agences gouvernementales. Les standards pour la conduite d'études cliniques et de développement suivent les bonnes pratiques cliniques ("BPC") ; elles détaillent les procédures à suivre pour assurer l'intégrité des données obtenues par les tests cliniques et pour protéger les droits et la sécurité des participants à l'étude. Le non respect des BPC en vigueur peut entraîner le rejet de la soumission d'un produit par les autorités réglementaires.

Comme aux Etats-Unis, les études cliniques dans l'Union européenne doivent suivre les exigences détaillées des BPC. Le processus d'approbation réglementaire comporte tous les risques et délais potentiels liés au processus d'approbation de la Food and Drug Administration ("FDA" - USA). Les capacités réglementaires de Hesperion incluent la connaissance des exigences réglementaires spécifiques à de nombreux pays.

Ainsi les activités de Hesperion sont soumises à de nombreuses réglementations gouvernementales, principalement en relation avec la conduite des études cliniques. Si Hesperion n'était pas en conformité avec les réglementations gouvernementales, il pourrait en résulter l'annulation immédiate des projets de recherche, de développement ou vente/marketing ou le rejet des données pour la soumission aux autorités réglementaires. Hesperion pourrait alors être interdite d'offre de services cliniques, et soumise au paiement d'indemnités. Une quelconque de ces conséquences nuirait à la réputation de Hesperion, à l'acquisition de nouveaux contrats et à ses résultats. De plus, Hesperion risquerait d'avoir à répéter la recherche ou recommencer ces études cliniques et même être contrainte, par contrat, à mettre en oeuvre ces actions à ses frais. Le respect par Hesperion des réglementations en vigueur dans chaque pays où elle opère est analysé et audité systématiquement pour contrôler l'adhérence à ces formalités. Les chefs de régions de Hesperion en sont responsables et rendent compte du suivi des exigences réglementaires et légales locales.

Outre ce qui précède, les réglementations en vigueur dans les pays où Hesperion intervient peuvent connaître des changements qui pourraient éliminer ou réduire la demande de services cliniques. D'autre part, des changements de réglementation tels que la mise en oeuvre de la directive européenne sur les essais cliniques<sup>1</sup>, en mai 2004, créent une situation nouvelle. L'adaptation nécessaire à ces changements requiert un certain temps et peut résulter en une baisse d'efficacité opérationnelle pendant une période donnée. Le département des affaires réglementaires de Hesperion anticipe autant que possible les changements réglementaires. Des changements imprévus peuvent néanmoins affecter négativement ses activités opérationnelles.

### **3.14.15. Représentation légale dans l'Union européenne et en Suisse**

Hesperion agit parfois en tant que représentant légal dans l'Union européenne et en Suisse, pour le compte de ses clients ne disposant pas de présence légale dans ces régions.

Depuis la mise en oeuvre de la directive européenne en mai 2004, la responsabilité du représentant légal a augmenté de façon significative et inclut la responsabilité civile et juridique, en lieu et place du sponsor (client de Hesperion). Il n'est pas possible d'être totalement assuré contre des plaintes éventuelles liées à cette responsabilité. Pour réduire ce risque, Hesperion conclut avec ses clients un contrat spécifique portant sur la représentation légale, incluant des indemnités provisionnelles non négociables.

Cependant ces indemnités ne couvriraient pas Hesperion dans l'hypothèse où (i) elle serait condamnée à payer des dommages ou engager des frais de défense en relation avec une plainte n'étant pas couverte par le contrat signé avec son client et (ii) un client n'indemniserait pas Hesperion, contrevenant ainsi aux termes du contrat, en raison d'une incapacité financière à remplir ses obligations d'indemnisation ou pour toute autre raison. La survenance d'un tel risque, jugé faible par la Société, pourrait avoir une incidence sur l'activité et les résultats de Cerep.

Le nombre de contrats signés par Hesperion qui prévoient une représentation légale reste très limité (parmi eux, seulement deux comportent la réalisation d'essais cliniques). En l'absence d'une réglementation ou de solutions permettant à Hesperion d'écarter les risques liés à la représentation légale décrite ci-dessus, Hesperion n'entend plus conclure de contrat comportant une telle représentation.

<sup>1</sup> Directive européenne 2001/20/EC ("Clinical Trial Directive")



## ACTIVITÉS

### 3.14.16. Risques technologiques

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

### 3.14.17. Risques internationaux économiques et politiques

La Société est exposée à des risques internationaux classiques s'agissant d'une société offrant ses services à l'échelle mondiale.

Cependant Cerep et ses filiales ont établi leurs bureaux et laboratoires dans des pays stables où le risque politique est considéré très modéré à l'exception de la filiale israélienne de Hesperion. Israël reste cependant attractif pour Hesperion malgré le risque politique en raison du haut niveau de qualité de ses activités, de la rapidité de recrutement des patients, et de la rentabilité de ses opérations. Le CEO et le COO de Hesperion ont travaillé avec Israël depuis plus de 10 ans avec succès et ce, en dépit des changements dans la situation politique. Pour minimiser son exposition, Hesperion maintient cependant le bureau israélien à une taille limitée (11 employés à la date du présent document de référence).

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

(Voir G.2. – Engagements donnés, annexe aux comptes consolidés, page 84)

## 3.15. ÉVOLUTION RÉCENTE

L'accord de collaboration stratégique conclu en décembre 1997 avec Sanofi-Aventis a été poursuivi en 2004 et renouvelé pour l'exercice 2005.

L'accord de souscription à BioPrint® conclu avec Pfizer pour 2003 s'est poursuivi en 2004, et a été récemment renouvelé pour une nouvelle période de deux ans (soit jusqu'en décembre 2006).

L'accord de collaboration scientifique majeur signé avec Eli Lilly & Company s'est poursuivi en 2004 et a été renouvelé pour 2005.

Le 25 mai 2004, Cerep avait annoncé le projet d'acquisition de MEL (Molecular Engines Laboratories). L'acquisition a été finalisée le 7 janvier 2005. 400 000 actions nouvelles ont été émises en paiement de cette acquisition. Cerep détient à ce jour 100% du capital de MEL.

Le 5 octobre 2004, Cerep a annoncé sa décision de déménager son siège et ses laboratoires du site de Rueil-Malmaison à l'échéance triennale du contrat de bail en cours (octobre 2005). Les impacts essentiels de cet événement sur le bilan, le compte de résultat et la trésorerie consolidés du Groupe seront connus au deuxième trimestre 2005.

Plus récemment, la Société a annoncé la fermeture de l'activité *in vivo* (voir 3.17, ci-dessous).

## 3.16. PERSPECTIVES D'AVENIR

Sur la base d'un environnement économique inchangé, Cerep envisage pour 2005 une croissance globale du chiffre d'affaires pouvant aller jusqu'à 10 %. (voir également 3.17, ci-dessous).

## 3.17. CHIFFRE D'AFFAIRES ET RÉSULTAT D'EXPLOITATION DU PREMIER TRIMESTRE 2005 (VÉRIFIÉ - NON AUDITÉ)

Le chiffre d'affaires consolidé de Cerep au premier trimestre 2005 a atteint 12,11 millions d'euros contre 11,58 millions d'euros au premier trimestre 2004, soit une augmentation de 4,6%. Considérant des taux de change dollar US/euro et franc suisse/euro identiques à ceux du premier trimestre 2004, la progression du chiffre d'affaires pour la période aurait été de 6,9%.

Au premier trimestre, les activités de collaborations et de services en drug discovery ont généré un chiffre d'affaires en légère augmentation à 8,52 millions d'euros contre 8,44 millions au premier trimestre 2004. Ces activités auraient été en croissance de 4,0% à dollar US constant.

Pour la même période, le chiffre d'affaires des activités de services cliniques s'élève à 3,59 millions d'euros, en hausse de 14,3%, contre 3,14 millions d'euros en 2004.

Bien qu'inférieur aux attentes de Cerep, le chiffre d'affaires de la période est en croissance par rapport au premier trimestre 2004. Les activités de collaborations et de services en drug discovery ont cependant connu un démarrage plus lent qu'anticipé. Le chiffre d'affaires relatif aux contrats majeurs de services devrait être plus significatif au second semestre. En outre, Cerep a mis en place une nouvelle politique de prix qui pénalise provisoirement le chiffre d'affaires mais qui permettra de répondre au mieux aux nouvelles conditions de sous-traitance de l'industrie pharmaceutique.

Le résultat avant éléments financiers et impôts du premier trimestre est une perte de 2,18 millions d'euros contre un bénéfice de 0,12 million d'euros au cours de la même période en 2004.

Le résultat rend compte d'une provision pour charges d'un montant significatif relative au projet de plan social por-

tant sur l'activité de pharmacologie *in vivo* de Cerep. Cette activité, qui connaît depuis sa création des pertes récurrentes, s'intègre mal au business model de la société visant à financer ses activités de drug discovery grâce aux profits des activités de services. La pharmacologie *in vivo* est un domaine très concurrentiel et difficile à rentabiliser par sa nature (principalement au regard du coût de la main d'œuvre). Dans un souci de préservation de l'emploi, Cerep avait envisagé que cette activité aujourd'hui basée à Rueil-Malmaison (région parisienne) soit transférée en province à Celle l'Evescault, afin, notamment, de réduire les coûts de structure et de fonctionnement de cette unité. Les employés concernés, dûment consultés, ont en très large majorité refusé le transfert proposé qui aurait pu permettre d'envisager la poursuite de l'activité. Cette dernière sera donc supprimée avec des mesures d'accompagnement social.

La perte résulte également d'une provision pour dépréciation de certains stocks de produits chimiques que Cerep veut entériner avant le transfert des activités courant 2005, en continuité de la démarche entreprise en 2004 et dont la poursuite entraînera d'autres provisions de cette nature en 2005.

Enfin, de manière plus marginale, le résultat avant éléments financiers et impôts traduit des charges relatives aux nouvelles implantations de Hesperion, la perte de certaines subventions liées à l'emploi et la baisse de la production stockée (produits chimiques destinés à être vendus).

Une baisse des prix de certains services de profilage pharmacologique a été mise en œuvre afin d'anticiper au mieux la nouvelle demande de l'industrie pharmaceutique. Elle permettra à Cerep de gagner de nouveaux marchés de sous-traitance, tout en améliorant sa compétitivité. Par ailleurs, Cerep met en place de nouveaux produits de pharmacologie, tels que des profils spécifiques accompagnés de données BioPrint® et un profil kinases dont les tests (plus de 70) ont été développés au cours des neufs derniers mois.

En chimie, une nouvelle gamme de produits a été développée au premier trimestre 2005.

La commercialisation de l'ensemble de ces produits débutera au deuxième trimestre.

Il reste cependant difficile de prédire le calendrier de perception des revenus à attendre des efforts commerciaux et des nouvelles gammes de services mis en place en 2005 ; en conséquence, et après prise en compte de la perte des revenus liée à la fermeture de la pharmacologie *in vivo*, le chiffre d'affaires de l'exercice pourrait s'établir entre 52 et 56 millions d'euros.

D'autre part, Cerep conservera en 2005 un niveau de R&D élevé, ne souhaitant pas pénaliser les projets de drug discovery en cours, porteurs de la croissance à long terme du Groupe.

Dans ce contexte, Cerep n'exclut pas que le résultat avant éléments financiers et impôts ne soit négatif, hors frais afférant au déménagement des activités de Rueil-Malmaison.

La position de trésorerie du Groupe (intégrant Hesperion et hors actions propres) s'élève à 19,65 millions d'euros au 31 mars 2005 contre 16,62 millions d'euros au 31 décembre 2004.



# CHAPITRE 4



## SITUATION FINANCIÈRE ET RÉSULTATS

### 4.1. COMMENTAIRES DES DIRIGEANTS SUR LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE LA SOCIÉTÉ

#### 4.1.1. Présentation générale

Cerep est un partenaire stratégique de l'industrie pharmaceutique dans le domaine de la découverte ("drug discovery") et du développement 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.

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 près de 2500 médicaments actuellement sur le marché ou ayant échoué pendant – ou à l'issue – des phases de développement clinique. Cette approche permet de limiter le nombre de produits à synthétiser et à tester dans les phases de recherche, d'orienter les candidats-médicaments lors des essais cliniques et d'identifier de nouvelles indications pour des médicaments existants, et/ou ayant échoué dans leur indication originale ou encore en cours de développement.

Depuis le 9 février 2004, Cerep a ajouté à sa plate-forme 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.

Par ailleurs, Cerep a finalisé en janvier 2005 l'acquisition de la société Molecular Engines Laboratories (MEL), spécialisée dans la découverte de nouveaux médicaments dans le domaine de l'oncologie.

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 i) structures chimiques et activités *in vitro* et ii) activités *in vitro* et effets *in vivo* ;
- . les services cliniques

#### Des activités de services 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), pré-cliniques et cliniques.

Elle réalise également des ventes de chimiothèques de tailles diverses.

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 permettent à Cerep d'autofinancer sa croissance à court et moyen termes.

Cerep a pour clients ou pour partenaires stratégiques des sociétés pharmaceutiques, bio pharmaceutiques ou biotechnologiques pour l'essentiel, mais aussi des sociétés des secteurs agro-chimique ou chimique et compte à la fin de l'exercice 2004 environ 360 partenaires commerciaux incluant la plupart des plus grands groupes pharmaceutiques. 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.

### **Le portefeuille de produits**

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 donne 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, de la chimie, des services cliniques 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. Les candidats-médicaments développés par Cerep ou en collaboration sont au stade pré-clinique ou en phase I et II des essais cliniques.

### **Programmes de recherche en collaboration avec des laboratoires pharmaceutiques**

La Société a conclu plusieurs collaborations pluriannuelles de drug discovery avec des sociétés pharmaceutiques ou biotechnologiques qui prévoient le financement 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 plusieurs domaines thérapeutiques au titre de l'accord signé avec Sanofi-Aventis 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 d'un de ces produits. Les frais de développement sont supportés par BMS uniquement. Ce produit, un inhibiteur des protéines d'adhésion ICAM/LFA-1 impliquées dans les processus immuno-inflammatoires, est entré en développement clinique dans le courant de l'année 2003 entraînant le paiement d'un premier milestone (ou paiement d'étape). BMS a récemment annoncé le succès de la phase I des essais cliniques et la prochaine entrée en phase II de ce produit. Cette phase n'entraîne pas le paiement d'un nouveau milestone à Cerep.

### **Programmes de recherche du Groupe Cerep pour son propre compte**

Depuis 2001, Cerep a entrepris la construction d'un portefeuille de produits pour son propre compte dans le but de générer des revenus long terme (milestones et/ou redevances en cas de succès) 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 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 5HT4, potentiellement 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. La société étudie une nouvelle indication possible pour les produits qu'elle a synthétisés et optimisés. Les ressources allouées par Cerep à ce projet devraient être limitées en 2005. L'application dans le domaine gastro-intestinal a été abandonnée.

Cerep cherche également à identifier, grâce à BioPrint®, de nouvelles indications pour des médicaments existants. L'analyse des résultats a permis de mettre en évidence des propriétés originales pour un médicament actuellement commercialisé. Ce produit pourrait être réorienté dans le traitement de la dépression. La décision de procéder ou pas à des essais cliniques dans cette nouvelle indication sera prise au cours de l'exercice.

La société MEL, récemment acquise par Cerep, vient compléter le portefeuille de produits du Groupe

MEL a identifié un produit en cours d'essais cliniques (phase I/II). A ce jour, une dizaine de patients atteints de leucémie myéloblastique aiguë ont reçu ce traitement ; les essais se poursuivront en 2005 et le produit est testé à plusieurs doses croissantes.

#### 4.1.2. Commentaires sur les résultats

##### 4.1.2.1. Commentaires sur les résultats consolidés

###### Exercices clos les 31 décembre 2004 et 31 décembre 2003

###### Chiffre d'affaires

Evolution comparée du chiffre d'affaires (K€)	31.12.04	31.12.03		Variations	
		pro forma	réel	pro forma	réel
Collaborations et services en drug discovery	37 348	34 121	34 121	9,5%	9,5%
Services cliniques	13 994	11 372		23,1%	0,0%
<b>Total</b>	<b>51 342</b>	<b>45 493</b>	<b>34 121</b>	<b>12,9%</b>	<b>50,5%</b>
dont contributions nettes après éliminations intercompagnies					
Cerep SA	35 159	32 004	32 004	9,9%	9,9%
Cerep, Inc.	2 225	2 117	2 117	5,1%	5,1%
Hesperion (sous-Groupe)	13 958	11 372		22,7%	

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2004 (date de l'intégration de Hesperion dans le périmètre de consolidation) Cerep retient la ventilation par activité comme segmentation principale de son information sectorielle.

Le secteur d'activité "Collaborations et services en drug discovery" représente les activités de recherche pré-cliniques qui participent à l'élaboration de candidats médicaments de Cerep SA, Cerep Inc. et Cerep Japan.

Le secteur d'activité "Services cliniques" représente les activités de service en développement clinique de Hesperion et de ses filiales.

Le chiffre d'affaires consolidé 2004 s'est élevé à 51,34 millions d'euros en progression de 50,5% par rapport au chiffre d'affaires réel 2003 de 34,12 millions d'euros et de 12,9% par rapport à un chiffre d'affaires pro forma 2003 (hypothèse dans laquelle Hesperion faisait intégralement partie du Groupe en 2003) de 45,49 millions d'euros.

Le secteur d'activité "Collaborations et services en drug discovery" a réalisé un chiffre d'affaires de 37,35 millions d'euros, en progression de 9,5% sur un chiffre d'affaires 2003 de 34,12 millions d'euros.

Le secteur "Services cliniques" a connu, pour sa part, une progression de 23,1%, de 11,37 millions d'euros pro forma 2003 à 13,99 millions d'euros en 2004.

A taux de change dollar/euro et franc suisse/euro constants, la croissance du chiffre d'affaires consolidé aurait été de 57,5% (+18,1 % pro forma), celle du secteur "Collaborations et services en drug discovery" de 15,8% à dollar constant et celle du secteur "Services cliniques" de 24,9% à franc suisse constant.

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

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

(K€)	31.12.04		31.12.03 - proforma				31.12.03 - réel			
					Variations				Variations	
	Valeurs	%	Valeurs	%	Valeurs	%	Valeurs	%	Valeurs	%
Europe	28 346	55,2%	27 108	59,6%	1 238	4,6%	16 137	47,3%	12 209	45,0%
<i>dont France</i>	7 317	14,3%	7 282	16,0%	35	0,5%	7 114	20,9%	203	2,8%
Amérique du Nord	20 333	39,6%	15 780	34,7%	4 553	28,9%	15 431	45,2%	4 902	31,1%
Asie	2 618	5,1%	2 584	5,7%	34	1,3%	2 532	7,4%	86	3,3%
Autres	45	0,1%	21	0,1%	24	114,3%	21	0,1%	24	114,3%
<b>Total</b>	<b>51 342</b>	<b>100,0%</b>	<b>45 493</b>	<b>100,0%</b>	<b>5 849</b>	<b>12,9%</b>	<b>34 121</b>	<b>100,0%</b>	<b>17 221</b>	<b>50,5%</b>

###### Charges d'exploitation

Les charges d'exploitation consolidées se sont élevées en 2004, du fait de l'intégration de Hesperion, à 51,29 millions d'euros contre 36,40 millions d'euros en 2003.

###### . Secteur d'activité "Collaborations et services en drug discovery"

Les charges d'exploitation se sont élevées à 37,19 millions d'euros en 2004 contre 36,40 millions d'euros en 2003 soit une progression de 2,2% très inférieure à celle du chiffre d'affaires.

Les consommations régressent de 13,9% (7,71 millions d'euros en 2004 contre 8,95 millions d'euros en 2003), les "autres achats et charges externes" progressent de 3,9% (7,35 millions d'euros contre 7,07 millions d'euros) et les frais de personnel progressent de 16,80 millions d'euros en 2003 à 17,29 millions d'euros en 2004, soit une augmentation de 2,9%.

L'effort de productivité entrepris dès 2003 et qui a porté ses fruits en 2004 explique l'essentiel de la modération de la croissance des charges d'exploitation en 2004.

###### . Secteur d'activité "Services cliniques"

Les charges d'exploitation de ce secteur sont constituées principalement de charges de personnel et de prestations de services des chargés d'études, coordonnateurs et investigateurs salariés et contractuels réalisant les études cliniques. En données pro forma, ces charges d'exploitation ont augmenté (+23,5%) de manière similaire au chiffre d'affaires.



## SITUATION FINANCIÈRE ET RÉSULTATS

L'augmentation des "autres achats et charges externes" (+48,8%) est liée au recours provisoire à des intervenants contractuels pour satisfaire la croissance d'activité de 2004 et le développement géographique. Pour cette raison, également, les charges de personnel ont peu augmenté (+8,0 %) en comparaison de la croissance du chiffre d'affaires.

### Résultat d'exploitation

Le résultat d'exploitation 2004 est un bénéfice de 1,71 million d'euros contre une perte de 0,99 million d'euros en 2003.

Pour le secteur "Collaborations et services en drug discovery", le résultat d'exploitation s'élève à 1,42 million d'euros (contre une perte de 0,99 million d'euros en 2003) traduisant des gains de productivité significatifs.

Le résultat d'exploitation du secteur "Services cliniques" s'élève pour sa part à 0,28 million d'euros en 2004.

### Autres résultats

Le résultat financier 2004 se monte à 0,77 million d'euros contre 1,37 million d'euros en 2003. Les gains nets réalisés sur opérations et couvertures de change se sont élevés à 0,96 million d'euros en 2004 contre 1,28 million d'euros en 2003 en raison d'un ralentissement du mouvement de dépréciation du dollar.

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 contre euro.

Le résultat exceptionnel représente en 2004 une perte de 0,92 million d'euros contre une perte de 0,02 million d'euros en 2003 en raison pour l'essentiel de la constitution dans les comptes 2004 d'une provision destinée à couvrir la valeur résiduelle des immobilisations qui ne pourront pas être transférées à l'automne 2005 lors du déménagement du site de Rueil Malmaison.

Les frais de R&D du Groupe engagés au cours de l'exercice 2004 se sont élevés à 11,90 millions d'euros contre 11,79 millions d'euros pour l'année 2003.

Le crédit d'impôt recherche s'est élevé à 0,80 million d'euros en 2004 contre 0,14 million d'euros en 2003. 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.

### Résultat net

Le résultat net des entreprises intégrées s'élève en 2004 à 2,78 millions d'euros contre 0,46 million d'euros en 2003.

Après amortissements des écarts d'acquisition (0,43 million d'euros, amortissement sur 20 ans) enregistrés sur Hesperion Ltd et sur sa filiale britannique ChapelPharma Ltd, le résultat net part du Groupe s'élève à 2,35 millions d'euros.

### 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	%	Valeurs	%	Valeurs	%
Services	25 442		29 522		4 080	16,0%
Recherche	9 061		4 599		-4 462	-49,2%
<b>Total</b>	<b>34 503</b>		<b>34 121</b>		<b>-382</b>	<b>-1,1%</b>
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 dollar 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	20,9%	-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%
<b>Total</b>	<b>34 503</b>	<b>100,0%</b>	<b>34 121</b>	<b>100,0%</b>	<b>-382</b>	<b>-1,1%</b>

### 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.

## 4.1.2.2. Commentaires sur les résultats sociaux

### Exercices clos les 31 décembre 2004 et 31 décembre 2003

#### Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires 2004 s'est élevé à 35,90 millions d'euros en augmentation de 9,4% par rapport au chiffre d'affaires 2003 de 32,83 millions d'euros. Cette augmentation du chiffre d'affaires a porté essentiellement sur les tests de pharmacologie pré-clinique.

#### Charges d'exploitation

Les charges d'exploitation se sont élevées à 36,42 millions d'euros en 2004 contre 35,46 millions d'euros en 2003 soit une croissance de 2,7%, inférieure à l'augmentation du chiffre d'affaires. Sur l'exercice, les consommations sont en diminution (-15,0%) par rapport à 2003, traduisant l'effet des actions de productivité initiées en 2003 ainsi que les effets de la production par Cerep d'une partie de son matériel biologiques à partir de lignées cellulaires. L'augmentation (+63,6%) des dotations aux amortissements et aux provisions pour dépréciations et risques et charges est liée en particulier aux dépréciations constatées sur certains stocks de chimie et à la provision pour prime du personnel versée début 2005. Les charges de personnels augmentent faiblement par rapport à 2003 (+7,5%).

Le poste "Autres achats et charges externes" reste stable. Il correspond pour l'essentiel aux redevances de crédit-bail et aux frais de marketing ainsi qu'aux loyers et charges locatives, aux honoraires, aux frais de déplacement, aux frais de maintenance et de fluides supportés par la Société.

Les frais de recherche et développement engagés au cours de l'année 2004 et intégralement comptabilisés en charges sont évalués à 11,67 millions d'euros contre 11,88 millions d'euros pour l'exercice 2003.

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 8,92 millions d'euros de main d'oeuvre, de charges indirectes et de structure, 1,28 million d'euros de matières et fournitures, ainsi que 1,47 million d'euros de sous-traitance (dont 1,00 million d'euros auprès de Cerep, Inc.).

#### Résultat d'exploitation

Le résultat d'exploitation est un bénéfice de 0,74 million d'euros en 2004 contre une perte de 1,38 million d'euros en 2003.



### Autres résultats

Le résultat financier de l'exercice écoulé est un bénéfice de 1,43 million d'euros contre un bénéfice de 1,69 million d'euros en 2003. Ce résultat est constitué principalement de gains nets de change pour 0,90 million d'euros, de produits de placement de trésorerie pour 0,29 million d'euros et de charges d'intérêts sur emprunts pour 0,12 million d'euros.

Le résultat exceptionnel représente une perte de 0,98 million d'euros en 2004 contre une perte de 0,02 million d'euros en 2003, la Société ayant constitué une provision de 0,99 million d'euros destinée à couvrir la valeur résiduelle des immobilisations qui ne pourront être transférées à l'automne 2005 lors du déménagement du site de Rueil Malmaison.

Le crédit d'impôt recherche s'est élevé en 2004 à 0,80 million d'euros contre 0,14 million d'euros en 2003. 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.

### Résultat net

Le résultat net de Cerep en 2004 est un bénéfice de 1,96 million d'euros contre un bénéfice de 0,40 million d'euros en 2003.

### 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 0,1% 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 49,2%, 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 17,0% par rapport aux 23,60 millions d'euros enregistrés 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 18,8% 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 30,4% par rapport à 2002. Elles représentent 26,0% du chiffre d'affaires en 2003 contre 20% 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 31,2% 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 8,9% 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.

#### 4.1.3. Affectation de résultat

Il est proposé aux actionnaires de Cerep SA d'affecter le bénéfice de l'exercice 2004, soit 1 962 744 euros, au poste "report à nouveau".

#### 4.1.4. Trésorerie et ressources en capitaux

##### Du Groupe

Au 31 décembre 2004, la trésorerie du Groupe (y compris les placements de valeurs mobilières) s'élève à 16,71 millions d'euros contre 20,52 millions d'euros au 31 décembre 2003. La baisse de la trésorerie est principalement liée au paiement en numéraire début 2004 de l'acquisition d'Hesperion à hauteur de 10,2 millions d'euros, puis de ChapelPharma Ltd, compensée par la trésorerie nette des entités acquises. De plus, les flux de trésorerie générés par l'activité en 2004 viennent s'ajouter à cette compensation.

Le fonds de roulement s'établit à 20,54 millions d'euros contre 28,08 millions d'euros un an plus tôt.

A la fin de l'exercice 2004, les emprunts et dettes auprès des établissements de crédit totalisent 9,17 millions d'euros dont 4,70 millions d'euros de crédit baux immobiliers relatifs aux locaux du site de Poitiers.

De plus, 0,61 million d'euros sont dus à l'ANVAR (Agence nationale de valorisation de la recherche) et au ministère de l'industrie et de la recherche au titre d'aides remboursables.

##### De la Société

Au 31 décembre 2004, la trésorerie de la Société (y compris les placements de valeurs mobilières) s'élève à 11,77 millions d'euros contre 20,40 millions d'euros au 31 décembre 2003. Le fonds de roulement s'établit à 18,88 millions d'euros au 31 décembre 2004 contre 28,11 millions d'euros un an plus tôt.

Au 31 décembre 2003 les emprunts et dettes auprès des établissements de crédit totalisent 2,45 millions d'euros. De plus, 0,50 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 autres que l'euro, principalement en dollar US (44% du chiffre d'affaires consolidé de l'exercice 2004), en franc Suisse (18%) et dans une moindre mesure en yen japonais (2%). Une part significative, des charges de Cerep est également exprimée en franc suisse et en dollar US.

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. Celle-ci, limitée à Cerep SA, 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 et la facturation en devises d'Hesperion, 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 généralement inférieure à un an. Dans certains cas, le Groupe est amené à compléter les instruments de couverture pris soit par des prorogations de ventes à terme soit en inversant des positions sur options par des achats de call. 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 2004, 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 2004	Ventes à terme en dollar US	2 026
Facturation 2005	Ventes à terme en dollar US	1 730
	Achats call euro/put en dollar US	2 723
	Ventes put euro/call en dollar US	5 094
	Ventes achats put euro/call en dollar US	482

La conversion des états financiers de Cerep, Inc. et d'Hesperion Ltd. et de ses filiales 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 3.14.7 – Risques de marché (change, taux, actions, contrepartie), page 36.

#### 4.1.7. Normes comptables internationales (normes IFRS)

Cerep est une société cotée dans un pays de l'Union européenne et en application du règlement n° 1606/2002 du Conseil européen et du Parlement européen, le Groupe doit préparer ses états financiers consolidés selon les normes comptables internationales IFRS (International Financial Reporting Standards) à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2005.



Aussi, les comptes consolidés du Groupe Cerep pour les exercices ouverts à compter du 1er janvier 2005 seront établis selon les normes IFRS en vigueur au 31 décembre 2005 avec des comptes comparatifs au titre de l'exercice 2004 établis selon les mêmes normes, conformément à la norme IFRS 1 "Première adoption des normes IFRS" (à l'exception des normes IAS 32 et IAS 39 appliquées à compter du 1er janvier 2005).

En vue de la publication de ces états financiers comparatifs pour l'exercice 2005 et conformément à la recommandation de l'AMF relative à la communication financière pendant la période de transition, le Groupe Cerep a préparé des informations financières 2004 sur la transition aux normes IFRS présentant à titre d'information préliminaire l'impact chiffré attendu du passage aux IFRS sur :

- . le bilan à la date de transition, soit le 1er janvier 2004, date à laquelle les impacts définitifs de la transition seront enregistrés en capitaux propres lors de la publication des comptes consolidés 2005 (l'impact de l'application des normes IAS 32 et IAS 39 sera enregistré dans les capitaux propres au 1er janvier 2005),
- . la situation financière au 31 décembre 2004 et la performance de l'exercice 2004.

Ces informations financières 2004 sur l'impact chiffré attendu du passage aux IFRS ont été préparées en appliquant aux données 2004 les normes et interprétations IFRS que le Groupe Cerep estime devoir appliquer pour la préparation de ses comptes consolidés comparatifs au 31 décembre 2005. La base de préparation de ces informations financières 2004 décrite en notes (page 55) résulte en conséquence :

- . des normes et interprétations IFRS applicables de manière obligatoire au 31 décembre 2005 telles qu'elles sont connues à ce jour ;
- . des normes et interprétations IFRS d'application obligatoire postérieure à 2005 pour lesquelles le Groupe a décidé d'une application anticipée ;
- . de la résolution que le Groupe Cerep anticipe à ce jour des questions techniques et des projets en cours discutés par l'IASB et l'IFRIC et qui pourraient devoir être applicables lors de la publication des comptes consolidés de l'exercice 2005 ;
- . des options retenues et des exemptions utilisées qui sont celles que le Groupe retiendra selon toute vraisemblance pour l'établissement de ses premiers comptes consolidés IFRS en 2005.

Pour toutes ces raisons, il est possible que le bilan d'ouverture audité ne soit pas le bilan d'ouverture à partir duquel les comptes consolidés de l'exercice 2005 seront effectivement établis.

### 4.1.7.1. Description du projet

Initié en 2003, et coordonné par la direction financière, le projet de conversion a principalement porté sur les éléments des sociétés significatives du Groupe : Cerep SA et Hesperion Ltd depuis son acquisition par le Groupe en 2004.

Un diagnostic a été réalisé en 2004 afin d'identifier les divergences significatives entre les principes et méthodes comptables suivis par le Groupe jusqu'au 31 décembre 2004 et décrits en annexe des comptes consolidés et ceux applicables au 1er janvier 2005. A l'issue de ce diagnostic, les principales orientations ont été prises pour arrêter une position définitive sur les normes stabilisées applicables. Les commissaires aux comptes ont été associés à cette démarche et le conseil d'administration et le comité d'audit ont été tenus informés des travaux. Des adaptations ont été apportées aux systèmes de consolidation, de comptabilité et de suivi des engagements de fin de carrière pour intégrer ces changements. Les éléments décrivant l'avancement du Groupe et l'impact chiffré attendu du passage aux IFRS contenus dans ce document ont fait l'objet d'une information au comité d'audit.

### 4.1.7.2. Champ d'application des normes IFRS et options de première application

IFRS 1 "Première adoption des normes IFRS" prévoit qu'un premier adoptant puisse déroger à certaines des normes IFRS, Les éléments pour lesquels l'adoption a eu un impact significatif sont indiqués dans les paragraphes suivants, ainsi que l'option d'exemption retenue par le Groupe, le cas échéant.

#### 4.1.7.2.1. Périmètre de consolidation

Il n'y a pas de changement dans le périmètre de consolidation. Les sociétés du périmètre restent consolidées selon la méthode de l'intégration globale.

#### 4.1.7.2.2. Conversion des états financiers et écarts de conversion

Il n'y a pas de modification dans les monnaies fonctionnelles ni dans la méthode de conversion retenue.

Cerep a retenu l'option offerte par l'IFRS 1 de ne pas appliquer rétrospectivement les dispositions de l'IAS 21 "Effets des variations des cours des monnaies étrangères" pour les montants cumulés des différences de conversion qui existent à la date de transition aux IFRS. Ainsi les écarts de conversion cumulés résultant des transformations des comptes des filiales de leurs monnaies de fonctionnement en euro sont réputés nuls au 1er janvier 2004. Les écarts relatifs aux avances à la filiale Cerep, Inc. dont le règlement n'est ni planifié ni susceptible d'intervenir dans un avenir prévisible et que le Groupe comptabilise en capitaux propres sont également annulés. Cette opération a pour contrepartie les réserves consolidées.

Dans l'éventualité d'une cession ultérieure d'activités à l'étranger le profit ou la perte dégagée tiendra compte de cette annulation.

#### 4.1.7.2.3. Regroupement d'entreprises

Les acquisitions du Groupe n'ont été réalisées qu'à compter du 1er janvier 2004. Selon la norme IFRS 1, le Groupe a appliqué les principes de la norme IFRS 3 "Regroupements d'entreprises" pour retraiter l'ensemble des acquisitions de l'exercice 2004.

Les frais d'acquisition ne sont plus présentés net d'impôts. Les passifs d'impôts différés ont été réintégrés au bilan à la ligne "actifs nets d'impôts différés".

Conformément à la norme IAS 21 "Effets des variations des cours des monnaies étrangères", les écarts d'acquisition sont comptabilisés comme des actifs des entités acquises. Celles-ci étant en devises autres que l'euro, les écarts d'acquisitions sont exprimés dans ces devises et traduits en euro au cours de clôture de la période. Les écarts de conversion résultant sont affectés en capitaux propres.

Les écarts d'acquisition ne sont plus amortis. L'amortissement comptabilisé au 31 décembre 2004 a été annulé au compte de résultat de l'exercice 2004 en normes IFRS.

Les tests de valeur réalisés sur ces actifs, conformément à la norme IAS 36 "Dépréciation d'actifs" n'ont pas fait apparaître la nécessité d'une dépréciation.

#### **4.1.7.2.4. Immobilisations incorporelles, dont frais de recherche et développement**

Le Groupe a examiné ses actifs incorporels, constitués de logiciels et de contrats de licence d'outils informatiques, dans le cadre des définitions et principes de comptabilisation définis par la norme IAS 38 "Immobilisations incorporelles". Aucune nécessité d'ajustement significative n'a été identifiée.

Par ailleurs, le Groupe a procédé à un examen afin d'identifier des actifs incorporels qui devraient être comptabilisés à la première application de l'IAS 38. Seules les dépenses de développement des projets de recherche et développement internes ont été identifiées comme éléments susceptibles de répondre aux définitions de la norme, les dépenses des phases de recherche des projets internes étant systématiquement comptabilisées en charges. Enfin, lorsque la phase de recherche et la phase de développement d'un projet interne ne peuvent être distinguées, les dépenses encourues au titre du projet sont traitées comme s'il ne comportait qu'une phase de recherche.

L'examen des projets internes, de développement de candidats médicaments ainsi que ses projets de développement de chimiothèques, de nouveaux tests et de nouveaux procédés, ainsi que le développement de BioPrint a révélé que Cerep n'est pas en mesure que démontrer que les six critères de comptabilisation stipulés par la norme sont satisfaits. Ainsi par exemple, Cerep considère que compte tenu de la probabilité d'échec en phases futures de développement de ses projets de candidats médicaments et de l'incertitude d'être en mesure de commercialiser un éventuel candidat en phase avancée, ni leur faisabilité technique ni la capacité du Groupe d'utiliser ou de vendre l'actif n'étaient démontrées.

#### **4.1.7.2.5. Immobilisations corporelles**

Le Groupe a examiné ses actifs corporels au 1er janvier 2004 au regard des définitions et des principes de comptabilisation de l'IAS 16 "Immobilisations corporelles". Le Groupe a également analysé ces actifs dans le cadre des options proposées par IFRS 1 et IAS 16 : réévaluation des durées d'utilité et approche par composants. Au terme de ces examens, aucune nécessité d'ajustement significative n'a été identifiée.

#### **4.1.7.2.6. Dépréciation d'actifs**

La norme IAS 36 sur la dépréciation des actifs corporels et incorporels, y compris les écarts d'acquisition, a été appliquée par le Groupe à l'ouverture et à la clôture de l'exercice 2004. Les tests de dépréciation des écarts d'acquisition sont réalisés au niveau de chaque filiale (Unité génératrice de trésorerie).

#### **4.1.7.2.7. Contrats de location**

L'analyse des principaux contrats en application de l'IAS 17 "Contrats de location" n'a pas identifié de nécessité de retraitements autres que ceux déjà pratiqués.

#### **4.1.7.2.8. Engagements de retraite et autres avantages au personnel**

En préparation de l'application de la norme IAS 19 "Avantages du personnel", le Groupe a revu ses outils de suivi des engagements de retraite et remplacé le système de suivi des engagements de fin de carrière utilisé par les sociétés françaises.

Le Groupe, a appliqué à compter du premier janvier 2004 dans ses comptes consolidés en normes françaises les recommandations 2003-R-01 du Conseil national de la comptabilité relative aux règles de la comptabilisation et d'évaluation des engagements de retraites et avantages similaires (Cf. C.15 de l'annexe aux comptes consolidés page 68). Lors de son étude d'impact de la norme IAS 19 sur les avantages au personnel, Cerep n'a pas identifié d'obligation qui aurait été traitée de manière significativement différente. L'impact de première adoption au 1er janvier 2004 de l'évaluation des engagements selon la méthode des unités de crédit projetées a été prélevé, net d'impôts différés, sur les capitaux propres à cette date.

Dans les deux normes, Cerep a retenu une méthode systématique de comptabilisation en résultat des écarts actuariels qui aboutit à leur prise en compte plus rapide dans le résultat que la méthode du "corridor" définie par la recommandation et par IAS 19 : les écarts actuariels sont différés au bilan et amortis sans distinction de seuil sur une durée résiduelle fixée à 10 ans.

#### **4.1.7.2.9. Actions propres**

Le Groupe a retenu les principes exposés dans l'interprétation SIC 16 relative aux actions auto détenues pour traiter les actions propres et la trésorerie afférente : les actions propres sont comptabilisées au coût d'achat, net de frais d'acquisition en déduction des capitaux propres. La trésorerie afférente est comptabilisée en disponibilités à l'actif du bilan. La provision pour dépréciation des titres auto détenus est annulée. La différence constatée au 1er janvier 2004 est imputée sur les capitaux propres.



#### 4.1.7.2.10. Stock options

Cerep a retenu les principes et les dates d'entrée de la norme IFRS 2 " Paiements en actions et assimilés ". Cette norme ne concerne que les plans d'attribution postérieure au 7 novembre 2002, dès lors que les droits ne sont pas acquis au 1er janvier 2005. Aucun plan d'option de souscription d'action de Cerep n'entre dans le champ d'application de cette norme.

Une éventuelle attribution d'option d'achat ou de souscription d'action par le Groupe qui entrerait dans les critères d'application de la norme entraînerait la comptabilisation au compte de résultat de la charge censée être rémunérée par les options attribuées.

#### 4.1.7.2.11. Présentation des états financiers

L'application de la norme IAS 1 " Présentation des états financiers " introduit des changements significatifs dans la présentation des états financiers. Au compte de résultat, pour lequel Cerep a retenu l'option de présenter les charges par nature, la plupart des autres produits (productions stockées et immobilisés) seront en réduction des charges, et les reprises et dotations pour risques et charges seront regroupées avec leurs natures de charges. Les éléments exceptionnels n'existeront plus, seul le financier apparaîtra avant l'impôt.

Au bilan, la classification des actifs et des passifs sera divisée entre " courant " et " non courant ". Le Groupe est en cours de mise en place de cette classification à la date de ce document. Le bilan à la date de transition au 1er janvier 2004 et le bilan au 31 décembre 2004 ne la reflètent pas.

Le Groupe n'a pas identifié de changements significatifs dans la présentation du tableau des flux de trésorerie ni dans le tableau de variation des capitaux propres.

#### 4.1.7.3. Normes non appliquées au 31 décembre 2004

Les normes non appliquées au 31 décembre 2004 les plus significatives sont les IAS 32 et 39 que le Groupe appliquera à partir du 1er janvier 2005 (sans données comparatives conformément au paragraphe 36 a de la norme IFRS 1).

#### 4.1.7.4. Bilan simplifié d'ouverture au 1er janvier 2004

La présentation de ce bilan ne reflète pas l'impact des normes IFRS sur la classification des actifs et des passifs.

(K€)	01.01.04 Normes françaises	IAS 19 Engagement de retraite	SIC 16 Actions propres	IAS 21 Ecart de conversion	01.01.04 Normes IFRS
<b>Actif</b>					
Immobilisations incorporelles	222				222
Immobilisations corporelles	11 402				11 402
Autres immobilisations financières	1 335				1 335
<b>Actif immobilisé</b>	<b>12 959</b>	-	-	-	<b>12 959</b>
Stocks et en-cours	3 550				3 550
Créances clients et comptes rattachés	10 016				10 016
Impôts différés actifs	274	138			412
Autres créances	3 245				3 245
Valeurs mobilières de placement	19 546		-175		19 371
Disponibilités	978		56		1 034
Charges constatées d'avance	675				675
<b>Actif circulant</b>	<b>38 284</b>	<b>138</b>	<b>-119</b>	-	<b>38 303</b>
<b>Total</b>	<b>51 243</b>	<b>138</b>	<b>-119</b>	-	<b>51 262</b>
<b>Passif</b>					
Capital social et prime d'émission	29 977				29 977
Réserve légale, réglementées et autres réserves	741				741
Actions propres			-165		-165
Ecart de conversion Groupe	42			-42	-
Réserves, report à nouveau et résultats consolidés	-1 097	-275	46	42	-1 284
<b>Capitaux propres</b>	<b>29 663</b>	<b>-275</b>	<b>-119</b>	-	<b>29 269</b>
<b>Provisions pour risques et charges</b>	<b>462</b>	<b>413</b>			<b>875</b>
Emprunts et dettes	10 916				10 916
Avances et acomptes	1 589				1 589
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	3 244				3 244
Dettes fiscales et sociales	2 415				2 415
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	376				376
Autres dettes	92				92
Produits constatés d'avance	2 486				2 486
<b>Dettes et régularisations</b>	<b>21 118</b>	-	-	-	<b>21 118</b>
<b>Total</b>	<b>51 243</b>	<b>138</b>	<b>-119</b>	-	<b>51 262</b>

#### Notes annexes au rapprochement du bilan simplifié consolidé au 1er janvier 2004

L'application des normes IFRS sur le bilan consolidé du Groupe au 1er janvier 2004 a un impact négatif de 394 K€ sur les capitaux propres consolidés.

Les principaux impacts sont listés ci-dessous.

##### . Engagement de retraite

La comptabilisation au 1er janvier 2004 des engagements actuariels cumulés à cette date augmente les provisions pour charges de 413 K€ et les impôts différés actifs de 138K€. L'imputation sur les capitaux propres est de 275 K€.

##### . Actions propres

La comptabilisation au coût d'achat des actions propres diminue les capitaux propres de 119 K€. Ce montant représente le coût des titres pour 165 K€, diminué de 46 K€, montant de l'annulation de la provision pour dépréciation de ces titres.

A l'actif du bilan, les actions propres et la trésorerie afférente étaient présentées en valeurs mobilières de placement. Celles-ci diminuent de 175 K€, représentant la comptabilisation des titres en capitaux propres pour 165 K€, l'annulation de la provision pour 46 K€ et le reclassement de la trésorerie en disponibilités pour 56 K€.

##### . Ecart de conversion

L'annulation des écarts de conversion cumulés au 1er janvier 2004 de 42 K€ est sans impact pour les capitaux propres. L'impact total sur les capitaux propres se détaille comme suit (en K€) :

<b>Capitaux propres au 1er janvier 2004, normes françaises</b>	<b>29 663</b>
IAS 19 - engagement de retraite	
Comptabilisation de la provision pour charges	-413
Impôts différés	138
IAS 21 - écarts de conversion	
Annulation des écarts de conversion cumulés	0
SIC 16 - actions propres	
Comptabilisation des actions propres	-165
Annulation de la provision pour dépréciation des titres	46
<b>Capitaux propres au 1er janvier 2004, normes IFRS</b>	<b>29 269</b>

#### 4.1.7.5. Rapprochement du compte de résultat simplifié de l'exercice 2004

(K€)	2004 Normes françaises	IFRS 3 Regroup. d'entreprises	SIC 16 Actions propres	IAS 1 Présentation	(K€)	2004 Normes IFRS
Chiffre d'affaires net	51 342				Chiffre d'affaires net	51 342
Autres produits	1 659			-1 080	Autres produits	579
<b>Produits d'exploitation</b>	<b>53 001</b>	-	-	<b>-1 080</b>	<b>Total produits</b>	<b>51 921</b>
Achats de matières premières, approvisionnements et variation des stocks	7 712			-260	Variation des encours, produits immobilisés et stockés, variation des matières premières	7 452
Autres achats et charges externes	13 279			45	Services et charges externes	13 324
Impôts, taxes et versements assimilés	794			-59	Impôts, taxes et versements assimilés	735
Salaires, traitements et charges sociales	24 931			136	Charges de personnel	25 067
Dotations aux amortissements et provisions	3 978			-1 109	Dotations et reprises aux amortissements	2 869
Autres charges	599			987	Perte de valeur des actifs	987
<b>Charges d'exploitation</b>	<b>51 293</b>	-	-	<b>-1 145</b>	Autres charges	701
<b>Résultat d'exploitation</b>	<b>1 708</b>	-	-	<b>65</b>	<b>Charges nettes</b>	<b>51 135</b>
Produits financiers	2 168		-18		<b>Résultat avant résultat financier et impôts</b>	<b>786</b>
Charges financières	-1 400				Produits financiers	2 150
<b>Résultat financier</b>	<b>768</b>	-	<b>-18</b>	-	Charges financières	-1 400
Produits exceptionnels	86			-86	<b>Résultat financier</b>	<b>750</b>
Charges exceptionnelles	-1 008			1 008	<b>Résultat avant impôts</b>	<b>1 536</b>
<b>Résultat exceptionnel</b>	<b>-922</b>	-	-	<b>922</b>	Charge d'impôts de l'exercice et différés	-1 223
Charge d'impôts de l'exercice et différés	-1 223				<b>Résultat net des entreprises intégrées</b>	<b>2 777</b>
<b>Résultat net des entreprises intégrées</b>	<b>2 777</b>	-	<b>-18</b>	-	Amortissement des écarts d'acquisition	-432
Amortissement des écarts d'acquisition	-432	432			<b>Résultat net</b>	<b>2 345</b>
<b>Résultat net</b>	<b>2 345</b>	<b>432</b>	<b>-18</b>	-	<b>Part du Groupe</b>	<b>2 345</b>
Résultat par action (€)	0,20	0,04	0,00	0,00	Résultat par action (€)	0,24
Résultat dilué par action (€)	0,19	0,04	0,00	0,00	Résultat dilué par action (€)	0,23



## SITUATION FINANCIÈRE ET RÉSULTATS

Les principaux impacts sont listés ci-dessous.

. **Regroupement d'entreprises**

Annulation de l'amortissement des écarts d'acquisition de 432 K€.

. **Actions propres**

Annulation de la reprise de provision pour dépréciation des titres auto détenus de 18 K€.

Les principaux changements de présentation (IAS 21) sans impact sur le résultat net sont listés ci-après :

. **Résultat exceptionnel**

Comptabilisation de la provision pour dépréciation des immobilisations corporelles de 987 K€ en charges (perte de valeur des actifs).

Comptabilisation des autres produits et charges exceptionnels de 65 K€ en charges.

. **Autres produits**

Comptabilisation de la production stockée et de la production immobilisée de 736 K€ en réduction des charges (variation encours et produits stockés et immobilisés).

Comptabilisation des reprises de provisions sur actifs circulants et pour charges de 344 K€ en réduction des charges (variation encours et produits stockés et immobilisés pour 22 K€, services et charges externes pour 43 K€ et autres charges pour 279 K€).

. **Charges**

Comptabilisation des dotations aux provisions sur actifs circulants de 657 K€ en charges (variation encours et produits stockés et immobilisés pour 498 K€ et autres charges pour 159 K€).

Comptabilisation des dotations aux provisions pour risques et charges de 452 K€ en charges (charges de personnel au titre de l'engagement de retraite pour 136 K€, services et charges externes pour 88 K€ et autres charges pour 387 K€).

### 4.1.7.6. Bilan simplifié au 31 décembre 2004

La présentation de ce bilan ne reflète pas l'impact des normes IFRS sur la classification des actifs et des passifs.

(K€)	31.12.04 Normes françaises	IFRS 3 Regroup. d'entreprises	IAS 21 Ecart de conversion	SIC 16 Actions propres	31.12.04 Normes IFRS
<b>Actif</b>					
Immobilisations incorporelles	301				301
Ecart d'acquisition	8 619	497	73		9 189
Immobilisations corporelles	11 185				11 185
Autres immobilisations financières	2 084				2 084
<b>Actif immobilisé</b>	<b>22 189</b>	<b>497</b>	<b>73</b>	<b>-</b>	<b>22 759</b>
Stocks et en-cours	3 474				3 474
Créances clients et comptes rattachés	16 486				16 486
Impôts différés actifs	964	-65			899
Autres créances	2 524				2 524
Valeurs mobilières de placement	10 948			-200	10 748
Disponibilités	5 764			108	5 872
Charges constatées d'avance	1 157				1 157
<b>Actif circulant</b>	<b>41 317</b>	<b>-65</b>	<b>-</b>	<b>-92</b>	<b>41 160</b>
<b>Total</b>	<b>63 506</b>	<b>432</b>	<b>73</b>	<b>-92</b>	<b>63 919</b>
<b>Passif</b>					
Capital social et prime d'émission	29 992				29 992
Réserve légale, réglementées et autres réserves	741				741
Actions propres				-120	-120
Ecart de conversion Groupe	-26		31		5
Réserves et report à nouveau consolidés	-1 372		42	46	-1 284
Résultat - part du Groupe	2 345	432		-18	2 759
<b>Capitaux propres</b>	<b>31 680</b>	<b>432</b>	<b>73</b>	<b>-92</b>	<b>32 093</b>
<b>Provisions pour risques et charges</b>	<b>1 259</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>1 259</b>
Emprunts et dettes	9 786				9 786
Avances et acomptes	9 885				9 885
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	3 707				3 707
Dettes fiscales et sociales	4 312				4 312
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	267				267
Autres dettes	139				139
Produits constatés d'avance	2 471				2 471
<b>Dettes et régularisations</b>	<b>30 567</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>30 567</b>
<b>Total</b>	<b>63 506</b>	<b>432</b>	<b>73</b>	<b>-92</b>	<b>63 919</b>

L'application des normes IFRS sur le bilan consolidé au 31 décembre 2004 a un impact positif de 413 K€ sur les capitaux propres consolidés. Celui-ci est principalement lié aux éléments ayant un impact sur le résultat : annulation de l'amortissement des écarts d'acquisition et annulation des provisions sur titres auto détenus.

En complément de ces éléments et de ceux détaillés sur le bilan d'ouverture, la comptabilisation des écarts d'acquisitions en tant qu'actifs des entités acquises conformément à l'IAS 21 génère un écart de conversion de 73 K€ comptabilisé en capitaux propres.

## **RAPPORT SPÉCIFIQUE DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES CONSOLIDÉS RETRAITÉS IFRS DE L'EXERCICE 2004**

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

A la suite de la demande qui nous a été faite et en notre qualité de commissaires aux comptes de la société Cerep, nous avons effectué un audit des comptes consolidés de la société Cerep, retraités selon le référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, pour l'exercice clos le 31 décembre 2004 (les "comptes consolidés retraités"), tels qu'ils sont joints au présent rapport et intégrés au paragraphe 4.1.7 du document de référence 2004.

Les comptes consolidés retraités ont été établis sous la responsabilité du président du conseil d'administration, dans le cadre du passage au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne pour l'établissement des comptes consolidés de l'exercice 2005, à partir des comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2004 préparés en conformité avec les règles et principes comptables français (les "comptes consolidés"), qui ont fait l'objet de notre part d'un audit selon les normes professionnelles applicables en France. Notre audit nous a conduits à exprimer une opinion sans réserve sur ces comptes consolidés. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur les comptes consolidés retraités.

Nous avons effectué notre audit selon les normes professionnelles applicables en France ; ces normes requièrent la mise en oeuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés retraités 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'établissement des comptes et à apprécier leur présentation d'ensemble. Nous estimons que nos contrôles fournissent une base raisonnable à l'opinion exprimée ci-après.

A notre avis, les comptes consolidés retraités ont été établis, dans tous leurs aspects significatifs, conformément aux règles d'élaboration décrites dans les notes annexes, lesquelles précisent comment la norme IFRS 1 et les autres normes comptables internationales adoptées dans l'Union européenne ont été appliquées et indiquent les normes, interprétations, règles et méthodes comptables qui, selon la direction, devraient être applicables pour l'établissement des comptes consolidés de l'exercice 2005 selon le référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne.

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur le paragraphe 4.1.7 "Normes comptables internationales (normes IFRS)" qui expose les raisons pour lesquelles l'information comparative présentée dans les comptes consolidés de l'exercice 2005 pourrait être différente des comptes consolidés retraités, joints au présent rapport.

Nous attirons également votre attention sur le paragraphe 4.1.7.2.11. dans lequel la société indique ne pas avoir procédé aux reclassements des postes d'actifs et de passifs des bilans simplifiés, en particulier selon leur caractère "courant" ou "non courant" tel que défini par la norme IAS 1.

Par ailleurs, nous rappelons que, s'agissant de préparer le passage au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne pour l'établissement des comptes consolidés de l'exercice 2005, les comptes consolidés retraités n'incluent pas l'information comparative relative à l'exercice 2003, ni toutes les notes annexes exigées par le référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, qui seraient nécessaires pour donner, au regard de ce référentiel, une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat de l'ensemble constitué par les entreprises comprises dans la consolidation.

Le 2 juin 2005

Les commissaires aux comptes

Groupe Y,  
Michel Aimé

Ernst & Young Audit,  
Serge Guérémy et Frédéric Marrot



#### 4.1.8. Recherche et développement

Les frais de recherche et développement (R&D) du Groupe engagés au cours de l'exercice 2004 sont évalués à 11,91 millions d'euros contre 11,79 millions d'euros en 2003 et 10,90 millions d'euros en 2002. Pour Cerep SA seulement, les frais de R&D ont atteint 11,67 millions d'euros en 2004 contre 11,88 millions d'euros en 2003 et 9,74 millions d'euros en 2002.

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

##### Hesperion Ltd.

Cerep détient à 100% une filiale en Suisse (Hesperion Ltd) qui réalise des activités de service de développement clinique. Celle-ci détient à 100% quatre filiales au Royaume-Uni (acquise en 2004), en Israël, aux Pays-Bas et en France (constitué en 2004). Hesperion a une compétence particulière reconnue dans les domaines du cancer, des maladies cardiovasculaires et des vaccins ; elle a plus récemment étendu ses compétences au domaine du système nerveux central. Hesperion employait 110 personnes au 31 décembre 2004.

La contribution d'Hesperion Ltd et de ses filiales au chiffre d'affaires du Groupe pour l'exercice 2004 s'est élevée à 13,96 millions d'euros.

##### 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 2004, Cerep, Inc. employait 31 personnes dont 20 chercheurs et techniciens de recherche.

La contribution de Cerep, Inc. au chiffre d'affaires du Groupe pour l'exercice 2004 s'est élevée à 2,23 millions d'euros, en augmentation de 5,2% par rapport aux 2,12 millions d'euros enregistrés en 2003.

##### 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.

Filiales (K€)	Hesperion Ltd.	Cerep, Inc.	Cerep Japan Corp.
Capital	90	597	80
Capitaux propres autres que le capital	1 884	989	-
Quote-part du capital détenue	100%	100 %	100%
Valeur des titres détenus :			
. brut	10 334	597	80
. net	10 334	-	80
Prêts et avances	-	1 183	-
Montant des cautions et avals donnés par la Société	-	-	-
Chiffre d'affaires	15 124	5 269	238
<b>Résultat 2004</b>	<b>86</b>	<b>233</b>	<b>12</b>

#### 4.1.10. Nantissements d'actifs

Type de nantissements/hypothèques (K€)	Date de départ	Date d'échéance	Montant d'actif nanti	Total poste du bilan	%	Conditions de levée du nantissement
Sur immobilisations incorporelles	-	-	-	-	-	-
Sur immobilisations corporelles	2003	2010	773	11 185	7%	Fin du contrat d'emprunt
Sur immobilisations financières	2003	2018	1 497	1 497	100%	Fin du contrat d'emprunt
<b>Total</b>	-	-	<b>2 270</b>	<b>12 682</b>	-	-

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

	2003	2004
Résultat net (K€)	461	2 345
Nombre pondéré d'actions	11 957 023	11 967 335
Résultat de base par action (€)	0,04	0,20
Nombre moyen d'actions potentielles dilutives	12 086 002	12 127 398
Résultat dilué par action (€)	0,04	0,19

## 4.2. ÉTATS FINANCIERS

### 4.2.1. Comptes consolidés

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

au 31 décembre	2000	2001	2002	2003	2004
<b>Capital en fin d'exercice</b>					
Capital social (K€)	3 213	3 546	3 586	3 590	<b>3591</b>
Nombre d'actions ordinaires existantes <sup>1</sup>	10 709 810	11 818 735	11 952 975	11 965 550	<b>11 970 275</b>
Nombre d'actions à dividende prioritaire (sans droit de vote) existantes	N/A	N/A	N/A	N/A	<b>N/A</b>
Nombre moyen pondéré d'actions <sup>1</sup>	10 667 415	11 017 273	11 903 575	11 957 023	<b>11 967 335</b>
Nombre maximal d'actions futures à créer :					
. par conversion d'obligations	N/A	N/A	N/A	N/A	<b>N/A</b>
. par exercice de droits de souscription <sup>1</sup>	836 240	1 117 965	922 940	910 365	<b>1 405 640</b>
Nombre moyen pondéré d'actions potentielles dilutives :					
. actions nouvelles potentielles dilutives par exercice de bons de souscription <sup>1</sup>	61 554	11 888	-	-	-
. actions nouvelles potentielles dilutives par exercice d'options de souscription <sup>1</sup>	573 990	536 363	259 089	128 979	<b>160 063</b>
. nombre moyen pondéré d'actions potentielles dilutives retenu dans le calcul du résultat dilué par actions <sup>1</sup>	11 302 959	11 565 524	12 162 664	12 086 002	<b>12 127 398</b>
<b>Opérations et résultats de l'exercice (K€)</b>					
Chiffre d'affaires hors taxes	18 284	27 668	34 503	34 121	<b>51 342</b>
Résultat d'exploitation	-1 049	2 010	3 574	-988	<b>1 708</b>
Résultat avant impôt et charges calculées (amortissements et provisions)	292	3 664	5 755	2 983	<b>6 254</b>
Impôt sur les bénéfices (nombre négatif indique un produit d'impôt)	-1 143	-643	-2	-95	<b>-1 223</b>
Résultat après impôt et charges calculées (amortissements et provisions)	235	2 397	3 196	461	<b>2 345</b>
<b>Résultat de base par action (€) <sup>1</sup></b>					
Résultat d'exploitation	-0,10	0,18	0,30	-0,08	<b>0,14</b>
Résultat après impôt, mais avant charges calculées (amortissements et provisions)	0,13	0,39	0,48	0,26	<b>0,62</b>
Résultat après impôt et charges calculées (amortissements et provisions)	0,02	0,22	0,27	0,04	<b>0,20</b>
<b>Résultat dilué par action (€) <sup>1</sup></b>					
Résultat d'exploitation	-0,09	0,17	0,29	-0,08	<b>0,14</b>
Résultat après impôt, mais avant charges calculées (amortissements et provisions)	0,13	0,37	0,47	0,25	<b>0,62</b>
Résultat après impôt et charges calculées (amortissements et provisions)	0,02	0,21	0,26	0,04	<b>0,19</b>
<b>Personnel</b>					
Effectif moyen de l'exercice	194	243	315	342	<b>465</b>
Montant de la masse salariale (K€)	7 170	9 503	11 213	11 934	<b>18 419</b>
Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux (K€)	2 752	3 548	4 436	4 866	<b>6 512</b>

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



## 4.2.1.2. Bilan

**Actif**

K€	Montant net 31.12.04	Montant net 31.12.03	Montant net 31.12.02
<b>Immobilisations incorporelles</b>			
Frais de recherche et développement	-	-	
Concessions, brevets, droits similaires	-	-	25
Autres immobilisations incorporelles	220	155	180
Avances, acomptes immobilisations en cours	81	67	1
<b>Ecart d'acquisition</b>	<b>8 619</b>	-	-
<b>Immobilisations corporelles</b>			
Lignées cellulaires	673	162	-
Constructions et agencements	4 735	6 013	6 024
Installations techniques, outillage	3 673	4 159	3 151
Autres immobilisations corporelles	935	705	780
Immobilisations en cours	1 130	332	37
Avances et acomptes	39	31	7
<b>Immobilisations financières</b>			
Autres immobilisations financières	2 084	1 335	1 162
<b>Actif immobilisé</b>	<b>22 189</b>	<b>12 959</b>	<b>11 367</b>
<b>Stocks et en-cours</b>			
Stocks de matières premières	2 123	2 488	1 946
Stocks en-cours de production de biens	18	112	63
Stocks de produits intermédiaires et finis	1 326	950	271
Avances, acomptes versés sur commandes	7	-	60
<b>Créances</b>			
Créances clients et comptes rattachés	16 486	10 016	8 958
Impôts différés actifs	964	274	300
Autres créances	2 524	3 245	4 030
<b>Placements et disponibilités</b>			
Valeurs mobilières de placement	10 948	19 546	17 887
Disponibilités	5 764	978	2 622
<b>Comptes de régularisation</b>			
Charges constatées d'avance	1 157	675	211
<b>Actif circulant</b>	<b>41 317</b>	<b>38 284</b>	<b>36 348</b>
<b>Total</b>	<b>63 506</b>	<b>51 243</b>	<b>47 715</b>

## Passif

K€	31.12.04	31.12.03	31.12.02
Capital social	3 591	3 590	3 586
Primes d'émission	26 401	26 387	26 348
Réserve légale	217	217	217
Réserves réglementées	74	74	74
Autres réserves	450	450	450
Ecart de conversion Groupe	-26	42	202
Réserves et report à nouveau consolidés	-1 372	-1 558	-4 751
<b>Résultat - part du Groupe</b>	<b>2 345</b>	461	3 196
<b>Capitaux propres</b>	<b>31 680</b>	29 663	29 322
Provisions pour risques	103	38	38
Provisions pour charges	1 156	424	339
<b>Provisions pour risques et charges</b>	<b>1 259</b>	462	377
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	9 173	10 035	9 537
Emprunts et dettes financières divers	613	881	924
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours	9 885	1 589	933
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	3 707	3 244	2 133
Dettes fiscales et sociales	4 312	2 415	2 732
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	267	376	296
Autres dettes	139	92	63
Produits constatés d'avance	2 471	2 486	1 398
<b>Dettes et régularisations</b>	<b>30 567</b>	21 118	18 016
<b>Total</b>	<b>63 506</b>	51 243	47 715



## 4.2.1.3. Compte de résultat

## Première partie

K€	31.12.04	31.12.03	31.12.02
Production vendue de biens	1 790	2 298	2 202
Production vendue de services	49 552	31 823	32 301
<b>Chiffre d'affaires net</b>	<b>51 342</b>	<b>34 121</b>	<b>34 503</b>
Production stockée	388	727	252
Production immobilisée	348	332	-
Subventions d'exploitation	185	58	748
Reprises amortissements, provisions, transferts de charges	344	170	164
Autres produits	394	1	8
<b>Produits d'exploitation</b>	<b>53 001</b>	<b>35 409</b>	<b>35 675</b>
Achats matières premières, approvisionnements	7 717	9 495	7 205
Variation stocks (matières premières, approvisionnements)	-5	-542	-395
Autres achats, charges externes	13 279	7 074	6 190
Impôts et taxes et versements assimilés	794	667	684
Salaires et traitements	18 419	11 934	11 213
Charges sociales	6 512	4 866	4 436
Dotations amortissements sur immobilisations	2 869	2 521	2 403
Dotations aux provisions sur actif circulant	657	80	103
Dotations provisions pour risques et charges	452	102	68
Autres charges	599	200	194
<b>Charges d'exploitation</b>	<b>51 293</b>	<b>36 397</b>	<b>32 101</b>
<b>Résultat d'exploitation</b>	<b>1 708</b>	<b>-988</b>	<b>3 574</b>

## Deuxième partie

K€	31.12.04	31.12.03	31.12.02
Autres intérêts et produits assimilés	75	74	106
Reprises sur provisions et transferts de charges	18	8	-
Différences positives de change	1 852	2 313	416
Produits nets cessions valeurs mobilières de placement	223	508	586
<b>Produits financiers</b>	<b>2 168</b>	<b>2 903</b>	<b>1 108</b>
Dotations financières amortissements, provisions	10	-	54
Intérêts et charges assimilées	497	493	242
Différences négatives de change	893	1 037	1 174
Charges nettes cessions valeurs mobilières de placement	-	2	5
<b>Charges financières</b>	<b>1 400</b>	<b>1 532</b>	<b>1 475</b>
<b>Résultat financier</b>	<b>768</b>	<b>1 371</b>	<b>-367</b>
<b>Résultat courant des entreprises intégrées</b>	<b>2 476</b>	<b>383</b>	<b>3 207</b>
Produits exceptionnels sur opérations de gestion	63	-	-
Produits exceptionnels sur opérations en capital	4	14	12
Reprises sur provisions et transferts de charges	19	19	15
<b>Produits exceptionnels</b>	<b>86</b>	<b>33</b>	<b>27</b>
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	-	2	5
Charges exceptionnelles sur opérations en capital	2	29	16
Dotations exceptionnelles amortissements, provisions	1 006	19	19
<b>Charges exceptionnelles</b>	<b>1 008</b>	<b>50</b>	<b>40</b>
<b>Résultat exceptionnel</b>	<b>-922</b>	<b>-17</b>	<b>-13</b>
Impôts sur les bénéfices	-714	-119	-17
Impôts différés sur les bénéfices	-509	24	15
<b>Résultat net des entreprises intégrées</b>	<b>2 777</b>	<b>461</b>	<b>3 196</b>
Amortissement des écarts d'acquisition	-432	-	-
<b>Résultat net part du Groupe</b>	<b>2 345</b>	<b>461</b>	<b>3 196</b>
Résultat par action (€)	0,20	0,04	0,27
Résultat dilué par action (€)	0,19	0,04	0,26



## 4.2.1.4. Tableau des flux de trésorerie

K€	31.12.04	31.12.03	31.12.02
<b>Résultat net</b>	<b>2 345</b>	461	3 196
<b>Elimination des éléments sans incidence sur la trésorerie</b>			
Amortissements et provisions	4 672	2 598	2 421
Variation des impôts différés	-509	24	15
Moins values de cession	-2	15	4
<b>Marge brute d'autofinancement</b>	<b>6 506</b>	3 098	5 636
<b>Variation nette d'exploitation</b>			
Variation des stocks	83	-1 269	-625
Variation des créances d'exploitation	-1 699	-1 077	-1 646
Variation des dettes d'exploitation	4 224	1 448	297
Variation des charges et produits constatés d'avance	-346	487	-767
<b>Variation nette hors exploitation</b>			
Variation des créances hors exploitation	591	897	1 527
Variation des dettes hors exploitation	16	35	-118
<b>Variation du besoin en fonds de roulement</b>	<b>2 869</b>	521	-1 332
<b>Flux nets de trésorerie liés à l'activité</b>	<b>9 375</b>	3 619	4 304
<b>Flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement</b>			
Acquisition d'immobilisations incorporelles et corporelles	-2 999	-2 638	-2 090
Cession d'immobilisations incorporelles et corporelles	4	14	12
Variation des immobilisations financières	-385	-222	-1 197
Trésorerie nette sur acquisitions Hesperion et ChapelPharma Ltd	-8 173	-	-
<b>Flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement</b>	<b>-11 553</b>	-2 846	-3 275
<b>Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement</b>			
Augmentation de capital	16	43	130
Encaissements provenant d'emprunts	474	1 110	2 058
Remboursements d'emprunts	-2 307	-1 830	-1 770
<b>Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement</b>	<b>-1 817</b>	-677	418
<b>Variation de trésorerie</b>	<b>-3 995</b>	96	1 447
<b>Incidence des variations de change</b>			
Incidence des variations de change	183	-81	-25
Trésorerie à l'ouverture	20 524	20 509	19 087
Trésorerie à la clôture	16 712	20 524	20 509

# ANNEXE AUX COMPTES CONSOLIDÉS

## 31 DÉCEMBRE 2004

### A. FAITS SIGNIFICATIFS DE L'EXERCICE

Cerep a poursuivi en 2004 son programme de gains de productivité initié en 2003, de façon à concilier poursuite de la stratégie de construction d'un portefeuille de candidats-médicaments et maintien de la profitabilité. Le bénéfice d'exploitation de l'exercice 2004 traduit notamment le résultat des travaux conduits en ce sens.

Toutefois la baisse continue et significative du dollar US par rapport à l'euro au cours de l'exercice affecte significativement le chiffre d'affaires et le résultat d'exploitation consolidés, le Groupe réalisant près de 40% de son chiffre d'affaires dans cette devise. Cet effet est atténué par la politique de couverture de change mise en oeuvre dès 2002. Les revenus correspondants sont comptabilisés en résultat financier.

L'accord de collaboration stratégique conclu en décembre 1997 avec Sanofi-Aventis a été poursuivi en 2004 et renouvelé pour l'exercice 2005 avec le but d'identifier, avant la fin de l'exercice, un candidat-médicament.

L'accord de souscription à BioPrint® conclu avec Pfizer pour 2003 s'est poursuivi en 2004, et a été renouvelé fin 2004 pour une nouvelle période de 2 ans (soit jusqu'en décembre 2006).

L'accord de collaboration scientifique majeur signé avec Eli Lilly & Company s'est poursuivi en 2004 et a été renouvelé pour 2005.

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 de 10,3 millions d'euros en échange de la totalité des actions de Hesperion. Hesperion a intégré le périmètre de consolidation de Cerep le 1er janvier 2004.

Le 5 octobre 2004, Cerep a annoncé sa décision de déménager son siège et ses laboratoires du site de Rueil-Malmaison à l'échéance triennale du contrat de bail en cours (octobre 2005). Au 31 décembre 2004, Cerep a comptabilisé une provision exceptionnelle pour dépréciation des immobilisations de 987 K€ représentant l'impact de l'abandon probable des agencements et des équipements de laboratoires du site (cf. D.1.3, page 71).

### B. ÉVÉNEMENTS POSTÉRIEURS À LA CLÔTURE

Au 31 décembre 2004, le comité d'entreprise de Cerep SA a été informé du projet de déménagement du site de Rueil-Malmaison et du projet de transfert de l'activité de biologie sur le site de Celle l'Evescault. La procédure de consultation des 20 salariés concernés a été ouverte au début de l'année 2005. Au 31 décembre 2004, Cerep n'est pas en mesure d'établir une évaluation des autres dépenses ou des coûts sociaux associés à ce projet de transfert et estime que les impacts essentiels de cet événement sur le bilan, le compte de résultat et la trésorerie consolidés du Groupe seront connus au cours du deuxième trimestre 2005.

Le 25 mai 2004, Cerep a annoncé le projet d'acquisition de MEL (Molecular Engines Laboratories). L'acquisition a été finalisée le 7 janvier 2005 lors de l'Assemblée générale extraordinaire (AGE) ayant approuvé l'apport des titres de MEL et l'émission, pour le paiement, de 400 000 actions nouvelles. Cerep détient depuis cette date la totalité du capital de MEL qui intégrera le périmètre de consolidation de Cerep pour l'exercice 2005.

### C. PRINCIPES ET MÉTHODES APPLIQUÉS

#### C.1. RÉFÉRENTIEL ET PRINCIPES COMPTABLES

Les comptes consolidés de l'exercice arrêté au 31 décembre 2004 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 de commerce.

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

La méthode de consolidation utilisée est l'intégration globale (I.G.). Le périmètre de consolidation au 31 décembre 2004 inclut Hesperion et ses filiales à compter du 1er janvier 2004, date de la prise de contrôle effectif, ainsi que les deux nouvelles filiales de Hesperion à compter du 1er octobre 2004 : Hesperion France Sarl créée le 4 octobre 2004 et ChapelPharma Ltd société britannique acquise le 8 octobre 2004.



## COMPTES CONSOLIDÉS - ANNEXE AU 31 DÉCEMBRE 2004

Afin de permettre la comparabilité des éléments d'annexe, suite à ces changements de périmètre, le Groupe présente certains éléments relatifs à 2003 sur une base pro forma. Celle-ci est établie en retenant l'hypothèse qu'Hesperion faisait intégralement partie du Groupe au 1<sup>er</sup> janvier 2003. Les informations pro forma excluent Hesperion France Sarl, inexistante en 2003, et ChapelPharma Ltd en raison de l'absence d'information relative à l'exercice antérieur et compte tenu du caractère non significatif sur la comparabilité.

### Changement de méthode

A la première application de la recommandation 2003-R-01 du 1<sup>er</sup> avril 2003 du Conseil national de la comptabilité, relative aux règles de comptabilisation et d'évaluation des engagements de retraite et avantages similaires, le différentiel de provision déterminé à l'ouverture de l'exercice a été prélevé sur les capitaux propres, net d'impôts différés, à hauteur de 275 K€, par imputation sur le report à nouveau débiteur.

Entreprises	Siège	N° Siren	Contrôle	Méthode
Cerep SA	128, rue Danton 92500 Rueil-Malmaison France	353189848	100%	Société mère
Cerep, Inc.	NE 95th Street Redmond, WA 98052 USA	Etrangère	100%	I.G.
Cerep Japan Corporation	Ebisu Prime Square Tower 16th Floor 1-1-39n Hiroo Shibuya-ku - Tokyo Japon	Etrangère	100%	I.G.
Hesperion A.G.	Gewerbstrasse 24 CH-4123 Allschwil Suisse	Etrangère	100%	I.G.
Filiales de Hesperion A.G.				
Hesperion Benelux B.V.	Smederijstraat 2 Postbus 3196 4800 DD Breda Pays-Bas	Etrangère	100%	I.G.
Hesperion Israël Ltd.	48 Solokov St. Ramat Hasharon, 47235 Israël	Etrangère	100%	I.G.
Hesperion France Sarl	Le Platon Rue Jean Sapidus Parc d'innovation d'Ilkirch 67400 Illkirch Graffenstaden France	478619950	100%	I.G.
ChapelPharma Ltd	Merlin House, Church Street Hungerford, Berkshire RG17 0JG Grande-Bretagne	Etrangère	100%	I.G.

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

### C.3. DATE DE CLÔTURE

Les sociétés du Groupe clôturent leurs comptes au 31 décembre, à l'exception de ChapelPharma Ltd dont la date de clôture est le 30 septembre et pour laquelle un arrêté intermédiaire a été établi au 31 décembre.

### C.4. CONVERSION DES ÉTATS FINANCIERS

Les comptes des filiales étrangères, établis en franc suisse, en dollar US et en yen japonais, ont été convertis en euro selon la méthode du cours de clôture. Les comptes de bilan sont traduits au cours du 31 décembre 2004, 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 comptes des filiales de Hesperion aux Pays-Bas, en Israël, au Royaume-Uni et en France ont été préalablement convertis en franc suisse selon la même méthode.

Les écarts de conversion résultant de la transformation des comptes des filiales, établis dans leurs monnaies respectives, sont affectés en capitaux propres.

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

### C.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 15 ans

. Matériel et outillage	3 à 7 ans
. Agencements divers	10 ans
. Matériel de transport	3 ans
. Matériel de bureau et informatique	3 à 5 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

Depuis 2003, Cerep acquiert et produit des lignées cellulaires. Celles-ci constituent le matériel biologique destiné à produire les protéines utilisées dans la réalisation de 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.

### C.6. REGROUPEMENTS D'ENTREPRISES ET ÉCARTS D'ACQUISITION

Cerep comptabilise les regroupements d'entreprises selon la méthode de l'acquisition. Celle-ci implique l'identification des actifs et des passifs acquis et leur valorisation à leur valeur d'utilité pour le Groupe, conformément aux dispositions du règlement 99-02 du CRC. Le coût d'acquisition des titres acquis est égal au montant de la rémunération remise au vendeur, majoré du montant net d'impôts des coûts externes directement imputables à l'acquisition. La différence entre le coût d'acquisition des titres et cette valorisation des actifs et des passifs identifiés constitue un écart d'acquisition.

Cerep traite séparément les acquisitions de Hesperion par Cerep SA et de ChapelPharma Ltd par Hesperion, ce qui donne lieu à l'évaluation, la comptabilisation et la valorisation de deux écarts d'acquisition distincts.

Au 31 décembre 2004, Cerep a finalisé l'évaluation de la valorisation des actifs et des passifs de Hesperion et la détermination de l'écart d'acquisition afférent est définitive. Hesperion finalisera celle de ChapelPharma Ltd en 2005.

L'écart d'acquisition positif est amorti de manière linéaire sur une durée qui a été déterminée selon des hypothèses d'utilité à 20 ans. Par ailleurs, les écarts d'acquisition sont soumis à un test de dépréciation annuel donnant lieu, le cas échéant, à un amortissement exceptionnel.

La valeur de réalisation des actifs et des passifs et le montant des écarts d'acquisitions sont appréciés sur la base des critères retenus lors de l'acquisition de sociétés, notamment des multiples de chiffre d'affaires et l'estimation actualisée des flux de trésorerie futurs.

### C.7. FRAIS DE RECHERCHE ET DE DÉVELOPPEMENT

Les frais de recherche et développement sont comptabilisés en charge.

### C.8. 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 en cours de fabrication.
- . Les produits intermédiaires sont des préparations biologiques prêtes à être utilisées lors de tests.
- . Les produits finis sont des monomères fabriqués et des bibliothèques de molécules chimiques.

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

### C.9. 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.

### C.10. VALEURS MOBILIÈRES DE PLACEMENT

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



### **C.11. 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.

### **C.12. 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 2004 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 2005, prise au 31 décembre 2004, ne donnent lieu à aucune constatation de perte ou profit latent à cette date. Seuls les montants des primes des instruments de couverture sont enregistrés en charges financières.

Enfin, les pertes et 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 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.

### **C.13. 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'avance 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 octroyés mais non encore versés sont comptabilisés en montants à recevoir au poste "autres créances" de l'actif du bilan consolidé.

### **C.14. BONS OU OPTIONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS**

Au 31 décembre 2004, 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.

### **C.15. ENGAGEMENTS DE RETRAITE ET AVANTAGES SIMILAIRES**

Cerep applique à compter du 1er janvier 2004 la recommandation n° 2003-R.01 du Conseil national de la comptabilité, relative aux règles de comptabilisation et d'évaluation des engagements de retraite et avantages similaires. Cette recommandation détermine les règles comptables applicables aux entreprises concernant :

- . les avantages postérieurs à l'emploi comme les pensions et autres engagements de retraite ainsi que les régimes de congés de fin de carrière ;
- . les autres engagements à long terme comme l'intéressement, les primes et autres rémunérations différées ;
- . les modalités de comptabilisation et d'évaluation de ces engagements ;
- . les indemnités de fin de contrat de travail ;
- . les informations à porter en annexe.

Cerep comptabilise au passif la valeur actualisée de l'obligation au titre des prestations définies à la date de clôture, nette des éléments suivants :

- . écarts actuariels, résultant du changement d'hypothèses qui affectent l'évaluation de l'obligation. Ceux-ci sont étalés sur plusieurs exercices;
- . coût des services passés, résultant de changements réglementaires ou contractuels du régime, également étalés;
- . juste valeur des actifs du régime à la date de clôture, le cas échéant.

L'obligation au titre des indemnités de fin de carrière spécifiques à la France est évaluée linéairement en utilisant la méthode des unités de crédit projetées. Cette méthode considère que chaque période de service du salarié donne lieu à une unité supplémentaire de droits à prestations et évalue séparément chacune de ces unités pour déterminer l'obligation finale. Elle prend en compte, sur la base d'hypothèses actuarielles, la probabilité de durée de service future du salarié, le niveau de rémunération future, l'espérance de vie et la rotation de l'effectif.

Cerep retient une méthode systématique de comptabilisation en résultat des écarts actuariels qui aboutit à leur prise en compte plus rapide dans le résultat que la méthode du "corridor" définie par la recommandation : les écarts actuariels sont différés au bilan et amortis sans distinction de seuil sur une durée résiduelle fixée à 10 ans.

#### **C.16. 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.

#### **C.17. 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, les restructurations et les dégrèvements ou les redressements fiscaux.

#### **C.18. 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 est réexaminé en fin d'exercice afin d'apprécier s'il y a lieu ou non de modifier le montant des impôts différés comptabilisés.

#### **C.19. INFORMATION SECTORIELLE**

Depuis le 1er janvier 2004, le Groupe retient la ventilation par activité comme segmentation principale de son information sectorielle. Le secteur d'activité "Collaborations et services en drug discovery" représente les activités de recherche pré-clinique qui participent à l'élaboration de candidats médicaments de Cerep SA, Cerep, Inc. et Cerep Japan Corp. Le secteur d'activité "Services cliniques" représente les activités de service en développement clinique de Hesperion et de ses filiales.

#### **C.20. 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.



## D. ANALYSE DES PRINCIPAUX POSTES DU BILAN

### D.1. BILAN ACTIF

#### D.1.1. Immobilisations incorporelles

K€	01.01.04	Entrées périmètre	Incidence de change	Augmentation	Diminution	Transferts	31.12.04
<b>Valeurs brutes</b>							
Brevets, Licences							-
Autres immobilisations incorporelles	1 405		-8	377	85	93	1 782
Immobilisations en-cours, avances	67			108		-93	82
<b>Total</b>	<b>1 472</b>	<b>-</b>	<b>-8</b>	<b>485</b>	<b>85</b>	<b>-</b>	<b>1 864</b>
<b>Amortissements</b>							
Brevets, Licences							0
Autres immobilisations incorporelles	1 250		-8	404	83		1 563
<b>Total</b>	<b>1 250</b>	<b>-</b>	<b>-8</b>	<b>404</b>	<b>83</b>		<b>1 563</b>

L'augmentation des autres immobilisations incorporelles au cours de l'exercice concerne principalement des logiciels de chimie combinatoire et de recherche sur molécules, ainsi qu'un contrat de licence d'outils informatiques et bureautiques. Les immobilisations en cours au 31 décembre représentent principalement des contrats de renouvellement de licences informatiques.

#### D.1.2. Écarts d'acquisition

##### Hesperion

Lors de la première consolidation du sous-groupe Hesperion au 1er janvier 2004, Cerep a identifié et valorisé les actifs et les passifs acquis à leur valeur d'utilité pour le Groupe. L'évaluation, provisoirement établie à la date de première consolidation, a été affinée par des analyses complémentaires au 31 décembre 2004.

L'évaluation provisoire avait déterminé que les impôts différés actifs de 334 K€ constatés par Hesperion n'avaient pas de valeur d'utilité en raison de la faible probabilité d'existence future de bénéfices fiscaux suffisant à la récupération des déficits fiscaux reportables. Aucun autre écart d'évaluation significatif n'avait été identifié.

Au 31 décembre 2004, Hesperion a dégagé un bénéfice fiscal. Toutefois, en l'absence d'historique probant de bénéfices taxables, le Groupe considère que les conditions de récupération des déficits fiscaux reportables au-delà de la partie utilisée en 2004 ne sont pas réunies. Seul un ajustement correspondant de 22 K€ de la valeur d'utilité des actifs nets a été constaté.

Les actifs et les passifs identifiés ainsi que l'écart d'acquisition déterminé ont été affectés à l'activité de services cliniques.

##### ChapelPharma Ltd

Lors de la première consolidation de ChapelPharma Ltd par le sous-groupe Hesperion au 1er octobre 2004, Hesperion a identifié et valorisé les actifs et les passifs acquis à leur valeur d'utilité pour le Groupe. Aucun écart d'évaluation significatif n'a été identifié depuis l'acquisition jusqu'au 31 décembre 2004. Cette évaluation provisoire sera affinée par des analyses complémentaires en 2005.

Les actifs et les passifs identifiés ainsi que l'écart d'acquisition déterminé ont été affectés à l'activité de services cliniques.

Déterminations des écarts d'acquisition (K€)	Hesperion (définitif)	ChapelPharma (provisoire)
Prix d'acquisition	10 334	581
Frais d'acquisition ajustés, net d'impôts	130	66
<b>Coût d'acquisition des titres</b>	<b>10 464</b>	<b>647</b>
Actifs nets	2 264	108
Ecart d'évaluation (Impôts différés)	-312	N/A
<b>Total actifs nets identifiés</b>	<b>1 952</b>	<b>108</b>
Ecart d'acquisition	8 512	539
Amortissement	-425	-7
<b>Solde au 31.12.04</b>	<b>8 087</b>	<b>532</b>
Dépréciation des écarts d'acquisition	-	-
<b>Net au 31.12.04</b>	<b>8 087</b>	<b>532</b>

### Dépréciation des écarts d'acquisition

Cerep a effectué un test de dépréciation de l'écart d'acquisition comptabilisé sur Hesperion sur la base des hypothèses fixées dans son plan de développement. La valeur recouvrable déterminée au 31 décembre 2004 est supérieure à la valeur au bilan. Aucune dépréciation n'a été constatée à cette date.

L'analyse préliminaire de ChapelPharma Ltd n'a pas identifié d'indice de perte de valeur.

### D.1.3. Immobilisations corporelles

K€	01.01.04	Entrées périmètre	Incidence de change	Augmentation	Diminution	Transferts	31.12.04
<b>Valeurs brutes</b>							
Lignées cellulaires	162			290		221	673
Constructions et Agencements	7 147			136		18	7 301
<i>dont location financière</i>	<i>5 443</i>						<i>5 443</i>
Matériel et Outillage	9 897		-137	989	4	19	10 764
<i>dont location financière</i>	<i>3 001</i>			<i>331</i>			<i>3 332</i>
Autres immobilisations corpor.	2 706	351	-53	458			3 462
<i>dont location financière</i>	<i>748</i>			<i>202</i>			<i>950</i>
Immobilisations en cours	332			1 052		-254	1 130
<i>dont lignées en cours</i>	<i>294</i>			<i>230</i>		<i>-221</i>	<i>303</i>
Avances et acomptes	31		-2	14		-4	39
<b>Total</b>	<b>20 275</b>	<b>351</b>	<b>-192</b>	<b>2 939</b>	<b>4</b>	<b>-</b>	<b>23 369</b>

K€	01.01.04	Entrées périmètre	Incidence de change	Augmentation	Diminution	Dépréciation	31.12.04
<b>Amortissements/Dépréciations</b>							
Constructions et Agencements	1 134			541		891	2 566
<i>dont location financière</i>	<i>755</i>			<i>363</i>			<i>1 118</i>
Matériel et Outillage	5 738		-83	1 344	4	96	7 091
<i>dont location financière</i>	<i>1 147</i>			<i>540</i>			<i>1 687</i>
Autres immobilisations corpor.	2 001		-53	579			2 527
<i>dont location financière</i>	<i>329</i>			<i>224</i>			<i>553</i>
<b>Total</b>	<b>8 873</b>	<b>-</b>	<b>-136</b>	<b>2 464</b>	<b>4</b>	<b>987</b>	<b>12 184</b>

Depuis la mise en œuvre du programme d'acquisition et de production de lignées cellulaires, Cerep a comptabilisé 976 K€ de lignées à l'actif immobilisé :

- . 296 K€ ont été acquises auprès de ses fournisseurs, 215 K€ sont en service et 81 K€ sont enregistrées en immobilisations en-cours au 31 décembre 2004 ;
- . 680 K€ ont été produites par les équipes de Cerep, 458 K€ sont en service à la date de clôture et 222 K€ sont inscrites en immobilisations en-cours.

Enfin, sur ce programme, 34 K€ n'ont pas été portés à l'actif en 2004 au titre des lignées non réalisables ou pour lesquelles des étapes d'élaboration ont échoué.

Cerep a engagé en 2004 de nouveaux travaux d'extension du site de Celle l'Evescault comprenant des salles de laboratoires et des surfaces de bureau. Leur financement est effectué par crédit-bail, sous la forme d'un nouvel avenant au premier contrat de crédit-bail immobilier du site datant de 1998.

Cet avenant prévoit un financement de 2 100 K€, avec possibilité de dépassement de 10%, le montant définitif devant être arrêté le 31 juillet 2005 au plus tard. Ce financement prévoit l'octroi par Cerep d'une avance preneur nantie de 420 K€, portant intérêt au même taux, de même échéance au 4 mai 2018 et remboursée par le bailleur au même rythme que le financement de crédit-bail.

Au 31 décembre 2004, Cerep a comptabilisé au titre de cette opération une immobilisation en cours de 743 K€, et un emprunt de 162 K€, ainsi que 420 K€ d'immobilisations financières représentant l'avance preneur. L'amortissement commencera à la date de mise en service, prévue entre le 31 mars et le 31 mai 2005.

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 Celle l'Evescault utilisés dans le cadre de larges programmes de profil, du matériel informatique et du mobilier.

### Dépréciation des immobilisations corporelles

Suite à l'annonce par Cerep de sa décision de déménager son siège social et ses laboratoires du site de Rueil-Malmaison à l'échéance du contrat de bail en cours, Cerep a procédé à une analyse des immobilisations susceptibles de ne pas être "déménagées". Plusieurs aménagements et équipements de laboratoires ont été identifiés lors d'une première analyse qui sera affinée lorsque la configuration des laboratoires du nouveau site de Villebon-sur-Yvette sera définitivement arrêtée.

Au 31 décembre 2004, Cerep a comptabilisé une provision exceptionnelle pour dépréciation des immobilisa-



tions pour le montant de la valeur nette comptable de ces agencements et ces équipements de laboratoires projetée à la date prévue de déménagement.

#### D.1.4. Immobilisations financières

Les immobilisations financières sont constituées des éléments suivants :

Avance preneur (cf. D.1.3.)	
1 <sup>er</sup> avenant au crédit-bail immobilier	1 077 K€
2 <sup>e</sup> avenant	420 K€
Dépôts de garantie des locations immobilières	563 K€
Autres dépôts et cautionnements versés	24 K€
<b>Total</b>	<b>2 084 K€</b>

Echéances des immobilisations financières

K€	Montant brut	- 1 an	1 à 5 ans	+ 5 ans
Immobilisations financières	2 084	486	483	1 115

#### D.1.5. Stocks et en-cours

Principales composantes des stocks et en-cours

K€	Brut	Provision	Net
Matières premières	2 159	371	1 788
Fournitures	335		335
En-cours de production	18		18
Produits intermédiaires	433		433
Produits finis	1 020	127	893
<b>Total</b>	<b>3 965</b>	<b>498</b>	<b>3 467</b>

Au 31 décembre 2004, Cerep a constaté une perte de valeur d'utilité de certains stocks de monomères achetés et une perte de la valeur probable de réalisation de produits finis. Une provision pour dépréciation de ces stocks a été comptabilisée à cette date.

#### D.1.6. Créances

Echéances des créances avant provisions

K€	Montant brut	- 1 an	1 à 5 ans	+ 5 ans
Avances et acomptes versés	7	7		
Clients et comptes rattachés	16 684	16 614	70	
Autres créances	2 539	1 551	988	
dont Crédit impôt recherche	1 467	512	955	
<b>Total</b>	<b>19 230</b>	<b>18 172</b>	<b>1 058</b>	<b>-</b>

Le montant des factures clients à établir est de 7 420 K€ au 31 décembre 2004.

Détail des autres créances au 31 décembre 2004

. Crédit d'impôt recherche	1 467 K€
. Créances fiscales - TVA	594 K€
. Autres créances fiscales - IS	101 K€
. Créances sociales	32 K€
. Créances sur organisme de crédit-bail immobilier	46 K€
. Frais à refacturer aux clients	7 K€
. Autres frais à refacturer	31 K€
. Subventions à recevoir	122 K€
. Avoirs fournisseurs et créances diverses	139 K€
<b>Total</b>	<b>2 539 K€</b>

### D.1.7. Charges constatées d'avance

. Loyers et charges locatives – Site de Rueil-Malmaison	369 K€
. Autres loyers et charges locatives	21 K€
. Collaboration scientifique	243 K€
. Autres charges d'exploitation	419 K€
. Autres	64 K€
. Frais à imputer sur la prime d'émission (AGE du 07.01.05)	41 K€
<b>Total</b>	<b>1 157 K€</b>

### D.1.8. Placements et disponibilités

K€	Brut	Provision	Net	Valeur de marché au 31.12.04
Actions propres (voir H.2)	228	28	200	198
Autres titres cotés	54	10	44	44
Monétaire et assimilé	10 704		10 704	10 766
Disponibilités	5 765		5 765	5 765
<b>Total</b>	<b>16 751</b>	<b>38</b>	<b>16 713</b>	<b>16 773</b>

### D.1.9. Provisions pour dépréciation d'actifs

K€	01.01.04	Entrées périmètre	Incidence de change	Augmentation	Diminution	31.12.04
Stocks matières premières				371		371
Stocks de produits finis	22			127	22	127
Clients	224		-3	144	167	198
Débiteurs divers				15		15
Valeurs mobilières	46			10	18	38
<b>Total</b>	<b>292</b>	<b>-</b>	<b>-3</b>	<b>667</b>	<b>207</b>	<b>749</b>

## D.2. BILAN PASSIF

### D.2.1. Tableau de variation des capitaux propres - Part du Groupe

K€	Capital social	Primes d'émission	Réserve légale	Réserves réglementées	Autres réserves	Ecarts de conversion Groupe	Réserves et report à nouveau	Résultat - Part du Groupe	Capitaux propres
<b>31.12.02</b>	<b>3 586</b>	<b>26 348</b>	<b>217</b>	<b>74</b>	<b>450</b>	<b>202</b>	<b>-4 751</b>	<b>3 196</b>	<b>29 322</b>
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
<b>31.12.03</b>	<b>3 590</b>	<b>26 387</b>	<b>217</b>	<b>74</b>	<b>450</b>	<b>42</b>	<b>-1 558</b>	<b>461</b>	<b>29 663</b>
Affectation du résultat							461	-461	-
Application de la recommandation sur les engagements de retraite, net d'impôt							-275		-275
Augmentation de capital	1	14							15
Variation des écarts de conversion						-68			-68
Résultat de l'exercice								2 345	2 345
<b>31.12.04</b>	<b>3 591</b>	<b>26 401</b>	<b>217</b>	<b>74</b>	<b>450</b>	<b>-26</b>	<b>-1 372</b>	<b>2 345</b>	<b>31 680</b>



**D.2.2. Les provisions**

K€	01.01.04	Entrées périmètre	Dotations	(provision utilisée)	Reprises (provision non utilisée)	Changement de méthode	31.12.04
IFA	38		19	19			38
Litiges sous-traitants			65				65
<b>Provisions pour risques</b>	<b>38</b>	<b>-</b>	<b>84</b>	<b>19</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>103</b>
Engagement de retraite	309		136			413	858
Litiges salariés	72		134	25			181
Enlèvement de déchets	43		88	43			88
Fournisseur défaillant			29				29
<b>Provisions pour charges</b>	<b>424</b>	<b>-</b>	<b>387</b>	<b>68</b>	<b>-</b>	<b>413</b>	<b>1 156</b>
<b>Total</b>	<b>462</b>	<b>-</b>	<b>471</b>	<b>87</b>	<b>-</b>	<b>413</b>	<b>1 259</b>

Impact (net des charges encourues)

K€	01.01.04	Entrées périmètre	Dotations	(provision non utilisée)	Reprises	Changement de méthode	31.12.04
Résultat d'exploitation			452				452
Résultat financier							
Résultat exceptionnel			19				19
<b>Total</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>471</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>471</b>

Engagement de retraite

Depuis le 1er janvier 2004, l'évaluation des engagements est calculée selon la méthode des unités de crédit projetées selon les hypothèses actuarielles suivantes :

K€	31.12.04
Taux d'actualisation (4,96% au 01.01.04)	4,35%
Taux de progression des salaires	2,25%
Taux moyen des charges sociales	40,10%
Age de départ en retraite	63 ans
Taux de turn-over annuel par tranche d'âges et collège	non-cadres      cadres
	20 - 29 ans      14%      5%
	30 - 39 ans      10%      5%
	40 - 49 ans      2%      4%
	50 - 65 ans      0%      1%
Durée moyenne résiduelle d'activité	28 années      21 années
Dette actuarielle (valeur actualisée de l'obligation)	926
Ecarts actuariels différés non comptabilisés en résultat	-68
<b>Solde de provision pour indemnités de départ en retraite</b>	<b>858</b>

Entre l'ouverture et la clôture de l'exercice, le solde net ci-dessus a varié comme suit :

<b>Provision au 31.12.03 - Méthode rétrospective</b>	<b>309</b>
Impact de première application	413
<b>Provision au 01.01.04</b>	<b>722</b>
Charges de l'exercice	136
Paiement des indemnités de fin de carrière	-
<b>Provision au 31.12.04</b>	<b>858</b>

La charge de l'exercice est composée des éléments suivants :

Coût des services rendus au cours de l'exercice par les bénéficiaires en activité	82
Coût financier	46
Amortissement de l'écart actuariel différé	8
<b>Charge nette</b>	<b>136</b>

En cas de départ en retraite, l'indemnité due aux salariés de Cerep SA selon la convention collective des entreprises de l'industrie pharmaceutique est de 3/10<sup>èmes</sup> de mois de salaire par année de présence avec un maximum de 9 mois. Les salariés de Hesperion France Sarl bénéficient du régime de la convention collective des bureaux d'études techniques qui offre une indemnité égale à un mois de salaire à compter de la 5<sup>ème</sup> année de présence augmentée d'1/8<sup>ème</sup> de mois de salaire à partir de la 6<sup>ème</sup> année avec un maximum de 4 mois.

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 d'octobre 2003 pour les calculs établis au 31 décembre 2003, et du mois d'octobre 2004 pour les calculs au 31 décembre 2004.

Hesperion Ltd dispose d'un plan de retraite, conforme aux dispositions suisses. Ce régime à prestations définies capitalisées auprès d'un fonds de pension interentreprise est géré par un organisme d'assurance. Selon le régime de retraite suisse, les prestations définies qui seront versées à cet organisme sont garanties par fonds d'Etat. Tout salarié de Hesperion Ltd bénéficie du plan du premier au dernier jour de son contrat de travail. Les cotisations au plan sont de 15% du salaire brut, partagées à part égale entre le salarié et l'employeur. Hesperion Ltd considère que son obligation se limite aux cotisations versées au plan, comptabilise la part patronale des cotisations périodiques en charges au compte de résultat (649 K€ en 2004) et ne constitue pas de provision pour engagement de retraite.

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. Cerep, Inc. n'a pas effectué de versement complémentaire en 2004 ou 2003 et n'a comptabilisé aucune charge correspondante au compte de résultat.

#### Autres provisions

La provision pour risques au 31 décembre 2004 correspond au risque de non-récupération des impôts forfaitaires annuels versés en 2003 et 2004.

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.

### D.2.3. État des dettes

#### Emprunts et dettes financières

K€	Nominal	Solde au 31.12.04	31.12.03	Taux d'intérêt moyen pondéré	Particularités
<b>Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit</b>					
. euro taux fixe	3 468	2 100	2 289	4,25%	
. euro taux variable	1 524	218	436	2,94%	Euribor 3 mois cappé à 2,25% +0,8%
. dollar US taux fixe	373	122	238	3,59%	
<b>Dettes auprès d'organismes de crédit-bail</b>					
. immobilier	7 406	4 703	4 806	5,09%	
. mobilier	3 532	2 030	2 266	4,96%	
<b>Emprunts et dettes financières diverses</b>					
. aides remboursables à l'innovation	1 064	501	772	nul	Remboursable en cas de succès
. avances remboursables	111	111	109	nul	
<b>Total</b>	<b>17 478</b>	<b>9 785</b>	<b>10 916</b>		

Au cours de la période Cerep a souscrit plusieurs emprunts à taux fixes (3,40% à 3,50%) auprès d'établissements de crédit pour un montant total de 543 K€. Ces emprunts sont destinés principalement à financer des acquisitions d'équipements de laboratoire. Ils prendront fin de février 2009 à juin 2009.

Le second avenant au contrat de crédit-bail immobilier finançant les nouveaux travaux d'extension du site de Celle l'Evescault a été signé le 14 décembre 2004. 162 K€ sont comptabilisés en emprunts au 31 décembre 2004, sur le financement maximal de 2 100 K€ qui sera définitivement arrêté au plus tard le 31 juillet 2005, jusqu'à deux mois suivant l'achèvement des travaux. Jusqu'à cette date, Cerep verse au bailleur des préloyers sur la base du taux moyen mensuel + 1,10% l'an (soit 3,21% au 31 décembre 2004). A compter de la mise en loyers (31 juillet 2005 au plus tard), Cerep versera un loyer trimestriel constitué du remboursement de l'emprunt et de l'intérêt et recevra un avoir correspondant au remboursement et à l'intérêt portant sur la nouvelle avance preneur. Le financement sera à taux fixe à la date de mise en loyer déterminé selon la formule TEC 10 + 125 points de base. A titre indicatif le TEC 10 est de 3,71% au 31 décembre 2004.

Enfin, Cerep a souscrit plusieurs dettes à taux fixes auprès d'organismes de crédit-bail pour un montant total de 534 K€. Les financements d'équipements et matériels de laboratoire et de mobilier sont à échéances avril à octobre 2009 pour



## COMPTES CONSOLIDÉS - ANNEXE AU 31 DÉCEMBRE 2004

des taux de 3,78% à 4,63%, et concernant le matériel informatique d'échéances avril à décembre 2007 à des taux de 5,37% à 5,77%.

### Echéancier des dettes au 31 décembre 2004

K€	Montant brut	- 1 an	1 à 2ans	2 à 3ans	3 à 4ans	4 à 5 ans	+ 5 ans
Etablissement de crédit	9 173	2 247	1 626	1 137	743	437	2 983
<i>dont emprunts</i>	2 440	1 080	731	370	211	48	
<i>dont location financière</i>	6 733	1 167	895	767	532	389	2 983
Dettes financières diverses	612	251				287	74
Acomptes reçus sur commandes	9 885	9 885					
Fournisseurs et rattachés	3 707	3 707					
Dettes fiscales et sociales	4 312	4 274	19	19			
Dettes sur immobilisations	267	267					
Autres dettes	132	98			7	10	17
Produits constatés d'avance	2 471	2 361	9	9	9	10	73
<b>Total</b>	<b>30 559</b>	<b>23 090</b>	<b>1 654</b>	<b>1 165</b>	<b>759</b>	<b>744</b>	<b>3 147</b>

Les subventions d'investissements comptabilisées en produits constatés d'avance représentent 119 K€ au 31 décembre 2004.

### Charges à payer

Intérêts courus sur emprunts	7 K€
Fournisseurs – factures non parvenues	1 414 K€
Fournisseurs d'immobilisations	85 K€
Dettes fiscales et sociales	3 144 K€
Autres	82 K€
<b>Total</b>	<b>4 732 K€</b>

Les postes les plus importants des dettes fiscales et sociales sont relatifs aux congés payés (1 918 K€) et aux primes et heures supplémentaires à payer (1 014 K€).

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

### E.1. CHIFFRE D'AFFAIRES

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

K€	31.12.04	31.12.03		Variations		
		pro forma	réel	pro forma	réel	
Collaborations et services en drug discovery	<b>37 348</b>	34 121	34 121	9,5%	9,5%	
Services cliniques	<b>13 994</b>	11 372		23,1%		
<b>Total</b>	<b>51 342</b>	45 493	34 121	12,9%	50,5%	
dont contributions nettes après éliminations intercompagnies						
Cerep SA	<b>35 159</b>	32 004	32 004	9,9%	9,9%	
Cerep, Inc.	<b>2 225</b>	2 117	2 117	5,1%	5,1%	
Hesperion (sous-groupe)	<b>13 958</b>	11 372		22,7%		

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2004, le Groupe retient la ventilation par activité comme segmentation principale de son information sectorielle. Le secteur d'activité "Collaborations et services en drug discovery" représente les activités de recherche pré-clinique qui participent à l'élaboration de candidats médicaments de Cerep SA, Cerep, Inc. et Cerep Japan Corp. Le secteur d'activité "Services cliniques" représente les activités de service en développement clinique de Hesperion et de ses filiales.

Au 31 décembre 2004, le chiffre d'affaires valorisé à l'avancement représente 5 211 K€.

Proportion du chiffre d'affaires consolidé de l'exercice 2004, toutes activités confondues, des plus importants partenaires commerciaux du Groupe :

- trois plus importants partenaires commerciaux	28 %
- cinq plus importants	38 %
- dix plus importants	51 %

L'accord de collaboration stratégique avec Sanofi-Synthélabo en vigueur à la fin de l'exercice, initialement pluriannuel, a été prolongé d'un an chaque année depuis 2002. L'accord portant sur BioPrint® signé avec Pfizer a été renouvelé pour une nouvelle période de deux ans. Les contrats d'études cliniques portent généralement sur des durées longues (plus d'un an). La récurrence du chiffre d'affaires est confortée par le nombre significatif de clients et partenaires des sociétés du Groupe (364 en 2004 contre 321 pour Cerep et ses filiales en 2003). Le montant des créances clients au 31 décembre 2004 représente environ 115 jours de chiffre d'affaires du Groupe.

### E.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€	31.12.04		31.12.03 pro forma				31.12.03 réel			
	Valeurs	%	Valeurs	%	Variations		Valeurs	%		
					Valeurs	%				
Europe	28 346	55,2%	27 108	59,6%	1 238	4,6%	16 137	47,3%	12 209	45,0%
dont France	7 317	14,3%	7 282	16,0%	35	0,5%	7 114	20,8%	203	2,8%
Amérique du Nord	20 333	39,6%	15 780	34,7%	4 553	28,9%	15 431	45,2%	4 902	31,1%
Asie	2 618	5,1%	2 584	5,7%	34	1,3%	2 532	7,4%	86	3,3%
Autres	45	0,1%	21	0,0%	24	114,3%	21	0,1%	24	114,3%
<b>Total</b>	<b>51 342</b>	<b>100,0%</b>	<b>45 493</b>	<b>100,0%</b>	<b>5 849</b>	<b>12,9%</b>	<b>34 121</b>	<b>100,0%</b>	<b>17 221</b>	<b>50,5%</b>

### E.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.

### E.3. INFORMATIONS SECTORIELLES

Cerep retient le secteur d'activité comme segment principal de son information sectorielle. Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2004 l'organisation du Groupe est divisée entre les activités de collaborations et services en drug discovery et les activités de services cliniques.

Les tableaux ci-après fournissent la décomposition du résultat d'exploitation consolidé par secteur d'activités :

K€	Collaborations et services en drug discovery	Services cliniques	Eliminations	Total 31.12.04
Chiffre d'affaires net	37 348	14 067	-73	51 342
Autres produits	1 267	392		1 659
<b>Produits d'exploitation</b>	<b>38 615</b>	<b>14 459</b>	<b>-73</b>	<b>53 001</b>
Achats de matières premières, approvisionnements et variation des stocks	7 712			7 712
Autres achats et charges externes	7 347	6 005	-73	13 279
Impôts, taxes et versements assimilés	781	13		794
Salaires, traitements et charges sociales	17 292	7 639		24 931
Dotations aux amortissements et provisions	3 612	366		3 978
Autres charges	447	152		599
<b>Charges d'exploitation</b>	<b>37 191</b>	<b>14 175</b>	<b>-73</b>	<b>51 293</b>
<b>Résultat d'exploitation</b>	<b>1 424</b>	<b>284</b>	<b>-</b>	<b>1 708</b>

K€	Collaborations et services en drug discovery	N/A	N/A	Total 31.12.03
Chiffre d'affaires net	34 121			34 121
Autres produits	1 288			1 288
<b>Produits d'exploitation</b>	<b>35 409</b>			<b>35 409</b>
Achats de matières premières, approvisionnements et variation des stocks	8 953			8 953
Autres achats et charges externes	7 074			7 074
Impôts, taxes et versements assimilés	667			667
Salaires, traitements et charges sociales	16 800			16 800
Dotations aux amortissements et provisions	2 703			2 703
Autres charges	200			200
<b>Charges d'exploitation</b>	<b>36 397</b>			<b>36 397</b>
<b>Résultat d'exploitation</b>	<b>-988</b>			<b>-988</b>



**Collaborations et services en drug discovery**

L'augmentation des charges d'exploitation est en 2004 plus faible que l'augmentation du chiffre d'affaires du secteur. Sur l'exercice, les consommations sont en diminution (-14%) par rapport à 2003, traduisant l'effet des actions de productivité ainsi que l'effet de la production par Cerep d'une partie de son matériel biologique à partir des lignées cellulaires. L'augmentation (+34%) des dotations aux amortissements et aux provisions pour dépréciations et risques et charges est liée aux dépréciations constatées sur certains stocks de chimie et aux provisions pour risques et charges constituées durant l'exercice. Les charges de personnels augmentent faiblement par rapport à 2003 (+3%).

Les frais de recherche et développement engagés au cours de l'année 2004 et intégralement comptabilisés en charges sont évalués à 11 907 K€ contre 11 790 K€ pour l'année 2003.

Ces frais sont valorisés selon la méthode du coût complet, les charges indirectes (incluant l'amortissement des équipements scientifiques) et les charges de structure étant réparties au prorata du temps passé sur les programmes de recherche. Ils comprennent 7 469 K€ de main d'œuvre représentant le temps passé par les chercheurs et techniciens de recherche des entités du Groupe sur les programmes, 1 568 K€ de matières et fournitures consommées à l'occasion de ces travaux, 2 400 K€ de charges indirectes et de structure et 470 K€ de sous-traitance auprès d'organismes de recherche.

**Services cliniques**

Les charges d'exploitation du secteur sont constituées principalement de charges de personnel et de prestations de services des chargés d'études, coordinateurs, et investigateurs salariés et contractuels réalisant les études cliniques, ainsi que des loyers et charges locatives.

En données pro forma (cf. F., page 81) les charges d'exploitation du secteur ont augmenté (+23%) de manière similaire au chiffre d'affaires. L'augmentation significative des autres achats et charges externes (+49%) est liée au recours provisoire à des intervenants contractuels pour satisfaire la croissance d'activité de 2004 et son développement géographique. Pour cette raison également les charges de personnel ont peu augmenté en comparaison de la croissance du chiffre d'affaires (+8%).

Les tableaux ci-après fournissent la décomposition des immobilisations consolidées par secteur d'activités :

K€	Collaborations et services en drug discovery	Services cliniques	Total 31.12.04
<b>Valeurs brutes</b>			
Immobilisations incorporelles	1 864		1 864
Ecarts d'acquisition		9 051	9 051
Immobilisations corporelles	22 783	586	23 369
<i>dont locations financières</i>	9 725		9 725
Immobilisations financières	1 753	331	2 084
<b>Total</b>	<b>26 400</b>	<b>9 968</b>	<b>36 368</b>
<b>Amortissements et Dépréciations</b>			
Immobilisations incorporelles	1 563		1 563
Ecarts d'acquisition		432	432
Immobilisations corporelles	11 958	226	12 184
<i>dont locations financières</i>	3 358		3 358
<b>Total</b>	<b>13 521</b>	<b>658</b>	<b>14 179</b>

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 chiffre d'affaires et des immobilisations corporelles nettes par zones géographiques selon la localisation des entités du Groupe.

K€	Europe		<i>dont France</i>		Etats-Unis		Asie		Total 2004	
	01.01	31.12	01.01	31.12	01.01	31.12	01.01	31.12	01.01	31.12
<b>Valeurs brutes</b>										
Immobilisations incorporelles	1 357	1 757	1 357	1 757	115	107	-	1 472	1 864	
Ecarts d'acquisition		9 051							9 051	
Immobilisations corporelles	18 016	20 951	18 016	20 434	2 259	2 391	27	20 275	23 369	
<i>dont locations financières</i>	9 192	9 725	9 192	9 725				9 192	9 725	
Immobilisations financières	1 315	2 058	1 315	1 738	12	12	8	14	1 335	2 084
<b>Total</b>	<b>20 688</b>	<b>33 817</b>	<b>20 688</b>	<b>23 929</b>	<b>2 386</b>	<b>2 510</b>	<b>8</b>	<b>41</b>	<b>23 082</b>	<b>36 368</b>
<b>Amortissements</b>										
Immobilisations incorporelles	1 161	1 463	1 161	1 463	89	100		1 250	1 563	
Ecarts d'acquisition		432							0	432
Immobilisations corporelles	7 305	10 497	7 305	10 282	1 568	1 679	8	8 873	12 184	
<i>dont locations financières</i>	2 231	3 358	2 231	3 358				2 231	3 358	
Immobilisations financières										
<b>Total</b>	<b>8 466</b>	<b>12 392</b>	<b>8 466</b>	<b>11 745</b>	<b>1 657</b>	<b>1 779</b>	<b>-</b>	<b>8</b>	<b>10 123</b>	<b>14 179</b>

#### E.4. EFFECTIF

L'effectif moyen de l'exercice est de 465 salariés.

Personnel salarié au 31 décembre

	Europe	dont France	Etats-Unis	Asie	Total 2004
Cadres	112	99	11	3	126
Techniciens	180	180	9	1	190
Employés	135	47	11	2	148
<b>Total</b>	<b>427</b>	<b>326</b>	<b>31</b>	<b>6</b>	<b>464</b>

#### E.5. RÉMUNÉRATION DES DIRIGEANTS

La rémunération totale versée aux dirigeants et administrateurs des sociétés du Groupe s'est élevée à 765 K€ au titre de 2004.

#### E.6. RÉSULTAT FINANCIER

Eléments constitutifs du résultat financier

K€	2004	2003
<b>Change</b>		
Gains/Pertes réalisées sur comptes bancaires (principalement USD)	-130	-94
Gains/Pertes nettes de change réalisées sur créances/dettes	38	-377
Gains/Pertes nettes latentes sur créances/dettes	-90	-273
Gains réalisés sur options de change et ventes de devises	1 086	1 820
Gains latents des instruments adossés à des actifs en USD	53	201
<b>Sous-total change</b>	<b>957</b>	<b>1 277</b>
Revenus des valeurs mobilières de placement	223	506
Produits d'intérêts sur disponibilités et escomptes obtenus	12	21
Produits d'intérêts sur avance preneur	65	52
Charges d'intérêts sur emprunts	-496	-493
Dotations/Reprises de provisions sur actions	8	8
<b>Résultat financier</b>	<b>769</b>	<b>1 371</b>

#### E.7. RÉSULTAT EXCEPTIONNEL

K€	2004	2003
Produits de cession d'actif	4	14
Produits exceptionnels sur opérations de gestion	63	-
Reprises sur provisions exceptionnelles	19	19
<b>Total des produits exceptionnels</b>	<b>86</b>	<b>33</b>
Valeur nette comptable des actifs cédés ou sortis	2	29
Dotations aux provisions pour risques exceptionnelles	19	19
Dotations aux provisions exceptionnelles	987	-
Autres charges exceptionnelles	-	2
<b>Total des charges exceptionnelles</b>	<b>1 008</b>	<b>50</b>
<b>Résultat exceptionnel</b>	<b>-922</b>	<b>-17</b>

Les dotations aux provisions exceptionnelles de l'exercice 2004 représentent l'impact estimé de l'abandon des agencements et des équipements de laboratoire du site de Rueil-Malmaison en octobre 2005. (cf. D.1.3., page 71).

Les produits exceptionnels sur opérations de gestion de l'exercice 2004 représentent des dégrèvements d'impôts locaux relatifs aux années antérieures.



**E.8. IMPÔT**

Preuve d'impôt

K€	31.12.04	31.12.03
Résultat net de l'ensemble consolidé	2 345	461
Produit d'impôt courant	-714	-119
Charge d'impôts différés	-509	24
Produit d'impôt total	1 223	95
Résultat comptable avant impôt	1 554	366
Taux d'impôt de la société mère	34,33%	34,33%
Charge d'impôt théorique	-534	-126
Crédit d'impôt recherche	797	139
Impôt forfaitaire annuel	-19	-19
Différences permanentes	-11	-14
Utilisation des déficits fiscaux	961	33
Différences temporaires n'ayant pas donné lieu à impôt différé actif	0	-4
Variation des écarts de conversion sur les avances à la filiale réintégrée dans le résultat fiscal mais imputée sur les capitaux propres en consolidé	-28	82
Ecart de taux des filiales	7	4
Frais d'acquisition de l'exercice	28	
Effet des futures baisses d'impôts	22	
<b>Produit d'impôt effectif</b>	<b>1 223</b>	<b>95</b>

Détail des impôts différés actifs

K€	01.01.04	Entrées périmètre	Variation			31.12.04
			Taux	Exercice	Autres	
<b>France</b>						
Provision pour indemnités de départ à la retraite <sup>1</sup>	106		-3	45	138	286
Retraitement des locations financières	93		-1	32		124
Organic	18			2		20
Primes au personnel	49			119		168
Provision pour dépréciation d'immobilisation				334		334
Autres différences temporaires	15			-4		11
Taxation des plus-values latentes sur VMP	14			7		21
Frais d'acquisition de Hesperion comptabilisés en charges constatées d'avance en 2003 <sup>2</sup>	-21				21	-
<b>Suisse</b>						
Déficits fiscaux reportables		22		-22		-
<b>Etats-Unis</b>						
Déficits fiscaux reportables				33		33
Amortissements fiscaux dérogatoires				-98		-98
Provision pour dépréciation des comptes clients				14		14
Provision pour congés payés				39		39
Loyers différés				12		12
<b>Total</b>	<b>274</b>	<b>22</b>	<b>-4</b>	<b>513</b>	<b>159</b>	<b>964</b>

<sup>1</sup> Impact de l'application de la recommandation n°2003-R.01 du Conseil national de la comptabilité, relative aux règles de comptabilisation et d'évaluation des engagements de retraite et avantages similaires.

<sup>2</sup> Intégrés aux frais d'acquisition Hesperion le 01.01.04

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 de Cerep SA et de Hesperion n'étaient pas encore réunies. En conséquence, aucun impôt différé n'a été constaté sur ceux-ci. Pour les mêmes raisons, les actifs d'impôts différés sur les déficits fiscaux et sur les différences temporaires de Cerep, Inc. n'ont été constatés qu'à hauteur de ses impôts différés passifs.

Les actifs nets d'impôt différé dont la réalisation n'a pas été jugée probable et non comptabilisés au 31 décembre 2004 sont les suivants :

K€	01.01.04	Entrées périmètre	Incidence de change	Variation		31.12.04
				Taux	Base	
<b>France</b>						
Déficits fiscaux reportables et amortissements réputés différés	1 208			-18	-860	330
<b>Suisse</b>						
Déficits fiscaux	-	312				312
<b>Etats-Unis</b>						
Déficits fiscaux	266		-9		-162	95
Différences temporaires	-83				83	-
<b>Total</b>	<b>1 391</b>	<b>312</b>	<b>-9</b>		<b>-939</b>	<b>737</b>

Depuis la Loi de finance pour 2004, le report en avant des déficits fiscaux créés en France n'est plus limité dans le temps. 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. Les déficits fiscaux créés en Suisse expirent en 2009. Par ailleurs, l'abattement de taux d'imposition en Suisse dont bénéficiait Hesperion a expiré le 31 décembre 2004. La société est désormais soumise au taux normal d'impôt sur les sociétés suisses évalué à 25%.

## F. INFORMATION PRO FORMA

Les tableaux ci-après présentent le compte de résultat consolidé simplifié et le bilan consolidé simplifié en retenant l'hypothèse que Hesperion faisait intégralement partie du Groupe au 1er janvier 2003. Celle-ci tient compte des éléments suivants :

- L'acquisition, effectuée en francs suisses est valorisée au cours de change du 1er janvier 2003 à un coût total de 11 225 K€ donnant lieu à un écart d'acquisition de 9 133 K€.
- Le prix d'acquisition a été versé le 1er janvier 2003 et provient de la vente de valeurs mobilières de placement. Ceci entraîne une correction des produits de placements de l'exercice 2003 égale au prix total multiplié par le taux de rémunération moyen des placements du Groupe pour l'exercice.

K€	31.12.04		31.12.03
	Réel	Pro forma	Réel
<b>Compte de résultat</b>			
Chiffre d'affaires net	51 342	45 493	34 121
Autres produits	1 659	1 615	1 288
<b>Produits d'exploitation</b>	<b>53 001</b>	<b>47 108</b>	<b>35 409</b>
Achats de matières premières, approvisionnements et variation des stocks	7 712	8 953	8 953
Autres achats et charges externes	13 279	11 110	7 074
Impôts, taxes et versements assimilés	794	667	667
Salaires, traitements et charges sociales	24 931	23 873	16 800
Dotations aux amortissements et provisions	3 978	3 075	2 703
Autres charges	599	200	200
<b>Charges d'exploitation</b>	<b>51 293</b>	<b>47 878</b>	<b>36 397</b>
<b>Résultat d'exploitation</b>	<b>1 708</b>	<b>-770</b>	<b>-988</b>
Produits financiers	2 168	2 706	2 903
Charges financières	-1 400	-1 725	-1 532
<b>Résultat financier</b>	<b>768</b>	<b>981</b>	<b>1 371</b>
Produits exceptionnels	86	33	33
Charges exceptionnelles	-1 008	-50	-50
<b>Résultat exceptionnel</b>	<b>-922</b>	<b>-17</b>	<b>-17</b>
Charge d'impôts de l'exercice et différés	-1 223	-250	-95
<b>Résultat net des entreprises intégrées</b>	<b>2 777</b>	<b>444</b>	<b>461</b>
Amortissement des écarts d'acquisition	-432	-457	
<b>Résultat net part du Groupe</b>	<b>2 345</b>	<b>-13</b>	<b>461</b>
Résultat par action (€)	0,20	0,00	0,04
Résultat dilué par action (€)	0,19	0,00	0,04



K€	31.12.04		31.12.03
	Réel	Pro forma	Réel
<b>Actif</b>			
Immobilisations incorporelles	301	222	222
Ecart d'acquisition	8 619	8 676	
Immobilisations corporelles	11 185	11 747	11 402
Autres immobilisations financières	2 084	1 694	1 335
<b>Actif immobilisé</b>	<b>22 189</b>	<b>22 339</b>	<b>12 959</b>
Stocks et en-cours	3 474	3 550	3 550
Créances clients et comptes rattachés	16 486	14 237	10 016
Impôts différés actifs	964	295	274
Autres créances	2 524	3 520	3 245
Valeurs mobilières de placement	10 948	8 169	19 546
Disponibilités	5 764	3 727	978
Charges constatées d'avance	1 157	806	675
<b>Actif circulant</b>	<b>41 317</b>	<b>34 304</b>	<b>38 284</b>
<b>Total</b>	<b>63 506</b>	<b>56 643</b>	<b>51 243</b>
<b>Passif</b>			
Capital social et prime d'émission	29 992	29 977	29 977
Réserve légale, réglementées et autres réserves	741	741	741
Ecart de conversion Groupe	-26	47	42
Réserves et report à nouveau consolidés	-1 372	-2 008	-1 558
Résultat - part du Groupe	2 345	-13	461
<b>Capitaux propres</b>	<b>31 680</b>	<b>28 744</b>	<b>29 663</b>
<b>Provisions pour risques et charges</b>	<b>1 259</b>	<b>462</b>	<b>462</b>
Emprunts et dettes	9 786	10 916	10 916
Avances et acomptes	9 885	6 228	1 589
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	3 707	4 114	3 244
Dettes fiscales et sociales	4 312	3 224	2 415
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	267	376	376
Autres dettes	139	92	92
Produits constatés d'avance	2 471	2 487	2 486
<b>Dettes et régularisations</b>	<b>30 567</b>	<b>27 437</b>	<b>21 118</b>
<b>Total</b>	<b>63 506</b>	<b>56 643</b>	<b>51 243</b>

## G. INSTRUMENTS FINANCIERS ET ENGAGEMENTS HORS BILAN

### G.1. INSTRUMENTS FINANCIERS

#### Risque de marché

Cerep utilise différents instruments financiers dans le cadre de sa gestion de trésorerie. Il sont constitués de SICAV monétaires et obligataires (10 704 K€), de dépôts bancaires (5 765 K€) principalement en franc suisse, en euro et en dollar US et d'actions (282 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 devises	Au coût d'acquisition (proche de la valeur de marché en raison de leur échéance à court terme), converti au cours de change de clôture ou au cours couvert le cas échéant.
SICAV monétaires et obligataires	Valeur liquidative à la clôture.
Actions	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. Dans certains cas, le Groupe est amené à compléter les instruments de couverture pris soit par des prorogations de ventes à terme soit en inversant des positions sur options par des achats de call. 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, ainsi que vente de call	Valeur liquidative, qui correspond à un modèle mathématique tenant compte du cours des devises et des taux d'intérêts respectifs.

Au 31 décembre 2004, tous les contrats à terme ont été conclus pour une durée inférieure à un an, ou, dans quelques cas, fait l'objet de prorogation de durée inférieure à un an. La valeur nominale des instruments de couverture à la date de clôture de l'exercice est la suivante.

K€	Stratégie de couverture de facturation		Total
	2004	2005	
Ventes à terme USD	2 026 <sup>1</sup>	1 730	3 756
Options			
Achat call EUR / put USD	-	2 723	2 723
Vente put EUR / call USD	-	5 094	5 094
Achat put EUR / call USD	-	482	482
<b>Total instruments de couverture</b>	<b>2 026</b>	<b>10 029</b>	<b>12 055</b>

<sup>1</sup> Instruments adossés à des actifs circulants en dollar US au 31 décembre 2004.

### Risque de taux

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

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

### Valeur de marché des instruments financiers au 31 décembre 2004

K€	Valeur comptable			Valeur de marché
	Brut	Provision	Net	
<b>Instruments de gestion de trésorerie</b>				
Disponibilités	5 765	-	5 765	5 765
Monétaire et assimilés	10 704	-	10 704	10 766
Dépôts à terme	-	-	-	-
Actions	282	38	244	242
<b>Total instruments de gestion de trésorerie</b>	<b>16 751</b>	<b>38</b>	<b>16 713</b>	<b>16 773</b>
<b>Instruments de couverture de taux d'intérêt</b>				
Swap taux variable / taux fixe	-	-	-	-4
<b>Instruments de couverture de change</b>				
Ventes à terme	-	-	-	256
Options				
Achat call EUR / put USD	-	-	-	151
Vente put EUR / Call USD	-	-	-	-26
Achat put EUR / Call USD	-	-	-	-
<b>Total instruments de couverture de change</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>381</b>



Risque de contrepartie

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

**G. 2. ENGAGEMENTS DONNÉS**

Obligations contractuelles (K€)	Total	Paiements dus par période		
		- 1 an	1 à 5 ans	+ 5 ans
<b>Engagements liés aux dettes à long terme figurant au passif du bilan (capital + intérêts)</b>				
Dettes à long terme	4 359	1 837	2 447	75
Obligations en matière de crédit-bail <sup>1</sup>	10 112	1 285	3 724	5 103
Obligations en matière de location-financement	440	213	227	-
<b>Autres</b>				
Contrats de location simple	7 869	1 289	4 058	2 522
Obligations d'achats irrévocables	1 748	1 748	-	-
Achats et ventes de devises à terme non couverts	1 730	1 730	-	-
Autres obligations à long terme <sup>2</sup>	68	8	30	30
<b>Total</b>	<b>26 325</b>	<b>8 110</b>	<b>10 486</b>	<b>7 730</b>

Dettes garanties par des sûretés réelles (K€)	Dettes garanties	Montant des sûretés	VNC des biens donnés en garantie
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	2 019	703	462
<b>Total</b>	<b>2 019</b>	<b>703</b>	<b>462</b>

Autres engagements commerciaux (K€)	Total	Montant des engagements par période		
		- 1 an	1 à 5 ans	+ 5 ans
Lettres de crédit	-	-	-	-
Garanties sur contrats de crédit-bail mobilier	-	-	-	-
Garanties sur contrats de crédit-bail immobilier	1 497	75	369	1 053
Obligations de rachat	-	-	-	-
Autres engagements commerciaux <sup>3</sup>	1 357	1 357	-	-
<b>Total</b>	<b>2 854</b>	<b>1 432</b>	<b>369</b>	<b>1 053</b>

<sup>1</sup> dont 1 938 K€ non libéré sur second avenant au financement par crédit-bail immobilier.

<sup>2</sup> engagements de retraite : solde au 31 décembre 2004 de l'écart actuariel non comptabilisé, étalé sur plusieurs exercices.

<sup>3</sup> représente le solde au 31 décembre 2004 des travaux à réaliser sur nouvelle extension.

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.

Les avenants aux contrats de crédit-bail immobilier contractés en 2002 et en 2004 sont garantis par nantissement des avances 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'évènement tels que non paiement à l'échéance, incident signalé auprès de la Banque de France, insolvabilité, fusion, scission, dissolution, cession.

La Société confirme que sur la base des éléments en sa connaissance au 31 décembre 2004, 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.

**G.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 <sup>1</sup>	3 362	3 362	-	-
Lettres de crédit	-	-	-	-
Garanties	-	-	-	-
Obligations de rachat	-	-	-	-
Autres engagements commerciaux	-	-	-	-
<b>Total</b>	<b>3 362</b>	<b>3 362</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

<sup>1</sup> dont 1 938 K€ non libéré sur second avenant au financement par crédit-bail immobilier.

## H. AUTRES INFORMATIONS

### H.1. CONTRIBUTIONS AU RÉSULTAT CONSOLIDÉ

K€	Cerep SA	Cerep, Inc.	Cerep Japan Corp.	Sous-groupe Hesperion	Total
<b>Résultats nets sociaux de l'exercice</b>	1 963	233	12	157	2 365
<b>Retraitements et éliminations</b>					
Locations financières	-86				-86
Ecart de conversion actif et passif	58				58
Provision pour risque de change	99				99
Impôts différés	550			-22	528
Cessions internes d'actifs	15				15
Impact des écarts de change sur éliminations des transactions intragroupes	22	-8		-2	12
Constatation des frais d'acquisition	67				67
Annulation de la reprise de provision sur l'avance Cerep, Inc.	-242				-242
Amortissement des écarts d'acquisition				-432	-432
Constatation au passif de remboursement de TVA reçus				-39	-39
<b>Résultat du Groupe</b>	<b>2 446</b>	<b>225</b>	<b>12</b>	<b>-338</b>	<b>2 345</b>

### H.2. AUTORISATION D'ACHETER ET VENDRE DES ACTIONS CEREP

Dans le cadre 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), puis de l'autorisation donnée par l'assemblée générale mixte du 21 juin 2004 et de la note d'information émise en vue de la mise en œuvre d'un programme de rachat d'actions propres (visa AMF n°04-508 en date du 28 mai 2004), Cerep au cours de l'exercice 2004, a acheté 72 191 actions au cours moyen de 9,64 euros et vendu 77 282 actions au cours moyen de 9,67 euros. 8 661 actions propres sont inscrites au nom de la Société au 31 décembre 2004.

L'autorisation à opérer en Bourse sur les actions de la Société donnée au conseil d'administration fixe, à compter du 21 juin 2004, un prix maximum d'achat par action de 31,00 euros et un prix minimum de vente par action de 4,10 euros. Toutefois, la Société s'est engagée à ne pas procéder à des rachats à un prix supérieur à 20 euros par action. Le montant maximal des fonds destinés à la réalisation de ce programme de rachat d'actions 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 Corporate ont chacune versé sur un compte de liquidités 100 K€. Oddo Pinatton Corporate 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 2004. 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 2004 (soit 8 661 actions) est comptabilisé en valeurs mobilières de placement à l'actif du bilan.



## NOTES

---

## RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES CONSOLIDÉS

Exercice clos le 31 décembre 2004

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 2004, 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'arrêt 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.

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur le paragraphe C. "Principes et méthodes appliqués - Changement de méthode", de l'annexe qui expose le changement de méthode lié à la première application de la recommandation CNC 2003-R.01 relative aux règles de comptabilisation et d'évaluation des engagements de retraite et avantages similaires.

### 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, nous portons à votre connaissance les éléments suivants :

Dans le cadre de notre appréciation des règles et principes comptables suivis par la société :

- . Nous nous sommes assurés du bien-fondé du changement de méthode comptable mentionné ci-dessus et de la présentation qui en a été faite. Nous avons en outre examiné les données et les hypothèses actuarielles retenues pour l'évaluation de l'engagement qui en résulte pour votre société et nous sommes assurés du caractère raisonnable de cette évaluation.
- . 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 C.16. "Chiffre d'affaires", eu égard à la nature des contrats signés avec les clients.

Le paragraphe C.6. "Regroupements d'entreprises et écarts d'acquisition" de l'annexe expose que les écarts d'acquisition font l'objet d'une provision pour dépréciation lorsque leur valeur d'utilité est inférieure à leur valeur comptable et mentionne les principes retenus par la société pour déterminer cette valeur d'utilité. Nos travaux ont consisté à vérifier l'application de ces principes et à apprécier les données et les hypothèses utilisées par la société pour procéder à cette estimation. Dans le cadre de nos appréciations, nous nous sommes assurés du caractère raisonnable de celle-ci.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes consolidés, 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 données dans le rapport sur la gestion du groupe.

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

Le 30 mai 2005

Les commissaires aux comptes

Groupe Y,  
Michel Aimé

Ernst & Young,  
Serge Guérémy et Frédéric Marrot



**4.2.2. Comptes sociaux**

**4.2.2.1. Bilan**

**Actif**

(€)	Montant brut	Amortissements	Montant net <b>31.12.04</b>	Montant net 31.12.03	Montant net 31.12.02
<b>Immobilisations incorporelles</b>					
Frais de recherche et développement	-	-	-	-	-
Concessions, brevets, droits similaires	-	-	-	-	24 620
Autres immobilisations incorporelles	1 753 766	1 462 538	<b>291 228</b>	196 241	142 044
Avances, acomptes immobilisations incorporelles	2 935	-	<b>2 935</b>	-	-
<b>Immobilisations corporelles</b>					
Constructions	1 858 723	1 447 935	<b>410 788</b>	1 325 686	1 113 961
Installations techniques, outillage	5 666 924	4 262 571	<b>1 404 353</b>	1 748 037	1 606 782
Autres immobilisations corporelles	1 901 945	1 085 497	<b>816 448</b>	353 443	223 387
Immobilisations en cours	386 348	-	<b>386 348</b>	331 462	37 108
Avances et acomptes	20 349	-	<b>20 349</b>	31 000	6 522
<b>Immobilisations financières</b>					
Participations par ME	-	-	-	-	-
Autres participations	11 011 104	596 897	<b>10 414 207</b>	79 783	-
Créances rattachées à des participations	1 183 224	158 479	<b>1 024 745</b>	981 239	921 793
Autres titres immobilisés	-	-	-	-	-
Autres immobilisations financières	1 733 238	-	<b>1 733 238</b>	1 314 926	1 147 389
<b>Actif immobilisé</b>	<b>25 518 556</b>	<b>9 013 917</b>	<b>16 504 639</b>	<b>6 361 817</b>	<b>5 223 606</b>
<b>Stocks et en-cours</b>					
Matières premières, approvisionnements	2 493 639	370 853	<b>2 122 786</b>	2 488 350	1 946 322
En-cours de production de biens	18 327	-	<b>18 327</b>	111 526	63 453
Produits intermédiaires et finis	1 453 648	127 317	<b>1 326 331</b>	950 497	271 169
Avances, acomptes versés sur commandes	6 818	-	<b>6 818</b>	-	59 580
<b>Créances</b>					
Créances clients et comptes rattachés	7 808 105	80 746	<b>7 727 359</b>	9 621 949	8 767 238
Autres créances	3 257 142	15 340	<b>3 241 802</b>	3 255 757	4 178 315
<b>Trésorerie et assimilés</b>					
Valeurs mobilières de placement	10 931 975	27 900	<b>10 904 075</b>	19 545 532	17 887 174
<i>(dont actions propres : 228 042)</i>					
Disponibilités	863 109	-	<b>863 109</b>	857 064	2 274 961
<b>Comptes de régularisation</b>					
Charges constatées d'avance	1 011 991	-	<b>1 011 991</b>	612 613	211 099
<b>Actif circulant</b>	<b>27 844 754</b>	<b>622 156</b>	<b>27 222 598</b>	<b>37 443 287</b>	<b>35 659 310</b>
Ecart de conversion actif	765 898	-	<b>765 898</b>	785 033	332 866
<b>Total général</b>	<b>54 129 208</b>	<b>9 636 073</b>	<b>44 493 135</b>	<b>44 590 137</b>	<b>41 215 782</b>

## Passif

(€)	31.12.04	31.12.03	31.12.02
Capital social ou individuel <i>(dont versé : 3 591 083)</i>	<b>3 591 083</b>	3 589 665	3 585 893
Primes d'émission, de fusion, d'apport	<b>26 401 342</b>	26 386 735	26 347 486
Réserve légale	<b>216 741</b>	216 741	216 741
Réserves réglementées	<b>74 252</b>	74 252	74 252
Réserves Groupe	<b>450 417</b>	450 417	450 417
Report à nouveau	<b>-1 474 851</b>	-1 466 740	-5 636 161
<b>Résultat de l'exercice (bénéfice ou perte)</b>	<b>1 962 744</b>	404 988	4 169 421
<b>Capitaux propres</b>	<b>31 221 728</b>	29 656 058	29 208 048
Provisions pour risques	<b>638 507</b>	539 624	361 610
Provisions pour charges	<b>1 156 527</b>	424 903	339 581
<b>Provisions pour risques et charges</b>	<b>1 795 034</b>	964 527	701 191
<b>Dettes financières</b>			
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	<b>2 446 048</b>	2 966 671	2 846 379
Emprunts et dettes financières divers <i>(dont emprunts participatifs : 0)</i>	<b>612 836</b>	880 715	924 277
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours	<b>243 812</b>	1 589 249	933 043
<b>Dettes d'exploitation</b>			
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	<b>2 466 458</b>	3 343 266	2 238 015
Dettes fiscales et sociales	<b>2 954 517</b>	2 309 310	2 639 566
<b>Dettes diverses</b>			
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	<b>288 598</b>	375 914	287 544
Autres dettes	<b>91 213</b>	87 320	29 732
<b>Comptes de régularisation</b>			
Produits constatés d'avance	<b>2 301 958</b>	2 357 454	1 397 503
<b>Dettes</b>	<b>11 405 440</b>	13 909 899	11 296 058
Ecart de conversion passif	<b>70 933</b>	59 653	10 484
<b>Total général</b>	<b>44 493 135</b>	44 590 137	41 215 782



4.2.2.2. Compte de résultat

**Première partie**

(€)	France	Exportation	<b>31.12.04</b>	31.12.03	31.12.02
<b>Ventes de marchandises</b>					
Production vendue de biens	1 002 257	787 392	<b>1 789 649</b>	2 297 524	2 201 486
Production vendue de services	5 713 477	28 395 982	<b>34 109 459</b>	30 528 357	30 580 856
<b>Chiffre d'affaires net</b>	<b>6 715 734</b>	<b>29 183 374</b>	<b>35 899 108</b>	<b>32 825 881</b>	<b>32 782 342</b>
Production stockée			<b>387 672</b>	727 400	251 483
Production immobilisée			<b>348 348</b>	331 573	-
Subventions d'exploitation			<b>175 647</b>	49 012	748 232
Reprises amortissements, provisions, transferts de charges			<b>343 093</b>	138 135	158 920
Autres produits			<b>1 672</b>	1 136	7 674
<b>Produits d'exploitation</b>			<b>37 155 541</b>	<b>34 073 137</b>	<b>33 948 651</b>
Achats matières premières et autres approvisionnements			<b>7 274 007</b>	9 090 320	6 948 213
Variation stocks (matières premières, approvisionnements)			<b>-5 290</b>	-542 027	-395 419
Autres achats, charges externes			<b>11 096 235</b>	11 096 634	8 456 999
Impôts et taxes et versements assimilés			<b>743 411</b>	646 736	626 980
Salaires et traitements			<b>9 946 931</b>	9 393 489	8 656 400
Charges sociales			<b>4 777 739</b>	4 307 009	3 924 182
Sur immobilisations : dotations aux amortissements			<b>1 266 843</b>	1 218 610	1 396 809
Sur immobilisations : dotations aux provisions			<b>-</b>	-	-
Sur actif circulant : dotations aux provisions			<b>583 276</b>	42 206	103 053
Pour risques et charges			<b>379 352</b>	101 936	67 793
Autres charges			<b>354 835</b>	101 142	77 763
<b>Charges d'exploitation</b>			<b>36 417 339</b>	<b>35 456 054</b>	<b>29 862 773</b>
<b>Résultat d'exploitation</b>			<b>738 202</b>	<b>-1 382 917</b>	<b>4 085 878</b>

## Deuxième partie

(€)	31.12.04	31.12.03	31.12.02
Produits financiers de participations	27 526	29 657	247 551
Produits des autres valeurs mobilières et créances de l'actif immobilisé	6 711	10 377	3 873
Autres intérêts et produits assimilés	137 833	72 313	103 486
Reprises sur provisions et transferts de charges	762 194	387 413	5 412 495
Différences positives de change	1 804 682	2 245 594	398 681
Produits nets cessions valeurs mobilières de placement	223 144	507 984	582 603
<b>Produits financiers</b>	<b>2 962 091</b>	<b>3 253 338</b>	<b>6 748 689</b>
Dotations financières amortissements, provisions	601 007	502 124	377 757
Intérêts et charges assimilées	127 818	152 114	5 351 618
Différences négatives de change	802 608	910 541	932 738
Charges nettes cessions valeurs mobilières de placement	22	1 751	4 666
<b>Charges financières</b>	<b>1 531 456</b>	<b>1 566 530</b>	<b>6 666 778</b>
<b>Résultat financier</b>	<b>1 430 635</b>	<b>1 686 808</b>	<b>81 911</b>
<b>Résultat courant avant impôts</b>	<b>2 168 837</b>	<b>303 891</b>	<b>4 167 789</b>
Produits exceptionnels sur opérations de gestion	-	-	-
Produits exceptionnels sur opérations en capital	4 270	14 122	66 276
Reprises sur provisions et transferts de charges	18 750	19 056	15 245
<b>Produits exceptionnels</b>	<b>23 020</b>	<b>33 178</b>	<b>81 521</b>
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	-	3 471	5 065
Charges exceptionnelles sur opérations en capital	1 855	29 329	73 750
Dotations exceptionnelles amortissements, provisions	1 005 793	18 750	18 750
<b>Charges exceptionnelles</b>	<b>1 007 648</b>	<b>51 550</b>	<b>97 565</b>
<b>Résultat exceptionnel</b>	<b>-984 628</b>	<b>-18 372</b>	<b>-16 044</b>
Impôts sur les bénéfices	-778 535	-119 469	-17 676
<b>Total des produits</b>	<b>40 140 651</b>	<b>37 359 654</b>	<b>40 778 861</b>
<b>Total des charges</b>	<b>38 177 907</b>	<b>36 954 666</b>	<b>36 609 440</b>
<b>Bénéfice ou perte</b>	<b>1 962 744</b>	<b>404 988</b>	<b>4 169 421</b>



## 4.2.2.3. Tableau des flux de trésorerie

(€)	31.12.04	31.12.03	31.12.02
<b>Résultat net</b>	<b>1 962 744</b>	<b>404 988</b>	<b>4 169 421</b>
Amortissements et provisions	<b>2 429 370</b>	1 442 337	-3 669 353
Plus ou moins values de cession	<b>-2 415</b>	15 207	7 474
<b>Marge brute d'autofinancement</b>	<b>4 389 699</b>	<b>1 862 532</b>	<b>507 542</b>
Variation des stocks	<b>82 927</b>	-1 269 427	-624 621
Variation des créances d'exploitation	<b>2 159 303</b>	-840 185	-1 411 314
Variation des créances hors exploitation	<b>-244 262</b>	1 082 341	-413 414
Variation des dettes d'exploitation	<b>-1 547 469</b>	1 315 791	138 025
Variation des dettes hors exploitation	<b>-19 843</b>	61 711	-104 092
Variation des charges et produits constatés d'avance	<b>-454 874</b>	558 437	-766 513
Pertes et gains de change	<b>130 905</b>	-181 236	-1 399 797
<b>Variation du besoin en fonds de roulement</b>	<b>106 687</b>	<b>727 432</b>	<b>-4 581 726</b>
<b>Flux nets de trésorerie liés à l'activité</b>	<b>4 496 386</b>	<b>2 589 964</b>	<b>-4 074 184</b>
Acquisition d'immobilisations	<b>-12 518 602</b>	-2 654 647	-3 826 864
Cession d'immobilisations	<b>165 985</b>	141 684	8 225 459
<b>Flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement</b>	<b>-12 352 617</b>	<b>-2 512 963</b>	<b>4 398 595</b>
Augmentation de capital	<b>16 025</b>	43 021	130 116
Emission d'emprunts	<b>472 352</b>	1 108 264	2 057 614
Remboursements d'emprunts	<b>-1 270 225</b>	-987 978	-1 285 125
<b>Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement</b>	<b>-781 848</b>	<b>163 307</b>	<b>902 605</b>
<b>Variation de trésorerie</b>	<b>-8 638 079</b>	<b>240 308</b>	<b>1 227 016</b>
Trésorerie à l'ouverture	<b>20 402 441</b>	20 162 133	18 935 117
Trésorerie à la clôture	<b>11 764 362</b>	20 402 441	20 162 133

# ANNEXE AUX COMPTES SOCIAUX

## 31 DÉCEMBRE 2004

### A. FAITS SIGNIFICATIFS DE L'EXERCICE

Cerep a poursuivi en 2004 son programme de gains de productivité initié en 2003, 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. Le bénéfice d'exploitation de l'exercice 2004 traduit notamment le résultat des travaux conduits en ce sens.

Toutefois la baisse continue et significative du dollar US par rapport à l'euro au cours de l'exercice affecte significativement le chiffre d'affaires et le résultat d'exploitation, Cerep réalisant près de 45% de son chiffre d'affaires dans cette devise. Cet effet est atténué par la politique de couverture de change mise en oeuvre dès 2002. Les revenus correspondants sont comptabilisés en résultat financier.

L'accord de collaboration stratégique conclu en décembre 1997 avec Sanofi-Aventis a été poursuivi en 2004 et renouvelé pour l'exercice 2005 avec le but d'identifier, avant la fin de l'exercice, un candidat-médicament.

L'accord de souscription à BioPrint® conclu avec Pfizer pour 2003 s'est poursuivi en 2004, et a été renouvelé fin 2004 pour une nouvelle période de 2 ans (soit jusqu'en décembre 2006).

L'accord de collaboration scientifique majeur signé avec Eli Lilly & Company s'est poursuivi en 2004 et a été renouvelé pour 2005.

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 de 10,3 millions d'euros en échange de la totalité des actions d'Hesperion.

Le 5 octobre 2004, Cerep a annoncé sa décision de déménager son siège et ses laboratoires du site de Rueil-Malmaison à l'échéance triennale du contrat de bail en cours (octobre 2005). Au 31 décembre 2004, Cerep a comptabilisé une provision exceptionnelle pour dépréciation des immobilisations de 987 K€ représentant l'impact de l'abandon probable des agencements et des équipements de laboratoires du site (Cf. D. 1.7, page 98).

### B. ÉVÉNEMENTS POSTÉRIEURS A LA CLÔTURE

Au 31 décembre 2004, le comité d'entreprise de Cerep SA a été informé du projet de déménagement du site de Rueil-Malmaison et du projet de transfert de l'activité de biologie sur le site de Celle l'Evescault. La procédure de consultation des 20 salariés concernés a été ouverte au début de l'année 2005. Au 31 décembre 2004, Cerep n'est pas en mesure d'établir une évaluation des autres dépenses ou des coûts sociaux associés à ce projet de transfert et estime que les impacts essentiels de cet événement sur le bilan, le compte de résultat et la trésorerie seront connus au cours du deuxième trimestre 2005.

Le 25 mai 2004, Cerep a annoncé le projet d'acquisition de MEL (Molecular Engines Laboratories). L'acquisition a été finalisée le 7 janvier 2005 lors de l'Assemblée générale extraordinaire (AGE) ayant approuvé l'apport des titres de MEL et l'émission, pour le paiement, de 400 000 actions nouvelles. Cerep détient depuis cette date la totalité du capital de MEL.

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

#### C.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.



## C.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

Depuis 2003, Cerep acquiert et produit ses 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.

## C.3. TITRES DE PARTICIPATION

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

La valeur d'utilité des titres de participation est appréciée sur la base des critères retenus lors de l'acquisition, notamment le chiffre d'affaires et les estimations des flux futurs actualisés de trésorerie. Pour les sociétés créées, est également pris en compte le niveau des capitaux propres.

## C.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 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.

## C.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.

## C.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.

## C.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 2005, prises au 31 décembre 2004, 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.

## **C.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.

## **C.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.10. ENGAGEMENTS DE RETRAITE ET AVANTAGES SIMILAIRES**

Cerep applique à compter du 1er janvier 2004 la recommandation n° 2003-R.01 du Conseil national de la comptabilité, relative aux règles de comptabilisation et d'évaluation des engagements de retraite et avantages similaires. Cette recommandation détermine les règles comptables applicables aux entreprises concernant :

- . les avantages postérieurs à l'emploi comme les pensions et autres engagements de retraite ainsi que les régimes de congés de fin de carrière ;
- . les autres engagements à long terme comme l'intéressement, les primes et autres rémunérations différées ;
- . les modalités de comptabilisation et d'évaluation de ces engagements ;
- . les indemnités de fin de contrat de travail ;
- . les informations à porter en annexe.

Cerep comptabilise au passif la valeur actualisée de l'obligation au titre des prestations définies à la date de clôture, nette des éléments suivants :

- . écarts actuariels, résultant du changement d'hypothèses qui affectent l'évaluation de l'obligation. Ceux-ci sont étalés sur plusieurs exercices ;
- . coût des services passés, résultant de changements réglementaires ou contractuels du régime, également étalés ;
- . juste valeur des actifs du régime à la date de clôture, le cas échéant.

L'obligation au titre des indemnités de fin de carrière spécifiques est évaluée linéairement en utilisant la méthode des unités de crédit projetées. Cette méthode considère que chaque période de service du salarié donne lieu à une unité supplémentaire de droits à prestations et évalue séparément chacune de ces unités pour déterminer l'obligation finale. Elle prend en compte, sur la base d'hypothèses actuarielles, la probabilité de durée de service future du salarié, le niveau de rémunération future, l'espérance de vie et la rotation de l'effectif.

Cerep retient une méthode systématique de comptabilisation en résultat des écarts actuariels qui aboutit à leur prise en compte plus rapide dans le résultat que la méthode du "corridor" définie par la recommandation : les écarts actuariels sont différés au bilan et amortis sans distinction de seuil sur une durée résiduelle fixée à 10 ans.

### **Changement de méthode**

A la première application de la recommandation 2003-R.01 du 1er avril 2003 du Conseil national de la comptabilité, le différentiel de provision déterminé à l'ouverture de l'exercice a été prélevé sur les capitaux propres à hauteur de 421 K€, par imputation sur le report à nouveau débiteur.



## D. ANALYSE DES PRINCIPAUX POSTES DU BILAN

### D.1. BILAN ACTIF

#### D.1.1. Immobilisations incorporelles

Tableau de variation

K€	01.01.04	Augmentation	Diminution	Transferts	31.12.04
<b>Valeurs brutes</b>					
Brevets, licences				0	
Autres immobilisations incorporelles	1 290	377	85	93	1 675
Immobilisations en-cours	93	82		-93	82
<b>Total</b>	<b>1 383</b>	<b>459</b>	<b>85</b>	<b>0</b>	<b>1 757</b>
<b>Amortissements</b>					
Brevets, licences					
Autres immobilisations incorporelles	1 160	386	84		1 462
<b>Total</b>	<b>1 160</b>	<b>386</b>	<b>84</b>	<b>0</b>	<b>1 462</b>

#### D.1.2. Immobilisations corporelles

K€	01.01.04	Augmentation	Diminution	Transferts	31.12.04
<b>Valeurs brutes</b>					
Agencements des constructions	1 704	136		19	1 859
Matériel et outillage	5 278	374	4	19	5 667
Autres immobilisations corporelles	1 377	304		221	1 902
Immobilisations en cours	331	352	43	-254	386
Avances et acomptes	5	20		-5	20
<b>Total</b>	<b>8 695</b>	<b>1 186</b>	<b>47</b>	<b>0</b>	<b>9 834</b>
<b>Amortissements / dépréciations</b>					
Agencements des constructions	378	178		891	1 447
Matériel et outillage	3 530	641	4	96	4 263
Autres immobilisations corporelles	1 024	62			1 086
<b>Total</b>	<b>4 932</b>	<b>881</b>	<b>4</b>	<b>987</b>	<b>6 796</b>

Les acquisitions et les mises en service de l'exercice représentent principalement des logiciels et licences assimilées (459 K€), des équipements de laboratoire (374 K€), des agencements de constructions (136 K€) et des lignes cellulaires décrites ci-après.

Depuis la mise en œuvre du programme d'acquisition et de production de lignes cellulaires, Cerep a comptabilisé 976 K€ de lignes à l'actif immobilisé :

- . 296 K€ ont été acquises auprès de ses fournisseurs, 215 K€ sont en service et 81 K€ sont enregistrées en immobilisations en-cours au 31 décembre 2004 ;
- . 680 K€ ont été produites par les équipes de Cerep, 458 K€ sont en service à la date de clôture et 222 K€ sont inscrites en immobilisations en-cours.

Enfin, sur ce programme, 34 K€ n'ont pas été portés à l'actif en 2004 au titre des lignes non réalisables ou pour lesquelles des étapes d'élaboration ont échoué.

#### D.1.3. Immobilisations financières brutes

Elles sont constituées par :

K€	31.12.03	31.12.04
Titres de la filiale Cerep, Inc.	597	597
Titres de la filiale Cerep Japan Corp.	80	80
Titres de la filiale Hesperion AG		10 334
Avances faites à Cerep, Inc.	1 382	1 183
Dépôts et cautionnements	183	237
Avance preneur crédit-bail immobilier	1 131	1 497
<b>Total</b>	<b>3 373</b>	<b>13 928</b>





## COMPTES SOCIAUX - ANNEXE AU 31 DÉCEMBRE 2004

Le montant des factures clients à établir est de 2 113 K€ au 31 décembre 2004.

Les créances fiscales et sociales comprennent notamment 1 467 K€ de crédit impôt recherche.

### Autres informations :

#### Détail des autres créances au 31 décembre 2004

Avances liées au contrat de crédit-bail immobilier	628 K€
Fournisseurs débiteurs	133 K€
Créances sur rétrocessions de frais	62 K€
Subventions à recevoir	117 K€
Clause de retour à meilleure fortune Cerep, Inc.	70 K€
Autres créances	136 K€
<b>Total à la clôture</b>	<b>1 146 K€</b>

### D.1.6. Inventaire du portefeuille

Titres de participation (K€)	% de participation directe	Valeur nette comptable
1 000 actions de valeur nominale 0,01 € de Cerep, Inc.	100,00	
200 actions de valeur nominale 398,91 € de Cerep Japan Corp.	100,00	80
140 000 actions de valeur nominale 0,64 € de Hesperion AG	100,00	10 334
<b>Total</b>		<b>10 414</b>

Valeurs mobilières de placement (K€)	Valeur nette comptable	Valeur de marché
8 661 actions propres de valeur nominale 0,30 € <sup>1</sup>	200	198
SICAV monétaires et obligataires	10 704	10 766
<b>Total</b>	<b>10 904</b>	<b>10 964</b>

<sup>1</sup> Solde de liquidités associées aux actions propres : 108 K€

### D.1.7. Provisions pour dépréciations d'actif

K€	01.01.04	Augmentation	Diminution	31.12.04
Immobilisations corporelles		987		987
Immobilisations financières	997		242	755
Stocks produits finis	22	498	22	498
Autres débiteurs		15		15
Clients	185	81	185	81
Valeurs mobilières (actions propres)	46		18	28
<b>Total</b>	<b>1 250</b>	<b>1 581</b>	<b>467</b>	<b>2 364</b>

#### Dépréciation des immobilisations corporelles

Suite à l'annonce par Cerep de sa décision de déménager son siège social et ses laboratoires du site de Rueil-Malmaison à l'échéance du contrat de bail en cours, Cerep a procédé à une analyse des immobilisations susceptibles de ne pas être "déménagées". Plusieurs aménagements et équipements de laboratoires ont été identifiés lors d'une première analyse qui sera affinée lorsque la configuration des laboratoires du nouveau site de Villebon-sur-Yvette sera arrêtée.

Au 31 décembre 2004, Cerep a comptabilisé une provision exceptionnelle de 987 K€ pour dépréciation des immobilisations pour le montant de la valeur nette comptable de ces agencements et ces équipements de laboratoires projetée au 30 septembre 2005.

#### Dépréciation des immobilisations financières

Les titres de participation ainsi que les avances faites à la filiale Cerep, Inc. font l'objet d'une reprise sur provision pour dépréciation d'un montant total de 242 K€. Elle correspond à l'ajustement par rapport à la situation nette négative de la filiale au 31 décembre 2004 et a été imputée en priorité sur les titres de participation (597 K€) puis sur les créances vis-à-vis de la filiale (158 K€).

#### Dépréciation des stocks de matières et produits finis

Au 31 décembre 2004, Cerep a constaté une perte de valeur d'utilité de certains stocks de monomères achetés et de perte de la valeur de réalisation des produits finis et a comptabilisé une provision pour dépréciation à cette date pour un montant de 498 K€.

## D.2. BILAN PASSIF

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

K€	Situation au 31.12.03	Affectation du résultat au 31.12.03	Conversion de BSA et d'OSA	Augmentation de capital	Autres	Résultat de l'exercice	Situation au 31.12.04
Capital social	3 590		1				3 591
Prime d'émission	26 387		15				26 402
Réserve légale	217						217
Réserves indisponibles	53						53
Réserve spéciale PVL	21						21
Autres réserves	450						450
Report à nouveau	-1 467	405			-413		-1 475
Résultat	405	-405				1 963	1 963
<b>Total</b>	<b>29 656</b>	<b>0</b>	<b>16</b>	<b>0</b>	<b>-413</b>	<b>1 963</b>	<b>31 222</b>

Au 31 décembre 2004, 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 2004 :

Assemblée générale	Conseil d'administration	Nombre de bons ou options	Nombre d'actions potentielles	Prix de souscription		Date limite d'exercice
				pour 5 actions	pour 1 action	
<b>Options de souscription d'actions</b>						
26-Juin-98	7-Sept-98	39 450	197 250	40,02 € <sup>1</sup> 42,15 € <sup>2</sup>		6-Sept-05
26-Juin-98	21-Janv-99	2 000	10 000	23,54 € <sup>1</sup> 24,78 € <sup>2</sup>		20-Janv-06
26-Juin-98	7-Juil-99	12 995	64 975	15,19 € <sup>1</sup> 15,99 € <sup>2</sup>		6-Juil-06
26-Juin-98	24-Sept-99	320	1 600	15,79 €		23-Sept-06
26-Juin-98	19-Janv-00	26 240	131 200	20,55 € <sup>1</sup> 21,64 € <sup>2</sup>		18-Janv-07
26-Juin-98	13-Juin-00	6 680	33 400	73,58 € <sup>1</sup> 77,45 € <sup>2</sup>		12-Juin-07
10-Mai-00	20-Déc-00	9 333	46 665	78,75 € <sup>1</sup> 82,90 € <sup>2</sup>		19-Déc-07
10-Mai-00	7-Déc-01	80 410	402 050		16,73 € <sup>1</sup> 17,61 € <sup>2</sup>	6-Déc-08
10-Mai-00	18-Juil-02	3 700	18 500		12,69 € <sup>1</sup>	17-Juil-09
5-Juin-02	29-Nov-04	500 000	500 000		9,534 € <sup>1</sup> 10,036 € <sup>2</sup>	28-Nov-11
<b>Total nombre potentiel d'actions nouvelles</b>			<b>1 405 640</b>			

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

<sup>2</sup> Pour les bénéficiaires résidant aux Etats-Unis

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

### D.2.2. Les provisions

K€	01.01.04	Dotations	Reprises		Changement de méthode	31.12.04
			(provision utilisée)	(provision non utilisée)		
Ecart de change	502	601	502			601
IFA	38	19	19			38
<b>Provisions pour risques</b>	<b>540</b>	<b>620</b>	<b>521</b>			<b>639</b>
Engagement de retraite	309	136			413	858
Litiges salariés	72	134	25			181
Enlèvement de déchets	43	88	43			88
Fournisseur défaillant		29				29
<b>Provisions pour charges</b>	<b>424</b>	<b>387</b>	<b>68</b>		<b>413</b>	<b>1 156</b>
<b>Total</b>	<b>964</b>	<b>1 007</b>	<b>589</b>		<b>413</b>	<b>1 795</b>



## COMPTES SOCIAUX - ANNEXE AU 31 DÉCEMBRE 2004

### Impact (net des charges encourues)

K€	Dotations 2004	Reprises (provision non utilisée)	Changement de méthode	31.12.04
Résultat d'exploitation	387			-387
Résultat financier	601			-601
Résultat exceptionnel	19			-19
<b>Total</b>	<b>1 007</b>			<b>-1 007</b>

### Engagement de retraite

Depuis le 1er janvier 2004, l'évaluation des engagements est calculée selon la méthode des unités de crédit projetées selon les hypothèses actuarielles suivantes :

K€			31.12.04
Taux d'actualisation (4,96% au 01.01.04)			4,35%
Taux de progression des salaires			2,25%
Taux moyen des charges sociales			40,10%
Age de départ en retraite			63 ans
Taux de turn-over annuel par tranche d'ages et collège		non-cadres	cadres
	20 - 29 ans	14%	5%
	30 - 39 ans	10%	5%
	40 - 49 ans	2%	4%
	50 - 65 ans	0%	1%
Durée moyenne résiduelle d'activité		28 années	21 années
Dette actuarielle (valeur actualisée de l'obligation)			926
Ecart actuariel différé non comptabilisés en résultat			-68
<b>Solde de provision pour indemnités de départ en retraite</b>			<b>858</b>

Entre l'ouverture et la clôture de l'exercice, le solde net ci-dessus a varié comme suit:

<b>Provision au 31.12.03 - Méthode rétrospective</b>	<b>309</b>
Impact de première application	413
<b>Provision au 01.01.04</b>	<b>722</b>
Charges de l'exercice	136
Paiement des indemnités de fin de carrière	-
<b>Provision au 31.12.04</b>	<b>858</b>

La charge de l'exercice est composée des éléments suivants:

Coût des services rendus au cours de l'exercice par les bénéficiaires en activité	82
Coût financier	46
Amortissement de l'écart actuariel différé	8
<b>Charge nette</b>	<b>136</b>

En cas de départ en retraite, l'indemnité due aux salariés de Cerep SA selon la convention collective des entreprises de l'industrie pharmaceutique est de 3/10<sup>èmes</sup> de mois de salaire par année de présence avec un maximum de 9 mois.

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 d'octobre 2003 pour les calculs établis au 31 décembre 2003, et du mois d'octobre 2004 pour les calculs au 31 décembre 2004.

### Autres provisions

La provision pour risques au 31 Décembre 2004 correspond au risque de non-récupération des impôts forfaitaires annuels versés en 2004 et en 2003 pour 37 K€ et au risque de change encouru à la date de clôture à hauteur de 601 K€ dont 504 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").

### D.2.3. État des dettes

Echéancier des dettes au 31 décembre 2004

K€	Nominal	Solde au		Taux d'intérêt moyen pondéré	Particularités
		31.12.04	31.12.03		
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit :					
. euro taux fixe	3 468	2 099	2 289	4,25%	Euribor 3 mois capé à 2,25% +0,8%
. euro taux variable	1 524	218	436	2,94%	
. dollar US taux fixe	373	122	238	3,59%	
Emprunts et dettes financières diverses :					
. aides remboursables à l'innovation	1 064	501	772	nul	Remboursable en cas de succès
. avances remboursables	111	111	109	nul	
<b>Total</b>	<b>6 540</b>	<b>3 051</b>	<b>3 844</b>		

Au cours de la période Cerep a souscrit plusieurs emprunts à taux fixes (3,40% à 3,50%) auprès d'établissements de crédit pour un montant total de 543 K€. Ces emprunts sont destinés principalement à financer des acquisitions d'équipements de laboratoire. Ils prendront fin de février 2009 à juin 2009.

K€	Montant brut	- 1 an	+ 1 à 5 ans	+ 5 ans
Etablissement de crédit	2 440	1 080	1 360	
Dettes financières diverses	612	251	287	74
Acomptes reçus sur commandes	244	244	0	
Fournisseurs et rattachés	2 466	2 466	0	
Dettes fiscales et sociales	2 955	2 955		
Dettes sur immobilisations	289	289	0	
Autres dettes	91	91	0	
Produits constatés d'avance	2 302	2 302		
<b>Total</b>	<b>11 399</b>	<b>9 678</b>	<b>1 647</b>	<b>74</b>

### D.2.4. Charges à payer

Intérêts courus sur emprunts	7 K€
Fournisseurs – Factures non parvenues	688 K€
Dettes fiscales et sociales	2 118 K€
Autres	132 K€
<b>Total</b>	<b>2 945 K€</b>

Les postes les plus importants des dettes fiscales et sociales sont relatifs aux congés payés (1 299 K€) et aux primes et heures supplémentaires à payer (726 K€).

### D.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 31.12.04
	USD	Autres	
<b>Actifs</b>			
Immobilisations financières	<sup>1</sup> 1 183		<b>1 183</b>
Créances clients	<sup>2</sup> 3 732	79	<b>3 811</b>
Trésorerie	468	41	<b>509</b>
<b>Sous-total</b>	<b>5 383</b>	<b>120</b>	<b>5 503</b>
<b>Passifs</b>			
Emprunts auprès des établissements de crédit	122		<b>122</b>
Fournisseurs d'exploitation	<sup>3</sup> 273	46	<b>319</b>
Autres créditeurs			
<b>Sous-total</b>	<b>395</b>	<b>46</b>	<b>441</b>

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

<sup>2</sup> Dont filiale Cerep, Inc. pour 96 K€. L'écart de conversion actif liée à la conversion au taux de clôture des créances en devises s'élève à 206 K€.

<sup>3</sup> Dont filiale Cerep, Inc. pour 231 K€, Cerep Japan Corp. pour 29 K€ et Hesperion AG pour 15 K€.

**E. ANALYSE DES PRINCIPAUX POSTES DU COMPTE DE RÉSULTAT****E.1. CHIFFRE D'AFFAIRES****E.1.1. Évolution comparée du chiffre d'affaires**

K€	2003		2004		Variations	
	Valeurs	%	Valeurs	%	Valeurs	%
Services	27 605		33 614		6 009	21,8%
Recherche	4 599		1 790		-2 809	-61,1%
Autres	622		495		-127	-20,4%
<b>Total</b>	<b>32 826</b>		<b>35 899</b>		<b>3 073</b>	<b>9,4%</b>

**E.1.2. Chiffre d'affaires par zones géographiques**

K€	2003		2004		Variations	
	Valeurs	%	Valeurs	%	Valeurs	%
Europe	15 441	47,0%	15 712	43,8%	271	1,8%
<i>dont France</i>	6 824	20,8%	6 711	18,7%	-113	-1,7%
Amérique du Nord	15 046	45,8%	18 111	50,4%	3 065	20,4%
Asie	2 318	7,1%	2 031	5,7%	-287	-12,4%
Autres	21	0,1%	45	0,1%	24	NS
<b>Total</b>	<b>32 826</b>	<b>100,0%</b>	<b>35 899</b>	<b>100,0%</b>	<b>3 073</b>	<b>9,4%</b>

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

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 2004, le chiffre d'affaires valorisé à l'avancement représente 2 062 K€.

**E.2. CHARGES D'EXPLOITATION**

L'augmentation des charges d'exploitation est en 2004 plus faible que l'augmentation du chiffre d'affaires. Sur l'exercice, les consommations sont en diminution (-15%) par rapport à 2003, traduisant l'effet des actions de productivité initiées en 2003 ainsi que les l'effet de la production par Cerep d'une partie de son matériel biologiques à partir des lignées cellulaires. L'augmentation (+63%) des dotations aux amortissements et aux provisions pour dépréciations et risques et charges est liée aux dépréciations constatées sur certains stocks de chimie et aux provisions pour risques et charges constituées durant l'exercice. Les charges de personnels augmentent faiblement par rapport à 2003 (+6%).

Les charges d'exploitation progressent globalement de 2%. Les variations les plus significatives portent sur les consommations (baisse de 15 %), les charges de personnel (+ 6%) et les dotations aux amortissements et provisions (+ 63%). Les "Autres achats et charges externes" sont stables traduisant le succès de la politique de maîtrise des coûts initiée par Cerep.

Le poste "Autres achats et charges externes" figurant dans le compte de résultat correspond pour l'essentiel aux redevances de crédit-bail et aux frais de marketing 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 frais de recherche et développement engagés au cours de l'année 2004 et intégralement comptabilisés en charges sont évalués à 11 669 K€ contre 11 878 K€ pour l'exercice 2003.

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 8 917 K€ de main d'oeuvre, de charges indirectes et de structure, 1 281 K€ de matières et fournitures, ainsi que 1 471 K€ de sous-traitance (dont 1 001 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 350 K€ en 2004.

### E.3. RÉSULTAT FINANCIER

Éléments constitutifs du résultat financier

K€	2003	2004
<b>Change</b>		
Pertes/gains réalisés sur comptes bancaires (principalement USD)	-94	-130
Perte nette de change réalisée sur créances/dettes	-390	47
Pertes/gains réalisés sur couvertures de change	1 820	1 086
Dotation/reprise provision pour risque de change	-178	-99
<b>Sous-total Change</b>	<b>1 158</b>	<b>904</b>
Retour à meilleure fortune/abandon créance filiale Cerep, Inc.		71
Dotation/reprise provision avance filiale	56	242
Résultats nets sur valeurs mobilières et placements	506	223
Dotation/reprise provision pour dépréciation VMP	8	18
Intérêts facturés sur avance filiale Cerep, Inc.	30	28
Intérêts sur emprunts	-149	-125
Autres intérêts, charges et produits assimilés	78	70
<b>Résultat financier</b>	<b>1 687</b>	<b>1 431</b>

### E.4. RÉSULTAT EXCEPTIONNEL

K€	2003	2004
Produits de cession d'actifs	66	4
Reprise sur provisions exceptionnelles	15	19
<b>Total des produits exceptionnels</b>	<b>81</b>	<b>23</b>
Valeur nette comptable des actifs cédés ou sortis	74	2
Dotations aux provisions pour risques exceptionnelles	19	19
Dotations aux provisions exceptionnelles	0	987
<b>Total des charges exceptionnelles</b>	<b>93</b>	<b>1 008</b>
<b>Résultat exceptionnel</b>	<b>-12</b>	<b>-985</b>

### E.5. IMPÔTS

Ventilation de l'impôt sur les bénéfices

K€	Résultat avant impôt	Impôt	Résultat net après impôt
Résultat courant	2 169		2 169
Résultat exceptionnel	-985	19	-1 004
Crédit Impôt Recherche		-797	797
<b>Résultat net comptable</b>	<b>1 184</b>	<b>-778</b>	<b>1 962</b>

Incidence des évaluations fiscales dérogatoires : non applicable

Accroissement et allègements de la dette future d'impôt

K€	Montant	Impôt
<b>Accroissements</b>		
Écarts de conversion actifs à la clôture	619	26
<b>Total des accroissements</b>	<b>619</b>	<b>26</b>
<b>Allègements</b>		
Provisions non déductibles l'année de leur comptabilisation	987	334
Charges à payer non déductibles l'année de leur comptabilisation	554	187
Produits taxés d'avance	62	21
Écarts de conversion passifs à la clôture	71	24
Amortissements réputés différés	975	330
Déficit reportable	-	0
<b>Total des allègements</b>	<b>2 649</b>	<b>896</b>



**E.6. EFFECTIF**

L'effectif moyen de l'exercice 2004 est de 316 salariés.  
Personnel salarié au 31 décembre 2004

Catégories	Effectif
Cadres	97
Techniciens	180
Employés	45
<b>Total</b>	<b>322</b>

**E.7. ENGAGEMENTS DONNÉS**

**E.7.1. Crédit-bail**

. Redevances de crédit-bail mobilier restant à payer 1 712 K€  
. Redevances de crédit-bail immobilier restant à payer 6 161 K€

K€	Constructions	Matériel & outillage	Autres	Total
<b>Valeur d'origine</b>	<b>5 306</b>	<b>2 626</b>	<b>166</b>	<b>8 098</b>
<b>Amortissements</b>				
Cumuls antérieurs	392	618	21	1 031
Dotations de l'exercice	330	443	17	790
<b>Total</b>	<b>722</b>	<b>1 061</b>	<b>38</b>	<b>1 821</b>
<b>Redevances payées</b>				
Cumuls antérieurs	1 043	785	49	1 877
Exercice	511	516	37	1 064
<b>Total</b>	<b>1 554</b>	<b>1 301</b>	<b>86</b>	<b>2 941</b>
<b>Redevances à payer</b>				
à 1 an au plus	511	549	37	1 097
de 1 an à 5 ans	2 046	1 063	63	3 172
à plus de 5 ans	3 604			3 604
<b>Total</b>	<b>6 161</b>	<b>1 612</b>	<b>100</b>	<b>7 873</b>
<b>Valeurs résiduelles</b>				
à 1 an au plus				0
de 1 an à 5 ans		23	1	24
à plus de 5 ans	16			16
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>23</b>	<b>1</b>	<b>40</b>

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

- . 5,34 % et 5,25 % pour la construction ;
- . 3,78 % à 5,50 % pour le matériel et le mobilier.

Des travaux d'extension du site de Celle l'Evescault ont été entrepris au cours du deuxième semestre 2004. Cette extension fait l'objet d'un financement par crédit-bail dans le cadre d'un avenant au contrat de crédit-bail immobilier actuellement en cours pour un montant prévisionnel de 2 100 K€. Le montant définitif sera fixé à la livraison du bâtiment.

Ce financement prévoit l'octroi par Cerep d'une avance preneur de 420 K€ portant intérêt au même taux, de même échéance et remboursée par le bailleur au même rythme que le financement de crédit-bail.

**E.7.2. Autres engagements**

Obligations contractuelles (K€)	Total	Paiements dus par période		
		- 1 an	1 à 5 ans	+ 5 ans
Engagement liés aux dettes à long terme figurant au passif du bilan (capital + intérêts)	3 200	1 414	1 711	74
Obligations en matière de location-financement	440	212	227	
Contrats de location simple	1 150	422	716	12
Obligations d'achats irrévocables	1 748	1 748		
Achats et ventes de devises à terme non couverts	3 806	3 806		
Autres obligations à long terme <sup>1</sup>	68	8	30	30
<b>Total</b>	<b>10 412</b>	<b>7 610</b>	<b>2 684</b>	<b>116</b>

<sup>1</sup> engagements de retraite: solde au 31 décembre 2004 de l'écart actuariel non comptabilisé, étalé sur plusieurs exercices

Dettes garanties par des sûretés réelle (K€)	Dettes Garanties	Montant des sûretés	VNC des biens donnés en garantie
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	2 019	703	462
<b>Total</b>	<b>2 019</b>	<b>703</b>	<b>462</b>

Autres engagements commerciaux (K€)	Montant des engagements par période			
	Total	- 1 an	1 à 5 ans	+ 5 ans
Lettres de crédit				
Garanties sur contrat de crédit-bail mobilier				
Garanties sur contrat de crédit-bail immobilier <sup>2</sup>	1 497	75	369	1 053
Obligations de rachat				
Autres engagements commerciaux				
<b>Total</b>	<b>1 497</b>	<b>75</b>	<b>369</b>	<b>1 053</b>

<sup>2</sup> nantissement de l'avance preneur

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

La Société confirme que sur la base des éléments en sa connaissance au 31 décembre 2004, 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.8 ENGAGEMENTS REÇUS

Obligations contractuelles (K€)	Paiements dus par période			
	Total	- 1 an	1 à 5 ans	+ 5 ans
Lignes de crédit et crédit-bail non utilisées	1 424	1 424		
Lettres de crédit				
Clauses de retour à meilleure fortune <sup>1</sup>	3 967			3 967
Garanties				
Obligations de rachat				
Autres engagements commerciaux				
<b>Total</b>	<b>5 391</b>	<b>1 424</b>		<b>3 967</b>

<sup>1</sup> 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. Au 31 décembre 2004, 97 K\$ (soit 71 K€) ont été portés en "produits à recevoir" en application de cette clause.

## F. AUTRES INFORMATIONS

### F.1. AUTORISATION D'ACHETER ET VENDRE DES ACTIONS CEREP

Dans le cadre 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), puis de l'autorisation donnée par l'assemblée générale mixte du 21 juin 2004 et de la note d'information émise en vue de la mise en œuvre d'un programme de rachat d'actions propres (visa AMF n°04-508 en date du 28 mai 2004), Cerep au cours de l'exercice 2004, a acheté 72 191 actions au cours moyen de 9,64 euros et vendu 77 282 actions au cours moyen de 9,67 euros. 8 661 actions propres sont inscrites au nom de la Société au 31 décembre 2004.

L'autorisation à opérer en Bourse sur les actions de la Société donnée au conseil d'administration fixe, à compter du 21 juin 2004, un prix maximum d'achat par action de 31,00 euros et un prix minimum de vente par action de 4,10 euros. Toutefois, la Société s'est engagée à ne pas procéder à des rachats à un prix supérieur à 20 euros par action. Le montant maximal des fonds destinés à la réalisation de ce programme de rachat d'actions 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 Corporate ont chacune versé sur un compte de liquidités 100 K€. Oddo Pinatton Corporate 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 2004. 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 2004 (soit 8 661 actions) est comptabilisé en valeurs mobilières de placement à l'actif du bilan.

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

Nature des indications	31.12.00	31.12.01	31.12.02	31.12.03	<b>31.12.04</b>
<b>Capital en fin d'exercice</b>					
Capital social	3 212 943	3 545 621	3 585 893	3 589 665	<b>3 591 083</b>
Nombre des actions ordinaires existantes <sup>1</sup>	10 709 810	11 818 735	11 952 975	11 965 550	<b>11 970 275</b>
Nombre des actions à dividende prioritaire (sans droit de vote) existantes	N/A	N/A	N/A	N/A	<b>N/A</b>
Nombre maximal d'actions futures à créer :					
.. par conversion d'obligations	N/A	N/A	N/A	N/A	<b>N/A</b>
.. par exercice de droits de souscription <sup>1</sup>	836 240	1 117 965	922 940	910 365	<b>1 405 640</b>
<b>Opérations et résultats de l'exercice</b>					
Chiffre d'affaires hors taxes	17 130 545	26 090 962	32 782 342	32 825 881	<b>35 899 108</b>
Résultat avant impôt, participation et charges calculées (amortissements et provisions)	1 307 542	3 923 998	622 016	1 836 299	<b>3 982 158</b>
Impôt sur les bénéfices (nombre négatif indique un produit d'impôt)	-1 097 605	-496 454	-17 676	-119 469	<b>-778 535</b>
Participation des salariés due au titre de l'exercice					
Résultat après impôt et charges calculées (amortissements et provisions)	144 246	1 964 400	4 169 421	404 988	<b>1 962 744</b>
Résultat distribué					
<b>Personnel</b>					
Effectif moyen des salariés pendant l'exercice	171	217	283	309	<b>316</b>
Montant de la masse salariale	5 197 403	6 995 023	8 656 400	9 393 489	<b>9 946 931</b>
Sommes versées au titre des avantages sociaux	2 412 106	3 103 337	3 924 182	4 307 008	<b>4 777 739</b>

<sup>1</sup> 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 ANNUELS

### Exercice clos le 31 décembre 2004

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 2004, sur :

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

#### I. Opinion sur les comptes annuels

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

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

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur le paragraphe C.10. "Engagements de retraite et avantages similaires" de l'annexe qui expose le changement de méthode lié à la première application de la recommandation CNC 2003-R.01 relative aux règles de comptabilisation et d'évaluation des engagements de retraite et avantages similaires.

#### 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, nous portons à votre connaissance les éléments suivants :

Dans le cadre de notre appréciation des règles et principes comptables suivis par la société :

- . Nous nous sommes assurés du bien-fondé du changement de méthode comptable mentionné ci-dessus et de la présentation qui en a été faite. Nous avons en outre examiné les données et les hypothèses actuarielles retenues pour l'évaluation de l'engagement qui en résulte pour votre société et nous sommes assurés du caractère raisonnable de cette évaluation.
- . 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 C.9. "Chiffre d'affaires", eu égard à la nature des contrats signés avec les clients.

Le paragraphe C.3. "Titres de participation" de l'annexe expose que les titres de participation font l'objet d'une provision pour dépréciation lorsque leur valeur d'utilité est inférieure à leur valeur comptable et mentionne les principes retenus par la société pour déterminer cette valeur d'utilité. Nos travaux ont consisté à vérifier l'application de ces principes et à apprécier les données et les hypothèses utilisées par la société pour procéder à cette estimation. Dans le cadre de nos appréciations, nous nous sommes assurés du caractère raisonnable de celle-ci.

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. Vérifications et informations spécifiques

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

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

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

Le 30 mai 2005

Les commissaires aux comptes

Groupe Y,  
Michel Aimé

Ernst & Young,  
Serge Guérémy et Frédéric Marrot



## RAPPORT SPÉCIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES

Exercice clos le 31 décembre 2004

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. Contrat d'assistance avec la société HTC (Hight Tech Consult)

Personne concernée : Eric Belot

Autorisation du conseil d'administration du 19 janvier 2004.

Nature et objet . Mission ayant pour objectif l'analyse du process de fabrication des lots pilotes par l'usine AMP (conformité réglementaire, robustesse, rendement) et l'analyse de la capacité d'AMP.

Modalités . Dans le cadre de cette convention, la société HTC a facturé à la SA Cerep des prestations au titre de l'année 2004 s'élevant à 34 000 € HT.

#### 1.2. Conventions conclues avec la société MEL, filiale de Cerep SA

Autorisation du conseil d'administration du 21 mars 2005.

Nature et objet . Contrat de management : rémunération des prestations de management de Cerep SA réalisées pour le compte de MEL en matière financière, scientifique, juridique, de ressources humaines, et autres activités administratives telles que l'informatique et les communications.

. Convention de prêt : prêt d'un montant total maximum de 3,5 millions d'euros. Ce prêt est remboursable *in fine* au plus tard le 31 décembre 2009.

. Contrat de recherche : MEL et Cerep SA collaborent dans le cadre de certains programmes de recherche de MEL qui nécessitent certaines compétences que Cerep SA a développées. La convention conclue a pour objet principal de définir globalement les compétences de chacune des parties, d'identifier le/les projets en cours de développement conjoint et enfin de prévoir la rémunération de chacune des parties dans le cadre de la valorisation des projets.

Modalités . Ces conventions n'ont fait l'objet d'aucune application sur l'exercice 2004.

#### 1.3. Conventions conclues avec Hesperion

Administrateur concerné : Thierry Jean

Autorisation du conseil d'administration du 21 mars 2005.

Nature et objet . Contrat de prestation : cette convention a pour objet la mise à disposition de Cerep SA de ressources et de compétences disponibles chez Hesperion et utiles aux programmes de drug discovery menés par Cerep (en ce y compris les programmes de MEL). Ces prestations sont facturées à des conditions normales à Cerep.

Modalités . Aucune prestation n'a été facturée au titre de l'exercice 2004.

## 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 21 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. Conventions 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 2004.  
. Les intérêts comptabilisés, au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2004, s'élèvent à 8 636 €.

#### 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 2004.  
. Les intérêts comptabilisés, au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2004, s'élèvent à 6 812 €.

#### 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 2004.  
. Les intérêts comptabilisés, au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2004, s'élèvent à 3 173 €.

#### 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 1er juillet 1998 pour une durée indéterminée modifiée par les conseils d'administration du 19 mars 2003 et du 25 septembre 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 au contrat initial 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 2004.



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

### 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 1er juillet 1998 pour une durée indéterminée et 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 au contrat initial 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 2004, s'élève à 847 742 € HT.

### 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 1er juillet 1998 pour une durée indéterminée modifiée par le conseil d'administration du 19 mars 2003.
- . Les modifications apportées au contrat initial 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 2004, s'élève à 495 146 € HT.

### 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 les conseils d'administration du 19 mars 2003 et du 25 septembre 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 au contrat initial 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 2004, s'élève à 961 653 € HT.

### h - 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 2006. Ce prêt est rémunéré au taux de 3,56 %. Sur l'exercice 2004, le total des intérêts facturés par Cerep SA à Cerep, Inc. est de 6 711 €.

**i - 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 306 920 € transformés 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 2004 s'élèvent à 8 905 €. Ce prêt n'a pas fait l'objet d'une conversion en actions de la société Cerep, Inc. sur 2004.

**j – Abandon de créances Cerep, Inc.**

Administrateur concerné : Thierry Jean, Président du conseil d'administration des deux sociétés.  
Autorisation du conseil d'administration du 16 décembre 2002.

- Nature et objet . Autorisation d'un abandon de créances en 2002 au profit de Cerep, Inc. de 5 500 K\$. Cet abandon incluait une clause de retour à meilleure fortune si Cerep, Inc. devenait bénéficiaire.
- Modalités . Cet abandon de créances a été consenti avec une clause de retour à meilleure fortune pour un montant de 5 500 K\$. Lors de l'exercice 2004, Cerep, Inc. a respecté l'engagement de reversement d'un montant équivalent à 25 % de son résultat net. Ainsi, au titre de 2004, Cerep, Inc. a reversé à Cerep SA la somme de 97 K\$, soit 71 K€.

**2.3 - Conventions avec Cerep Japan Corporation**

**a - Convention de trésorerie avec Cerep, Inc. et Cerep Japan 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. Cette convention n'a donné lieu à aucun mouvement sur 2004.

**b - Conventions de Service Agreement avec Cerep Japan 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 Japan 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 2004, la filiale Cerep Japan Corporation a facturé au titre de ces services la somme de 237 635 € HT. à Cerep SA.

Le 30 mai 2005

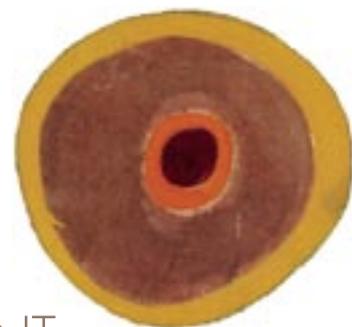
Les commissaires aux comptes,

Groupe Y,  
Michel Aimé

Ernst & Young Audit,  
Serge Guérémy et Frédéric Marrot



# CHAPITRE 5



## GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

### 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 cinq fois en 2004, 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 117).

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 vient à expiration à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2004. Le renouvellement de son mandat est proposé à l'assemblée générale ordinaire des actionnaires appelée à se réunir le 21 juin 2005.

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), directeur, membre du comité des directeurs de Tracis SAS et Président administrateur délégué des Laboratoires Europhtha.

Nombre d'actions détenues dans le capital de Cerep : 1

. **Jean-Paul Boulan** est administrateur depuis 1989 ; son mandat d'administrateur vient à expiration à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2004. Le renouvellement de son mandat est proposé à l'assemblée générale ordinaire des actionnaires appelée à se réunir le 21 juin 2005.

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 : gérant de la SARL JPB Gestion, membre du conseil de surveillance de Bionisis (matériel analytique de laboratoire - France), membre du Conseil d'administration de Malbec SA.

Nombre d'actions détenues dans le capital de Cerep : 17 360

. **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 : 4 500

. **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), Apton (biotechnologies - Etats-Unis) et Biomérieux.

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 marché. Elle a rejoint Cerep en 1997 après une première expérience au sein d'une société de capital-risque, Sofinova SA. Elle est titulaire d'un DEA de droit des affaires de l'Université Paris-X.

### 5.2.2. Comité opérationnel

Le comité opérationnel a pour but de partager des informations, de fédérer les différentes fonctions de Cerep SA, de faire participer les responsables de ces fonctions aux décisions d'entreprise. C'est, à ce titre, un groupe de discussion et une plateforme de travail sur les différents chantiers de la Société. Il se réunit tous les deux mois.

#### Membres

- . Michèle Arnoe, Directrice commerciale et Business development Europe
- . Sophie Blanc, Directrice Qualité
- . Nicolas Froloff, Directeur de la Modélisation moléculaire
- . Olivier Gozé, Directeur de Production pharmacologie moléculaire
- . Jacques Guilbert, Directeur informatique
- . Thierry Jean, Président-directeur général
- . Paul Franck Lagier, Directeur des Ressources humaines
- . Jean-Yves Latombe, Directeur administratif et financier
- . Sophie Macault, General counsel et Corporate secretary
- . Françoise Poirault, Responsable administratif et financier
- . Frédéric Revah, Directeur scientifique
- . Marc Saucé, Responsable Consolidation et contrôle interne

### 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.

Au cours de l'année 2004, le comité de rémunération s'est réuni deux fois.

#### 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 2004, le comité d'audit s'est réuni trois fois.

#### Membres

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

### 5.2.5. 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.



Le comité scientifique a notamment été consulté à l'occasion de l'acquisition de Molecular Engines Laboratories (MEL).

**Membres**

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

**5.2.6. Comité social et environnement**

Le comité social et environnement a été créé en 2003. 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, siège à ce comité. D'autres membres, indépendants, devraient le rejoindre.

**5.3. RÉMUNÉRATION ET INTÉRÊTS DES DIRIGEANTS**

(voir également 5.6. – Options de souscription d'actions, page 117).

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

Mandataire social concerné	Montant de la rémunération brute totale et avantages de toute nature versés	
	en 2003 <sup>1</sup>	en 2004 <sup>2</sup>
Thierry Jean, Président-directeur général	289 961 €	313 200 €
Eric Belot, administrateur	6 000 €	5 500 €
Jean-Paul Boulan, administrateur	7 500 €	8 000 €
Georges Hibon, administrateur	7 500 €	5 675 €
Pierre Simon, administrateur	6 000 €	5 500 €
André Capron, administrateur	1 500 €	8 000 €
David Edwards, administrateur	Néant	1 700 €

<sup>1</sup> sont inclus les rémunérations et avantages de toute nature, y compris les jetons de présence, effectivement versés au cours de l'exercice 2003. Les jetons de présence au titre de l'exercice 2003 ont été versés en 2004.

<sup>2</sup> sont inclus les rémunérations et avantages de toute nature, y compris les jetons de présence, effectivement versés au cours de l'exercice 2004. Les jetons de présence au titre de l'exercice 2004 ont été versés en 2005 (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 259 200 euros, bonus 50 000 euros et avantages en nature 4 000 euros.

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

**5.3.2. Rémunération et avantages de toute nature versés en 2004 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 sont attribués en fonction de l'assiduité de chaque administrateur aux séances du conseil d'administration et des comités auxquels ils appartiennent.

Les jetons de présence versés aux administrateurs au titre de 2004 se sont élevés à 61 175 euros (montant après retenue à la source s'il y a lieu) et se répartissent comme suit : Eric Belot 15 000 euros, Jean-Paul Boulan 16 750 euros, Georges Hibon 8 287,50 euros, Pierre Simon 9 000 euros, André Capron 7 250 euros et David Edwards 4 887,50 euros

Ils ont été versés en début d'exercice 2005. 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 1 263 731,71 euros en 2004.

**5.5. HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES ET DES MEMBRES DE LEURS RÉSEAUX PRIS EN CHARGE PAR LE GROUPE (ANNÉE 2004)**

Audit	Groupe Y	%	Ernst & Young	%
Commissariat aux comptes et certification des comptes annuels et consolidés	42 000 € ht	82	72 695 € ht	96
Missions accessoires	-	-	3 238 € ht	4
Autres prestations, le cas échéant (juridique, fiscal, social)	9 503 € ht	18	-	-
<b>Total</b>	<b>51 503 € ht</b>	<b>100%</b>	<b>75 933 € ht</b>	<b>100%</b>

## **5.6. OPTIONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS**

Voir également 2.2.5.3. – Options de souscription d'actions, page 9.

### **5.6.1. Options de souscription d'actions attribuées en 2004 aux dirigeants et au personnel**

Au cours de l'exercice 2004, 500 000 options de souscription au titre du plan 2002 ont été attribuées à 22 salariés ou mandataires sociaux de la Société et de ses filiales, dont 445 000 aux membres du comité stratégique (et dont 110 000 attribuées à Thierry Jean, Président-directeur général de Cerep SA, seul mandataire social ou dirigeant de la Société à avoir reçu des options de souscription d'actions en 2004).

Ces options permettent de souscrire 500 000 actions au prix de 9,534 euros par action pour les salariés ou dirigeants de Cerep SA et 10,036 euros par action pour les salariés ou dirigeants des filiales ; elles ont pour date d'échéance le 28 novembre 2011.

Parmi les 500 000 options de souscription d'actions consenties en 2004, 315 250 options ont été attribuées aux dix salariés du Groupe non mandataires sociaux ou dirigeants de Cerep SA ou de ses filiales, dont le nombre d'options est le plus élevé.

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

En 2004, 4 325 actions ont été souscrites au prix moyen de 17,241 euros pour 5 actions 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 865 options de souscription d'actions attribuées au titre du plan 1998.

Aucune option n'a été levée par les dirigeants ou mandataires sociaux de la Société en 2004.

### **5.6.3. Options de souscription d'actions consenties par les sociétés du Groupe**

Cerep SA est la seule société du Groupe à avoir mis en place des plans d'options de souscription d'actions.

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

Ces conventions sont résumées en page 109 et suivantes du présent document de référence.

Au cours de l'exercice 2004, 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 sens des critères du rapport Bouton du 23 septembre 2002 rappelés ci-après, cinq des six administrateurs (autres que le président) 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 2004, le conseil d'administration s'est réuni cinq 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 2004, 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.

Les acquisitions des sociétés Hesperion et MEL ont été soumises à l'approbation du conseil d'administration et certains membres ont participé à leur évaluation, en raison de leur expertise scientifique notamment. Le conseil a par ailleurs étroitement suivi le déroulé des négociations d'acquisition.

### **Evaluation du conseil d'administration**

La Société veille à ce que le conseil soit composé majoritairement d'administrateurs indépendants, et plus généralement à se conformer aux propositions du rapport Bouton du 23 septembre 2002.

Le conseil d'administration n'a pas fait l'objet d'une évaluation formelle en 2004. Toutefois, il initie un débat régulièrement (une fois par an au moins) sur l'évaluation de son fonctionnement. De plus, le Président invite fréquemment les administrateurs à faire toutes propositions pour améliorer l'efficacité du conseil.

Dans ce sens, a notamment été convenu (i) que le conseil serait tenu régulièrement informé de la marche des affaires sociales, y compris entre les séances de conseil, et particulièrement à l'occasion des opérations significatives entreprises par la Société, telles que les opérations de croissance externe et (ii) qu'un point serait fait lors de chaque réunion sur les orientations stratégiques du Groupe et leur évolution.

L'assiduité des membres du conseil, de même que leur participation active aux débats sur la stratégie et les orientations du Groupe, font partie des critères d'évaluation de la performance du conseil.

Une évaluation des travaux des comités d'audit, de rémunération, scientifique, social/environnemental et stratégique est réalisée par le conseil, auxquels ces comités présentent régulièrement les résultats de leurs travaux.

Une évaluation plus formelle de la performance du conseil et des comités sera réalisée au cours de l'exercice 2005.

#### **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 comités ont été constitués à savoir un comité stratégique, un comité opérationnel, 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 opérationnel**

Le comité opérationnel a pour but de partager des informations, de fédérer les différentes fonctions de Cerep SA, de faire participer les responsables de ces fonctions aux décisions d'entreprise. C'est, à ce titre, un groupe de discussion et une plateforme de travail sur les différents chantiers de la Société. Il se réunit tous les deux mois.

##### **Membres**

- . Michèle Arnoe, Directrice commerciale et Business development Europe
- . Sophie Blanc, Directrice Qualité
- . Nicolas Froloff, Directeur de la Modélisation moléculaire
- . Olivier Gozé, Directeur de Production pharmacologie moléculaire
- . Jacques Guilbert, Directeur informatique
- . Thierry Jean, Président-directeur général
- . Paul Franck Lagier, Directeur des Ressources humaines
- . Jean-Yves Latombe, Directeur administratif et financier
- . Sophie Macault, General counsel & Corporate secretary
- . Françoise Poirault, Responsable administratif et financier
- . Frédéric Revah, Directeur scientifique
- . Marc Saucé, Responsable Consolidation et contrôle interne

##### **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 2004, le comité d'audit s'est réuni trois 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.

Au cours de l'année 2004, le comité de rémunération s'est réuni deux fois.

### 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.

Le comité scientifique a notamment été consulté à l'occasion de l'acquisition de Molecular Engines Laboratories (MEL).

### Membres

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

### Comité social et environnement

Le comité social et environnement a été créé en 2003. 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, siège à ce comité. D'autres membres, indépendants, devraient le rejoindre.

## 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 faible nombre d'entités du Groupe, divisé en deux ensembles, 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 entités 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 les règlements intérieurs 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 de Cerep et le directeur général de Hesperion développent et communiquent la culture d'entreprise du Groupe et des deux ensembles.

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 et par zones géographiques, 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 aux prestataires extérieurs d'études cliniques

Dans la conduite de ses études cliniques, Hesperion a recours à des prestataires : chargés d'études, coordinateurs, et investigateurs. Ce recours large à des partenaires – pour la durée d'un module d'étude clinique pour les coordinateurs et investigateurs, pour tous les intervenants lorsque Hesperion n'est pas présente dans le pays où se déroule l'étude, ou de manière provisoire pour certains chargés d'études avant le recrutement de salarié – exige le déploiement de procédures adaptées au suivi des travaux réalisés et des dépenses engagées par ces prestataires.

- Sélection des prestataires : la vérification de la qualité, des conditions contractuelles et des clauses d'engagements respectifs font partie des procédures de contrôle qualité et de vérification juridique.
- Suivi et contrôle des dépenses engagées, constituées de facturation d'heures et de dépenses diverses (déplacements, fournitures, frais de communications, etc.) : le contrôle des dépenses et des relevés d'heures est assuré par des procédures fixant les natures de dépenses et les limites autorisées. La vérification est effectuée la direction financière d'Hesperion; le suivi et la cohérence des heures et des dépenses avec les budgets d'études font partie des procédures de vérification des responsables opérationnels et des procédures de contrôle qualité.

### Risques liés aux contrats à long terme

Les études cliniques de Hesperion portent sur plusieurs mois. A la différence des études à prix variable (le client est facturé des frais engagés avec une marge), les études à prix fixe exigent des procédures de suivi d'avancement de détermination du chiffre d'affaires et de la rentabilité de chaque étude.

- Suivi de l'avancement : le suivi de l'avancement en fonction de réalisation et des prévisions détaillées est centralisé sur un système informatique développé par Hesperion et partagé par les coordinateurs, chargés d'études et responsables opérationnels salariés et externes. Ce système permet la détermination de l'avancement et estime les coûts à l'achèvement.
- Rentabilité immédiate et à l'achèvement : la détermination de la rentabilité et la projection à l'achèvement de chaque étude font partie des procédures qui contrôlent la comptabilisation du chiffre d'affaires et la constatation à la détection de provision pour perte à l'échéance. De plus, Hesperion applique des principes de prudence à la comptabilisation du chiffre d'affaires : constatation de l'avancement sous réserve du règlement de la facturation sur le projet.

### 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. La direction juridique d'Hesperion participe à la rédaction des contrats de service d'étude clinique, se faisant assister de conseils extérieurs lorsque jugé nécessaire, et effectue une revue de ses contrats types et des clauses obligatoires chaque année.

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 des ensembles Cerep et Hesperion sont élaborés par les directions financières respectives. L'ensemble est coordonné et centralisé par la direction financière de Cerep.

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.

Les budgets d'Hesperion se construisent selon le même principe d'échanges entre les directions opérationnelles et la direction générale sur la base des études en cours et du carnet de commande : les grandes orientations de développement d'activité et de déploiement géographique sont fixées au quatrième trimestre de chaque année et diffusées aux directions opérationnelles. Celles-ci définissent leurs estimations d'avancement des études en cours et à venir et renseignent leurs évaluations de manière détaillée en matière de ressources internes et externes et en dépenses pour chaque étude. Les responsables et directions opérationnelles évaluent ces estimations avec le commanditaire de l'étude et procèdent à des ajustements lorsque nécessaire. Les réalisations sont suivies chaque fin de mois avec les responsables opérationnels et les commanditaires pour effectuer des ajustements.

Les besoins généraux de Hesperion en investissement et en équipement, en ressources humaines et en fonctionnement sont évalués et soumis à la direction générale pour arbitrage. Les réalisations sont suivies et analysées chaque trimestre. Le budget est révisé selon la même fréquence.

##### 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 Japan Corp. 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.

Hesperion établit un reporting mensuel de l'avancement, des heures consommées et des dépenses engagées pour chaque étude, permettant aux responsables opérationnels de comparer les réalisations aux prévisions, les soumettre aux clients et procéder à des ajustements. Les directions opérationnelles préparent un reporting mensuel d'activité présentant le chiffre d'affaires comptabilisé par étude, les dépenses réalisées, les dépenses à refacturer au client (le cas échéant), la facturation et les projections de réalisation. La direction générale établit un reporting d'activité mensuel qui est présenté aux administrateurs de Hesperion, en majorité membres du comité stratégique de Cerep.

### 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. Pour ses équipements informatiques et de bureau, Hesperion centralise le suivi, la maintenance et les mises en service de manière similaire.

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, Hesperion Ltd. 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.

### Mise en œuvre des normes comptables internationales (IFRS)

Les travaux engagés par l'équipe projet en 2003 se sont poursuivis au cours de l'exercice 2004 et ont fait l'objet de communications au comité d'audit, en liaison avec les commissaires aux comptes. Les données chiffrées n'étaient pas encore disponibles à la date d'arrêté des comptes 2004 par le conseil d'administration lors de la réunion du 21 mars 2005. Cette information sera finalisée et fera l'objet d'une publication avant le 30 juin 2005 dans le cadre du document de référence au titre de l'exercice 2004.

### Plan d'action pour 2005

Les principaux axes de travail en matière de contrôle interne seront intégrés dans les projets suivants pour l'année 2005 :

- . analyse des systèmes d'information de production et de gestion des principales activités du Groupe et élaboration de plans d'évolution,
- . suivi de la mise en œuvre des principes IFRS, notamment IAS 32 et 39,
- . développement des procédures de gestion et audit des processus de gestion, lorsque jugé nécessaire.

Le 21 mars 2005

Thierry Jean  
Président

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

**Exercice clos le 31 décembre 2004**

**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 2004.

Il appartient au président de rendre compte, dans son rapport, notamment des conditions de préparation et d'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 30 mai 2005,

Les commissaires aux comptes,

Groupe Y,  
Michel Aimé

Ernst & Young Audit,  
Serge Guérémy et Frédéric Marrot





# CHAPITRE 6

## PROJET DES RÉSOLUTIONS SOUMISES À L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE ORDINAIRE ANNUELLE DU 21 JUIN 2005

### 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 2004 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 22 558 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 2004 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 1 962 744 euros de la façon suivante :

#### Origine

Report à nouveau antérieur	- 1 474 851 euros
Résultat de l'exercice	1 962 744 euros

#### Affectation

Report à nouveau	487 893 euros
------------------	---------------

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

### Quatrième résolution

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

### Cinquième résolution

L'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité des assemblées générales ordinaires, constate la nomination de Monsieur Serge Guérémy en qualité de représentant permanent du cabinet Ernst & Young, en remplacement de Monsieur Claude Hazard.

Monsieur Serge Guérémy, qui exercera ses fonctions pendant la durée du mandat de commissaire aux comptes du Cabinet Ernst & Young restant à courir soit jusqu'à l'assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 Décembre 2008, a déclaré n'être frappé d'aucune incompatibilité ou interdiction l'empêchant d'exercer lesdites fonctions au sein de la Société.



#### **Sixième résolution**

L'assemblée générale, sur proposition du conseil d'administration, statuant aux conditions de quorum et de majorité des assemblées générales ordinaires, renouvelle dans les conditions prévues à l'article 13 des statuts, le mandat d'administrateur de Monsieur Eric Belot pour une période de six années, soit jusqu'à l'issue de l'assemblée générale ordinaire réunie en 2011 pour statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

Monsieur Eric Belot a d'ores et déjà déclaré accepter le renouvellement de ses fonctions et n'être frappé d'aucune incompatibilité ou interdiction l'empêchant d'exercer ses fonctions d'administrateur au sein de la société.

#### **Septième résolution**

L'assemblée générale, sur proposition du conseil d'administration, statuant aux conditions de quorum et de majorité des assemblées générales ordinaires, renouvelle dans les conditions prévues à l'article 13 des statuts, le mandat d'administrateur de Monsieur Jean-Paul Boulan pour une période de six années, soit jusqu'à l'issue de l'assemblée générale ordinaire réunie en 2011 pour statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

Monsieur Jean-Paul Boulan a d'ores et déjà déclaré accepter le renouvellement de ses fonctions et n'être frappé d'aucune incompatibilité ou interdiction l'empêchant d'exercer ses fonctions d'administrateur au sein de la société.

#### **Huitième 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 2005 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.

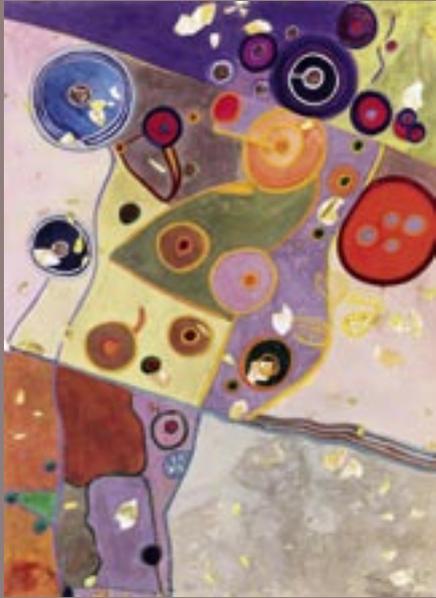
#### **Neuvième résolution**

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

# CALENDRIER INDICATIF DES DATES<sup>1</sup> DE PUBLICATION DES INFORMATIONS FINANCIÈRES 2005

Clôture de l'exercice				31 décembre
Résultats annuels définitifs /consolidés 2005				25 mars 2005
Résultats semestriels				30 septembre 2005
Chiffres d'affaires trimestriels	<b>1er trimestre</b>	<b>2e trimestre</b>	<b>3e trimestre</b>	<b>4e trimestre</b>
	13 mai 2005	5 août 2005	9 novembre 2005	Semaine 7 (2006)
Assemblée générale				21 juin 2005

<sup>1</sup> Les dates indiquées dans ce calendrier sont les dates de publication au Bulletin des annonces légales obligatoires (BALO). Les communiqués sont généralement diffusés la veille de ces dates, après clôture de la bourse de Paris (17h30, heure de Paris)



**Siège social**

Cerep  
128, Rue Danton  
92500 RUEIL-MALMAISON  
FRANCE  
Tel. +33 (0)1 55 94 84 00  
Fax +33 (0)1 55 94 84 08

**à partir de septembre 2005**

Cerep  
155, Boulevard Haussmann  
75008 PARIS  
FRANCE

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