

R RAPPORT D'ACTIVITE 2002



sanofi~synthelabo

L'essentiel c'est la santé.

SOMMAIRE

Message du Président 2

1. Sanofi-Synthélabo et ses actionnaires 7

Sanofi-Synthélabo en 2002, chiffres clés 8

Sanofi-Synthélabo en bourse 10

L'information des actionnaires 14

Gouvernement d'entreprise 16

Comité Exécutif 20

2. Innover et agir pour améliorer la santé partout dans le monde 23

Recherche et développement :
poursuite de la dynamique 24

Médicaments :
richesse accrue du portefeuille 34

Déploiement international :
une présence solide 52

3. Notre responsabilité 71

Notre responsabilité
de groupe pharmaceutique 72

La dynamique du progrès continu :
une méthodologie pour notre politique HSE 74

Notre responsabilité sociale 78

Notre responsabilité d'entreprise :
informer et communiquer 82

4. Comptes simplifiés 87

L'ensemble composé du présent fascicule intitulé "Rapport d'activité 2002" et du fascicule intitulé "Rapport financier 2002" constitue le rapport annuel valant document de référence déposé à la Commission des Opérations de Bourse le 23 avril 2003.

EVENEMENTS RECENTS

Interruption le **16 janvier 2003**, à la suite de la recommandation du comité indépendant de suivi des données de tolérance, de l'étude ANDROMEDA évaluant la tolérance de la dronédarone chez des patients à haut risque souffrant d'insuffisance cardiaque grave.

Depuis lors, le **12 février 2003**, le comité indépendant de suivi des données de tolérance a recommandé la poursuite des deux études pivotales d'efficacité EURIDIS et ADONIS évaluant la dronédarone chez des patients ayant une fibrillation auriculaire.

Dans le cadre de l'autorisation donnée par l'assemblée générale et le conseil d'administration du **22 mai 2002** d'acheter et de vendre des actions de la Société en fonction des situations de marché, Sanofi-Synthélabo a poursuivi le plan de rachat d'actions initié en 2002. Au **28 février 2003**, le groupe détenait 38,6 millions d'actions correspondant à 5,26% du capital social dont 24,7 millions d'actions acquises au titre du plan de rachat d'actions.

Approbation par les autorités de santé américaines d'Eligard® 30 mg (formulation "4 mois" d'acétate de leuproréline en injection dépôt sous-cutanée) dans le traitement du cancer avancé de la prostate en **février 2003**.

Suite au dépôt du dossier en **décembre 2002**, obtention de la part des autorités de santé américaines, en **mars 2003**, d'une revue prioritaire pour Arixtra® dans une nouvelle indication : prévention à long terme des thromboses veineuses profondes chez les patients opérés pour une fracture de hanche.

A la suite de la publication par Bristol-Myers Squibb de ses comptes rectifiés 1999 à 2002, Sanofi-Synthélabo a confirmé le **12 mars 2003** que les comptes du Groupe établis conformément aux principes comptables français ainsi que les perspectives de croissance 2003 communiqués le **18 février 2003** n'étaient pas modifiés.

30 ANS AU SERVICE DE LA SANTE, 30 ANS DE PERFORMANCE.

UNE BELLE AVENTURE

DONT VOICI QUELQUES DATES CLES.

1973

le début de l'histoire

Création de Sanofi en 1973 par Elf Aquitaine, par la prise de contrôle du groupe pharmaceutique Labaz. Prise de contrôle par L'Oréal de Synthélabo, créée en 1970 par la fusion de deux laboratoires pharmaceutiques français, les laboratoires Dausse (fondés en 1834) et les Laboratoires Robert & Carrière (fondés en 1899).

1978

Sanofi lance son premier produit majeur sur le marché : Ticlid®.

1988

Synthélabo lance deux produits majeurs sur le marché français : Stilnox® et Xatral®.

1993

Synthélabo lance Stilnox® aux Etats-Unis

sous le nom commercial d'Ambien®.

Dès 1994, Stilnox®/Ambien® devient le médicament leader dans le traitement de l'insomnie (données IMS).

1994

Sanofi fait une entrée significative sur le marché aux Etats-Unis

par l'acquisition de la branche pharmaceutique du groupe Eastman Kodak, Sterling Winthrop.

1997/1998

Sanofi lance son premier produit majeur sur le marché américain, Avapro® (1997), suivi de Plavix® (1998).

1998

deux leaders de la pharmacie française

Sanofi est alors le 2^{ème} groupe pharmaceutique en France, Synthélabo le 3^{ème}. La majorité du capital de Sanofi est détenue par Elf Aquitaine, actuellement filiale de TotalFinaElf. La majorité du capital de Synthélabo est détenue par le groupe L'Oréal. La fusion est décidée fin 1998.

1999

l'année de la fusion

Suite à la fusion réalisée le 18 mai 1999, le nouveau Groupe se concentre sur son cœur de métier : la pharmacie. Sanofi cède ses activités non stratégiques : Beauté, Santé-Nutrition animale et Diagnostics. TotalFinaElf et L'Oréal sont actionnaires de référence du nouveau groupe.

1999/2002

l'union fait la force

Sanofi et Synthélabo conjuguent leurs ressources pour étendre la présence du nouveau Groupe dans le monde, notamment aux Etats-Unis, et concentrer l'effort de recherche sur des produits à fort potentiel. Sur trois ans, les ventes des trois produits phares Stilnox®/Myslee®/Ambien®, Plavix®/Iscover® et Aprovel®/Avapro®/Karvéa® ont fortement progressé. Cette stratégie s'avère payante : aujourd'hui, Sanofi-Synthélabo est le 2^{ème} groupe pharmaceutique en France, le 7^{ème} en Europe et figure parmi les 20 premiers mondiaux.

2001/2002

« les années américaines »

La montée en puissance de la filiale Sanofi-Synthélabo Inc., le doublement de la force de vente, le poids pris par le marché américain dans le chiffre d'affaires et les résultats du Groupe : tous ces éléments justifient la décision d'introduire le titre au New York Stock Exchange le 1er juillet 2002. L'obtention de six autorisations de mise sur le marché obtenues en 2002 auprès des autorités de santé américaines confirme notre présence solide sur le premier marché pharmaceutique mondial.

2003

Sanofi-Synthélabo fête ses 30 ans.

PROFIL DU GROUPE



2^e groupe pharmaceutique en France
7^e groupe pharmaceutique en Europe
parmi les **20** premiers mondiaux

Quatre domaines de spécialisation

Sanofi-Synthélabo est spécialisé dans quatre domaines thérapeutiques :

- Cardiovasculaire / thrombose
- Système nerveux central
- Médecine interne
- Oncologie

Une dimension mondiale

Présent dans plus de **100** pays.

En Europe, le Groupe dispose de filiales dans tous les pays. Aux Etats-Unis, il est présent à travers sa filiale, deux alliances et des accords de licence. Au Japon, ses médicaments sont commercialisés par l'intermédiaire de joint-ventures et accords de licence.

Une recherche innovante et performante

52 molécules en développement dont :

- 23 en phases II et III
- 29 en phase préclinique et phase I

La Recherche de Sanofi-Synthélabo, ciblée sur les grands domaines d'expertise du Groupe, est dotée de technologies de pointe.

M

MESSAGE DU PRESIDENT

“ NOS RELAIS de CROISSANCE sont en PLACE ”



Jean-François Dehecq

■ L'année 2002 a été très bonne. Que retenir de cet exercice ?

Il faut se garder de tout triomphalisme, mais je ne vous cacherai pas non plus notre satisfaction. Voici plusieurs années maintenant que la progression de notre chiffre d'affaires est largement à deux chiffres et cette performance se traduit dans nos résultats. Nous affichons en 2002 une croissance de notre bénéfice net par action de 28,7 % (avant éléments exceptionnels et écarts d'acquisition), l'une des plus fortes de la profession et nous avons dépassé les objectifs que nous nous étions fixés. Si l'on prend un peu de recul, nous constatons que notre résultat net a pratiquement triplé en trois ans, avec une belle continuité.

Ceci est d'autant plus remarquable que la conjoncture a été loin de nous être favorable tout au long de l'année. Contrairement aux années antérieures, l'évolution des cours de change nous a pénalisés. Elle nous coûte 2,5 points de croissance sur notre chiffre d'affaires consolidé. Nous avons ensuite dû faire face aux mesures de déstockage prises par notre partenaire américain Bristol-Myers Squibb qui distribue deux de nos produits phares,

Plavix® et Avapro®, ce qui a limité la croissance de nos ventes aux Etats-Unis alors même que les prescriptions sont en forte hausse. Enfin, nous avons continué de subir, comme l'ensemble de la profession, l'impact des mesures de restriction des dépenses de santé en Europe, et la crise économique en Amérique latine.

Malgré tous ces éléments défavorables, notre chiffre d'affaires progresse de 14,8 % à données publiées grâce à la performance de nos produits phares et aussi à la reprise d'Ambien® aux Etats-Unis.

Nous démontrons ainsi que notre société sait réagir dans les moments difficiles pour atteindre ses objectifs et respecter ses engagements à l'égard de ses actionnaires.

■ Au-delà des produits phares, où en est la performance du portefeuille de médicaments ?

Même si les chiffres restent spectaculaires (+ 32 % pour Plavix®, + 19 % pour Aprovel®/Avapro®, + 26 % pour Stilnox®/Ambien®/Myslee® en termes des ventes développées à données comparables), la performance de nos produits phares ne se résume pas à la richesse de notre portefeuille.

2002 a surtout été marquée par le lancement de deux nouveaux médicaments appelés à devenir de nouveaux produits phares au cours des prochaines années. Arixtra® a pris un départ lent lié à une première indication étroite dans la prévention des thromboses veineuses profondes en chirurgie orthopédique, mais son potentiel est considérable. Outre sa remarquable efficacité, Arixtra® a le mérite d'être un produit 100 % synthétique, donc très pur et d'une grande sécurité, appelé à se substituer aux produits actuels, d'origine animale, car c'est le sens de l'histoire en pharmacie.

Quant à Eloxatine®, ses qualités thérapeutiques lui ont valu un enregistrement aux Etats-Unis dans des délais exceptionnellement rapides. Quatre mois après son lancement, Eloxatine® réalisait déjà 116 millions d'euros de chiffre d'affaires sur le territoire américain. Il devrait devenir le traitement de référence dans le cancer colorectal dans le monde.

■ **2001 avait été une année "américaine".
L'effort a-t-il payé ?**

Nous voulions réussir notre percée aux Etats-Unis et nous l'avons fait. En 2002, nos produits ont crû de 32 % aux Etats-Unis (selon les données IMS) près de trois fois plus vite que le marché. Nous avons doublé notre force de vente en 2001, réalisé la fin de la reprise

“ NOUS voulions REUSSIR notre percée aux ETATS-UNIS, nous l'avons FAIT ”

de la totalité des droits sur Ambien® en avril et lancé quatre médicaments dans l'année. C'est dire que nous sommes aujourd'hui solidement ancrés dans ce pays, qui est le premier marché pharmaceutique mondial.

Nous en avons tiré les conséquences, en termes de visibilité financière, en inscrivant notre titre au New York Stock Exchange en juillet dernier.

■ **Plus globalement, où en est le déploiement international du Groupe ?**

Il est rapide et surtout il est équilibré : notre croissance est supérieure à celle du marché dans la quasi-totalité des marchés dans le monde.

En Europe, nous avons gagné des parts de marché dans tous les pays sauf en Italie, où les mesures draconiennes prises par les autorités de santé nous ont durement affectés.

Dans le reste du monde, notre croissance est robuste. Au Japon, nous avons bénéficié de l'impact du lancement de notre hypnotique Myslee®, devenu n° 2 sur son marché en deux ans.

Nous sommes aujourd'hui directement implantés dans l'ensemble des marchés mondiaux, à l'exception du Japon où nous exploitons nos produits au travers des joint-ventures avec de grands partenaires. Nous allons continuer d'optimiser ces collaborations tout en mettant en place, dans les années à venir, des moyens commerciaux propres.

Ce rapide développement international justifie la priorité que nous donnons à notre recherche : ce sont nos produits brevetés et nos nouvelles molécules qui tirent notre croissance.

- Certains ont reproché à Sanofi-Synthélabo un manque de visibilité à moyen terme. Qu'en est-il exactement du pipeline de recherche ?

Avec actuellement 52 molécules en développement dans notre portefeuille de recherche, dont 23 en phases avancées et 9 nouvelles molécules entrées en développement en 2002, nous possédons un portefeuille tout à fait remarquable, surtout pour notre taille. Bien sûr, tous ces produits n'iront pas tous jusqu'au marché mais rien qu'en appliquant les statistiques de la profession, nos chances sont très grandes de pouvoir déposer de nouveaux dossiers de produits innovants sur le moyen terme.

La recherche est notre force et nos résultats financiers nous permettent de poursuivre nos efforts : en 2002, nos dépenses ont encore progressé de près de 20 % à taux de change comparable.

Rapporté à notre taille, notre portefeuille de recherche figure parmi les plus riches de la profession. Toutes nos grandes molécules, Plavix®, Aprovel®, Arixtra®, Eloxatine®, Xatral®, Ambien®, bénéficient d'un programme de Life Cycle Management intense pour élargir leurs indications cliniques et nourrir leur croissance. Et nous veillons à développer, pour chaque molécule importante, un successeur potentiel.

L'effort paie. Nous avons connu en 2002 une année exceptionnelle avec six enregistrements aux Etats-Unis, ce qui constitue une performance remarquable dans un environnement où – tous les laboratoires s'accordent pour le souligner – il est de plus en plus difficile d'obtenir l'homologation de nouveaux produits.

“ NOTRE portefeuille de RECHERCHE figure parmi les PLUS RICHES ”

- Que faut-il penser de l'environnement de l'industrie pharmaceutique, de la montée des génériques en général et des attaques contre Plavix® en particulier ?

Le secteur pharmaceutique a été affecté en 2002 par les incertitudes concernant l'environnement économique mondial. Il a également subi, pour la première fois de son histoire, à la fois l'impact de la chute dans le domaine public de médicaments réalisant des chiffres d'affaires de plusieurs milliards de dollars, et la multiplication des

attaques sur les brevets des médicaments commercialisés aux Etats-Unis. Par ailleurs, l'effort des différents pays pour maîtriser leurs dépenses de santé ne faiblit pas et cette politique favorise naturellement les génériques.

En ce qui concerne Plavix®, dont les brevets sont attaqués par deux fabricants de génériques, l'instruction du dossier suit son cours. Nous restons extrêmement confiants quant à la solidité de ces brevets.

S'agissant des génériques, il est clair que nous ne pouvons espérer des prix rémunérateurs sur les nouveaux produits innovants sans le développement de génériques à bas prix pour les produits qui ont perdu leur protection brevetaire. Notre portefeuille de produits nouveaux nous rend sans doute à cet égard moins sensibles que d'autres compétiteurs.

■ Quelles sont vos perspectives pour 2003 ?

Sauf événement adverse majeur, nos perspectives restent excellentes pour 2003 : nous prévoyons de poursuivre une croissance à 2 chiffres de nos activités du même ordre de grandeur que celle enregistrée en 2002, et à la parité de 1 euro pour 1 dollar, une progression du bénéfice net par action, avant éléments exceptionnels et amortissement des écarts d'acquisition, proche de 20 %.

Au-delà, tous les relais de croissance sont en place et la progression de nos produits stratégiques va se poursuivre.

La Pharmacie restera un secteur où l'innovation prime sur tout autre facteur. La croissance du secteur continuera à être forte sur le long terme, du fait des besoins

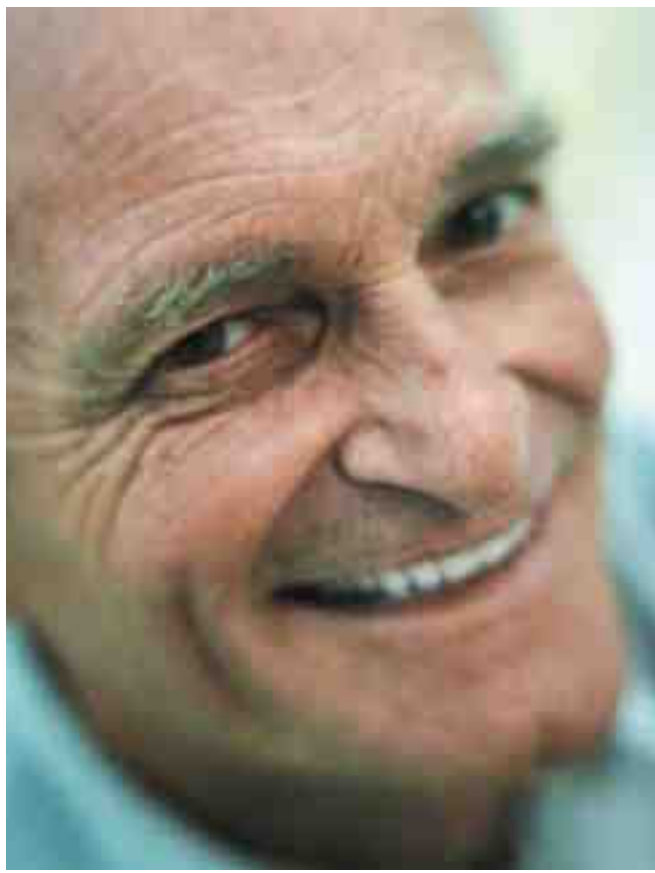
thérapeutiques non satisfaits aujourd'hui, du vieillissement constant de la population mondiale, de l'augmentation de la demande dans les pays développés et de la nécessité de trouver des solutions permettant l'accès au médicament dans les pays du Sud.

“ La **CROISSANCE**
du **SECTEUR** continuera
à être **FORTE**
sur le **LONG TERME** ”

Ce sont ces challenges que l'industrie pharmaceutique mondiale doit relever. Pour notre part, en ce début d'année 2003 où nous avons fêté notre 30^{ème} anniversaire, l'ensemble du personnel de notre Groupe y est prêt et déterminé.

Jean-François Dehecq
Président-Directeur Général







SANOFI-SYNTHELABO ET SES ACTIONNAIRES

- Sanofi-Synthélabo en 2002, les chiffres clés
- Sanofi-Synthélabo en bourse
- L'information des actionnaires
- Gouvernement d'entreprise
- Comité Exécutif

SANOVI-SYNTHELABO EN 2002

LES CHIFFRES CLES

Chiffre d'affaires consolidé 2002 : **7 448** millions d'euros

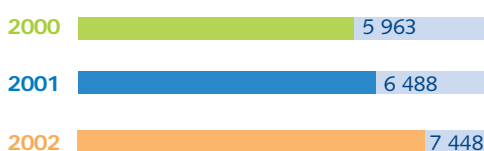
+12,8 % à données comparables⁽¹⁾ et +14,8 % à données publiées

Ventes développées* 2002 : **9 585** millions d'euros

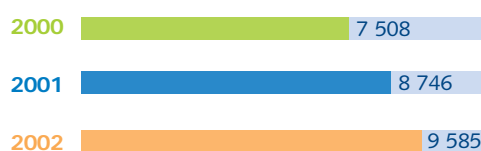
+14,5 % à données comparables⁽¹⁾

Notre activité

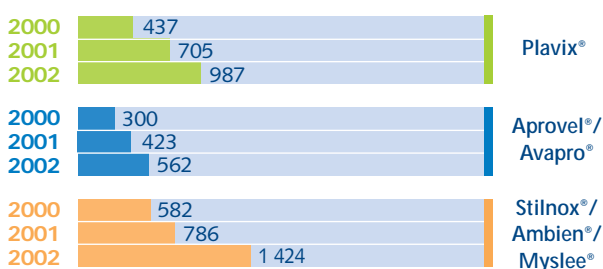
Chiffre d'affaires consolidé⁽²⁾
(en millions d'euros)



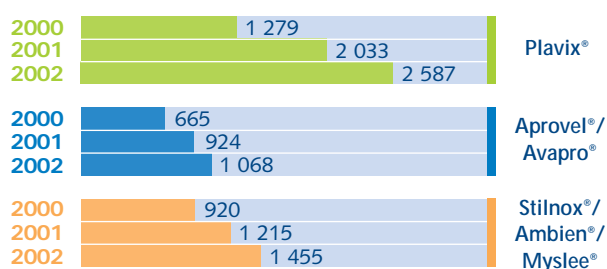
Ventes développées*⁽²⁾
(en millions d'euros)



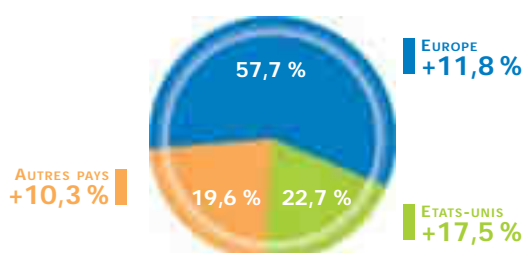
Chiffre d'affaires consolidé⁽²⁾
des trois produits phares
(en millions d'euros)



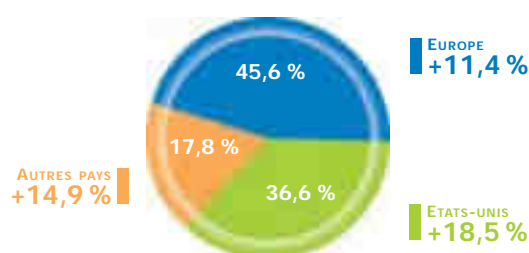
Ventes développées*⁽²⁾
des trois produits phares
(en millions d'euros)



Chiffre d'affaires consolidé⁽¹⁾
par zone géographique



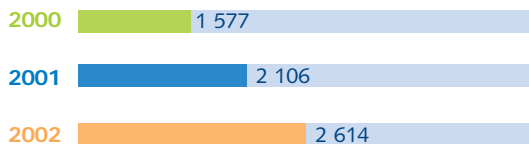
Ventes développées*⁽¹⁾
par zone géographique



Nouvelle année de forte croissance pour Sanofi-Synthélabo, avec des ventes en hausse dans toutes les régions du monde, une progression continue de ses grands produits stratégiques et un résultat net presque triplé en trois ans.

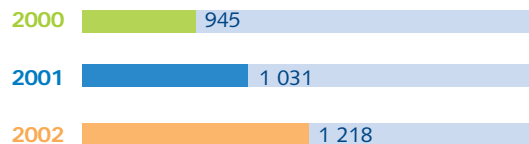
Nos résultats

Résultat opérationnel (en millions d'euros)

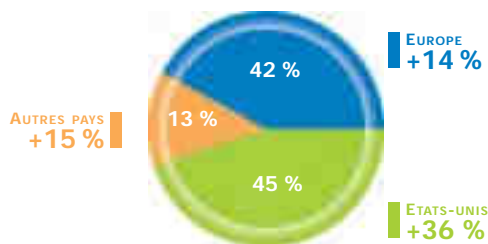


Nos moyens

Frais de Recherche & Développement (en millions d'euros)

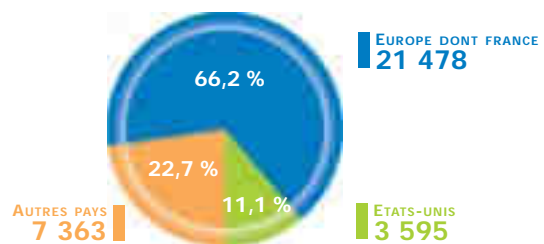


Résultat opérationnel par zone géographique (hors frais non affectés : 1 322 millions d'euros)

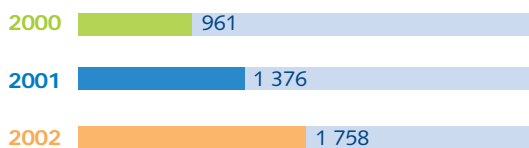


Effectifs monde : 32 436 personnes par zone géographique

au 31 décembre 2002

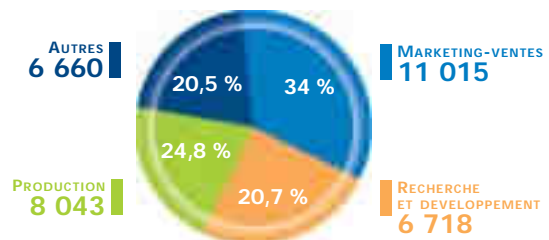


Résultat net part du Groupe avant éléments exceptionnels et écarts d'acquisition (en millions d'euros)

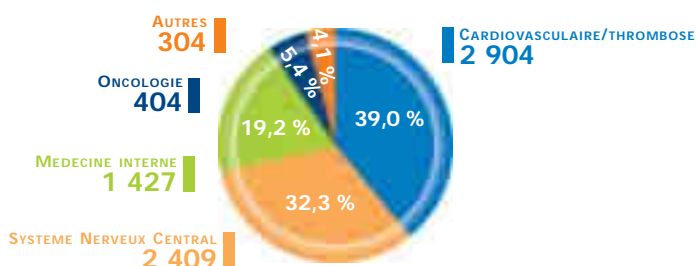


Effectifs par activité

au 31 décembre 2002



Chiffre d'affaires consolidé par domaine thérapeutique (en millions d'euros)



*Les ventes développées comprennent les ventes consolidées par Sanofi-Synthélabo et celles réalisées au sein des accords avec Bristol-Myers Squibb sur Plavix®/Iscover® (clopidogrel) et Aprovel®/Avapro®/Karvea® (irbésartan), avec Fujisawa sur Myslee® (zolpidem), avec Pharmacia sur Ambien® (zolpidem) pour les données 2000 et 2001, avec Organon sur Arixtra® (fondaparinux sodique), telles qu'elles nous ont été communiquées par nos partenaires.

⁽¹⁾ Evolution à données comparables (s'entend à périmètre et à taux de change constants).

⁽²⁾ Chiffres à données publiées.

Rémunérer l'investissement de ses actionnaires grâce à une croissance soutenue et régulière du résultat et du dividende, accroître la visibilité du titre sur les grandes places financières mondiales : en 2002 Sanofi-Synthélabo a atteint ces deux objectifs essentiels de sa stratégie.

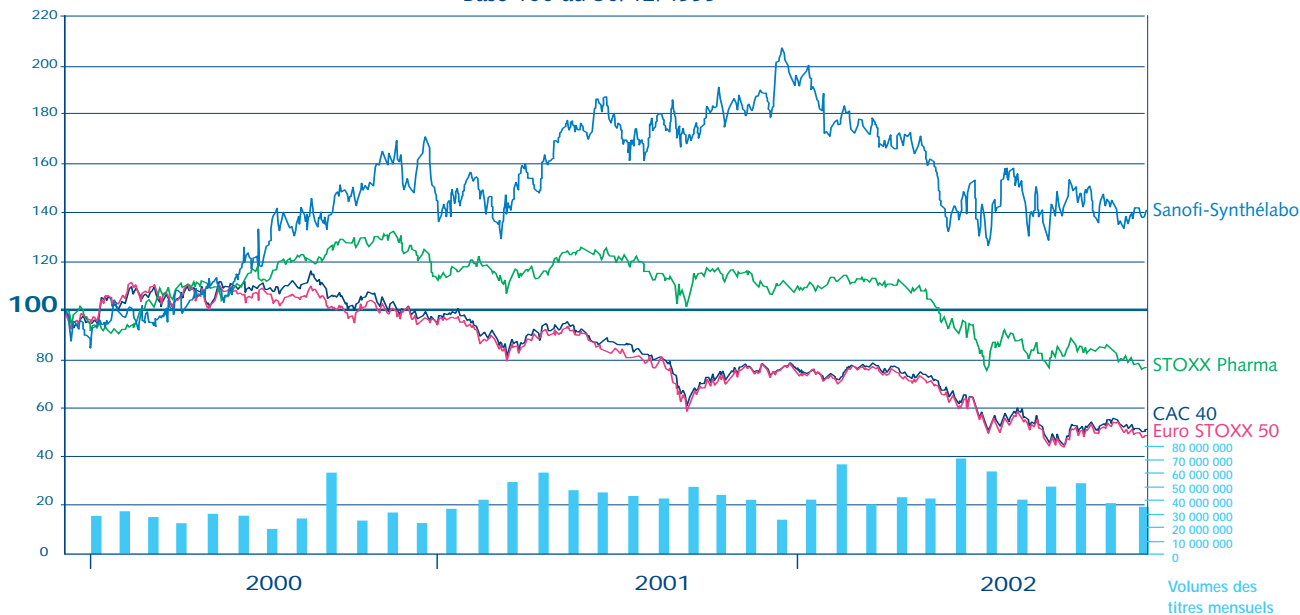
Faits marquants en 2002

- L'année 2002 s'est déroulée dans un climat boursier difficile, marqué par les incertitudes géopolitiques et une forte tendance baissière de l'ensemble des marchés d'actions. Le titre Sanofi-Synthélabo a été également affecté par l'annonce, en début d'année, du dépôt aux Etats-Unis de deux dossiers d'enregistrement simplifiés (ANDA) de génériques de Plavix®.
- Sanofi-Synthélabo a fait son entrée au New York Stock Exchange (NYSE) le 1er juillet 2002. Dictée par la croissance du Groupe aux Etats-Unis, qui génère désormais 45 % de son résultat opérationnel, cette décision met sa visibilité financière Outre-Atlantique à la hauteur de sa notoriété commerciale. Elle facilite l'accès au titre à un plus grand nombre d'investisseurs sur la première place financière mondiale. Le titre Sanofi-Synthélabo est coté au NYSE sous la forme d'American Depositary Receipts (ADRs), dont chacun est représentatif d'une demi-action. Effectuée sous forme d'une inscription à la cote, sans création d'actions nouvelles, l'opération est sans incidence sur le bénéfice par action.

Evolution du cours de l'action

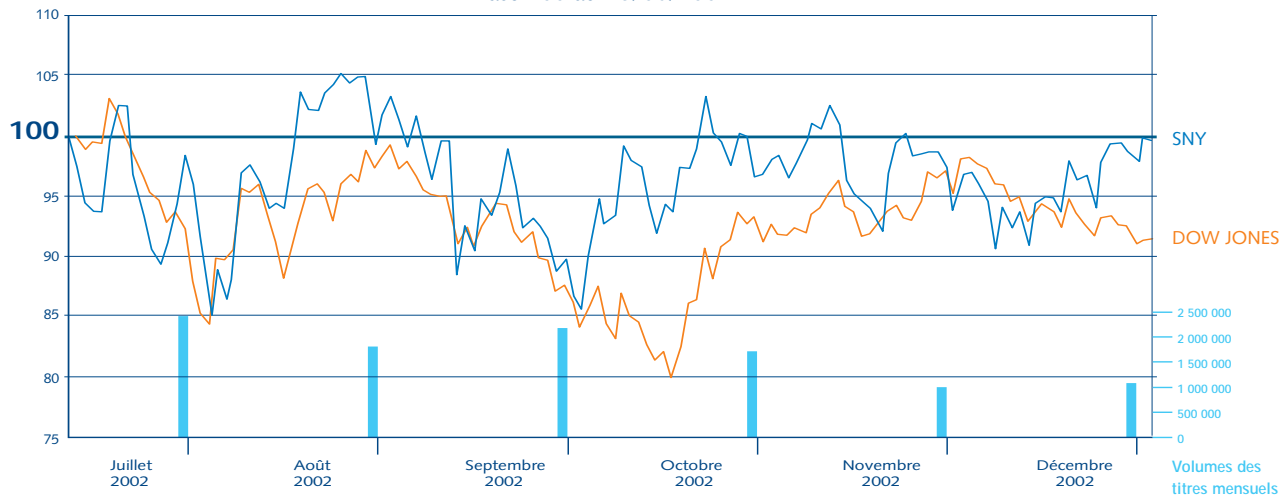
Sanofi-Synthélabo à Paris sur le Premier Marché Euronext

Base 100 au 30/12/1999



Sanofi-Synthélabo à New York sur le NYSE

Base 100 au 28/06/2002



L'action Sanofi-Synthélabo entre dans la composition des principaux indices de référence :

- Indice multisectoriel français **CAC 40**
- Indice multisectoriel européen
Dow Jones Euro Stoxx 50
- Indice sectoriel européen
Dow Jones Stoxx Pharma
- Indice multisectoriel américain
NYSE International 100
- Indice multisectoriel américain
NYSE World Leaders

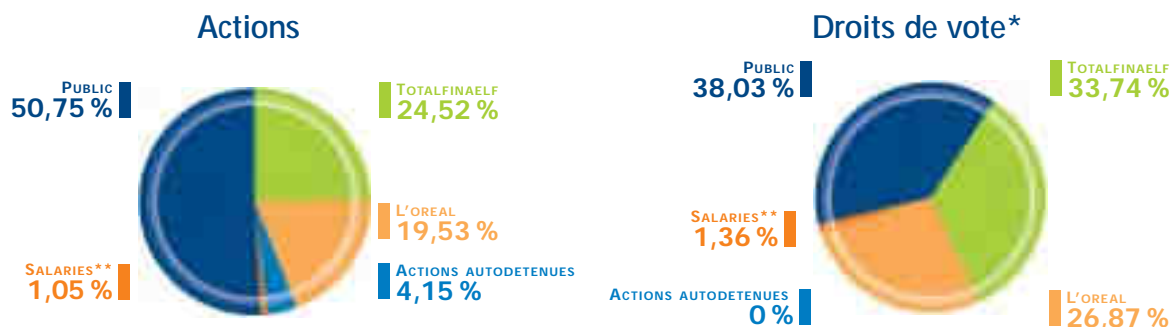
Fiche d'identité

- Valeur nominale de l'action : **2 euros**
- Négociation : **en continu, éligible au SRD**
à Paris et au PEA
- Code Euroclear France : **12057**
- Code ISIN : **FR0000120578**
- Code de cotation au NYSE : **SNY**
- Code de cotation sur le marché Euronext Paris : **SAN**
- 1 ADR représente **1/2 action Sanofi-Synthélabo**

Structure et évolution du capital

- Au 31 décembre 2002, le capital social de la société Sanofi-Synthélabo s'élevait à 1 464 735 014 euros, divisé en 732 367 507 actions d'une valeur nominale de 2 euros.
- Au 31 décembre 2002, Sanofi-Synthélabo détenait 30,4 millions de ses propres actions, représentant 4,15 % du capital, dont 16,4 millions (2,24 % du capital) acquises en fonction des situations de marché dans le cadre de l'autorisation donnée par l'assemblée générale et le conseil d'administration du 22 mai 2002, et 14 millions d'actions (1,91 % du capital) destinées aux plans d'option d'achat d'actions ; au 28 février, le nombre total d'actions autodétenues s'élevait à 38,6 millions d'actions (5,26 % du capital) - cf rapport financier, page 106.

L'actionnariat de Sanofi-Synthélabo au 31 décembre 2002



* Sur la base du nombre total de droits de vote publié à l'issue de l'assemblée générale ordinaire du 22 mai 2002, soit 1 064 540 103 droits de vote.

** Participation au travers du FCPE Actions Sanofi-Synthélabo du Plan d'Épargne Entreprise de Sanofi-Synthélabo.

Un pacte d'actionnaires a été conclu entre TotalFinaElf et L'Oréal pour une durée initiale de six ans à compter du 2 décembre 1998 (cf description rapport financier page 105).

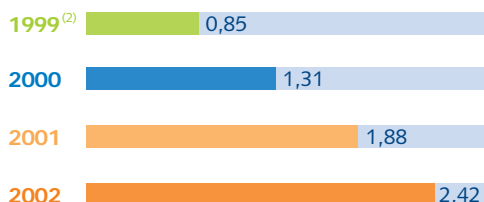
Le tableau de bord des actionnaires

Sanofi-Synthélabo assure la rémunération de ses actionnaires grâce à la croissance régulière de son résultat net consolidé, conjugué à un taux de distribution de l'ordre de 35 %.

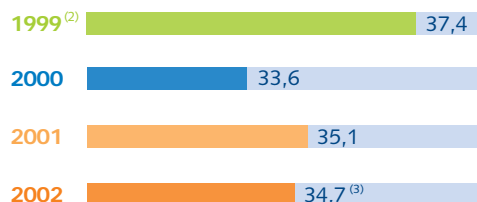
	1999	2000	2001	2002
Nombre d'actions (au 31-12)	731 143 218	731 441 746	732 005 084	732 367 507
Cours de l'action (en euros)				
• Plus haut	46,35*	71,00	86,50	84,30
• Plus bas	34,72*	34,70	52,60	49,78
• Dernier	41,34	71,00	83,80	58,25
Capitalisation boursière (au 31-12) (en millions d'euros)	30 225	51 932	61 342	42 660
Rang parmi les capitalisations boursières du CAC 40	15	8	4	3

* à compter du 25 mai 1999

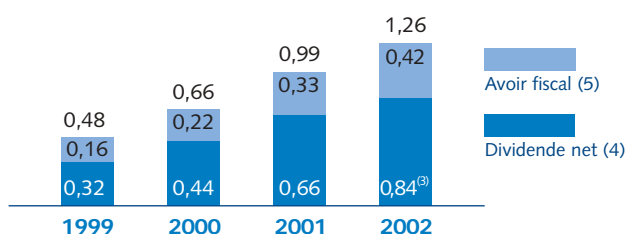
Résultat net consolidé⁽¹⁾ par action (en euros)



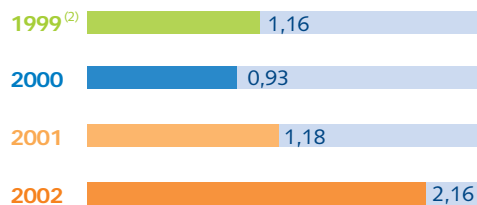
Taux de distribution du résultat net⁽¹⁾ (en %)



Revenu global par action⁽⁶⁾ (en euros)



Taux de rendement global⁽⁷⁾



(1) Avant éléments exceptionnels et amortissement des écarts d'acquisition.

(2) Données pro-forma.

(3) Sera proposé à l'assemblée générale du 19 mai 2003.

(4) Conformément au droit commun, les dividendes détachés des actions de la Société se prescrivent dans un délai de 5 ans à compter de la date de leur mise en paiement. Les dividendes atteints par la prescription quinquennale doivent être reversés à l'Etat.

(5) Pour les actionnaires personnes physiques, 50 % du dividende net. Pour les actionnaires personnes morales, le taux de l'avoir fiscal a été progressivement réduit ces trois dernières années. Il s'élevait à 40 % en 1999, 25 % en 2000, 15 % en 2001 et sera de 10 % en 2002.

(6) Correspond à la somme du dividende net et de l'avoir fiscal pour un actionnaire personne physique.

(7) Basé sur un avoir fiscal au taux de 50 % et sur la base du dernier cours de bourse de chaque année (Euronext Paris).

Perspectives 2003

Sanofi-Synthélabo devrait connaître en 2003, sauf événement adverse majeur et à la parité de 1 euro pour 1 dollar, une croissance de son résultat net par action proche de 20 % (avant éléments exceptionnels et amortissement des écarts d'acquisition).

Les facteurs supportant cette croissance seront :

- une croissance à données comparables du chiffre d'affaires consolidé du même ordre de grandeur que celle enregistrée en 2002,
- la bonne performance anticipée des 3 produits phares : Plavix[®], Aprovel[®] et Stilnox[®],
- le développement des ventes d'Eloxatine[®] aux Etats-Unis, après son lancement, intervenu en août 2002,
- le maintien de la bonne performance du reste du portefeuille grâce notamment à Dépakine[®], Solian[®] et Xatral[®].

Les efforts de Recherche & Développement se poursuivront à un niveau élevé, notamment au travers des études cliniques de phase III sur rimonabant, dronédarone, idraparinux et zolpidem MR. La richesse du portefeuille de recherche, conjuguée à la solidité des positions de l'ensemble des produits rend le Groupe confiant dans sa capacité à développer ses activités et ses résultats.

Les informations sur les perspectives de la Société sont fondées sur des prévisions considérées comme réalistes par la Société à la date où elles sont publiées. La réalisation de ces prévisions est soumise aux risques et aléas des marchés et peut être considérablement affectée par de nombreux facteurs, au nombre desquels la réussite des programmes de recherche & développement, la capacité de la Société à défendre ses droits de propriété intellectuelle, l'intensité de la concurrence, les contraintes administratives ou la survenance de contentieux.

Les investisseurs et les détenteurs de valeurs mobilières émises par la Société peuvent avoir accès gratuitement aux documents enregistrés par Sanofi-Synthélabo auprès de la Commission des Opérations de Bourse sur le site web www.cob.fr et de la US Securities and Exchange Commission sur le site web www.sec.gov, ou directement auprès de Sanofi-Synthélabo sur le site web www.sanofi-synthelabo.com

L'INFORMATION DES ACTIONNAIRES

Convaincue de la nécessité d'une communication transparente, Sanofi-Synthélabo s'attache à fournir à ses actionnaires individuels comme aux investisseurs institutionnels, aux analystes et aux journalistes une information régulière, exhaustive et d'accès aisé. La direction de la communication, basée à Paris, possède un réseau de responsables de communication dans plus de 40 pays. La direction des relations investisseurs, basée à Paris et dotée désormais d'une antenne à New York, a renforcé ses effectifs en 2002.



Le site Internet institutionnel : pour communiquer directement avec la direction des relations investisseurs en laissant un message électronique, pour commander, pour envoi à domicile, toute publication financière du Groupe.

Les publications du Groupe

Sanofi-Synthélabo tient à la disposition de toute personne en faisant la demande, et met directement en ligne sur son site Internet, les documents suivants :

- tous les communiqués de presse,
- le rapport annuel (remis aux actionnaires présents lors de l'assemblée générale), valant pour l'exercice 2002 document de référence auprès de la COB (Commission des Opérations de Bourse), ainsi que le rapport semestriel,
- le document de référence américain, appelé "Form 20-F", enregistré auprès de la SEC (Securities and Exchange Commission),
- les présentations faites aux analystes financiers, investisseurs institutionnels et journalistes à l'occasion de la publication des résultats,
- la Lettre aux actionnaires (envoyée au moins une fois par semestre),
- le Guide de l'actionnaire (disponible à partir de mi-2003),
- le calendrier financier.

Le site Internet

www.sanofi-synthelabo.com

Mis en ligne depuis 1999, le site Internet de Sanofi-Synthélabo www.sanofi-synthelabo.com regroupe toutes les informations nécessaires pour appréhender et suivre la vie du Groupe : description des principaux axes de recherche, progression des études cliniques, évolution des ventes, etc. Un espace "Finance" offre toutes les données financières et boursières souhaitées par les investisseurs (cours de bourse, capital, tableau de bord, etc.).

Les rubriques sont régulièrement mises à jour.

Les diverses publications du Groupe sont mises en ligne sur ce site, ainsi que les retransmissions audio en différé des réunions d'information financière.

En outre, il est possible, à partir de l'espace "Finance" de ce site :

- de communiquer directement avec la direction des relations investisseurs en laissant un message électronique,
- de commander, pour envoi à domicile, toute publication financière du Groupe.

Pour contacter le Groupe

Si vous êtes	actionnaire individuel	investisseur institutionnel ou analyste	journaliste
Par téléphone	N° Vert : 0800 07 58 76	Paris : 01 53 77 45 45 New York : 00 1 212 551 42 93	Paris : 01 53 77 40 76
Par fax	01 53 77 42 96	Paris : 01 53 77 42 96 New York : 00 1 212 551 49 10	Paris : 01 53 77 41 74
Par courrier	Sanofi-Synthélabo Direction des Relations Investisseurs 174 Avenue de France 75013 Paris	Sanofi-Synthélabo Direction des Relations Investisseurs 174 Avenue de France 75013 Paris 90 Park avenue New York, NY 10016	Sanofi-Synthélabo Direction des Relations Presse 174 Avenue de France 75013 Paris
Par e-mail	relations-actionnaires@sanofi-synthelabo.com	investor-relations@sanofi-synthelabo.com	media-relations@sanofi-synthelabo.com

Dialoguer avec le Groupe

L'assemblée générale constitue pour les actionnaires individuels un moment privilégié pour prendre connaissance de la stratégie du Groupe.

Une fois par an, avant l'assemblée générale, Sanofi-Synthélabo consulte ses actionnaires via un questionnaire afin qu'ils puissent s'exprimer sur les questions qui les préoccupent et proposer le cas échéant des sujets à l'ordre du jour de l'assemblée générale. Ce procédé systématique permet, à l'actionnaire qui le désire, de participer à la vie de la Société.

D'autre part, des réunions d'information à l'attention des investisseurs institutionnels, analystes financiers et journalistes ont lieu deux fois par an, à l'occasion de la publication des résultats annuels et semestriels, à Paris et à Londres.

Enfin, Sanofi-Synthélabo va à la rencontre des investisseurs institutionnels tout au long de l'année en organisant des "roadshows" notamment aux Etats-Unis et en Europe.

Calendrier de la communication financière en 2003

Mercredi 22/01/03	→	Communiqué chiffre d'affaires 2002
Mardi 18/02/03	→	Communiqué résultats 2002
Judi 24/04/03	→	Communiqué chiffre d'affaires 1 ^{er} trimestre 2003
Lundi 19/05/03	→	Assemblée Générale
Mercredi 23/07/03	→	Communiqué chiffre d'affaires 1 ^{er} semestre 2003
Mardi 02/09/03	→	Communiqué résultats 1 ^{er} semestre 2003
Mercredi 22/10/03	→	Communiqué chiffre d'affaires 9 mois 2003

Dès la fusion, en mai 1999, le conseil d'administration de Sanofi-Synthélabo a mis en place trois comités spécialisés chargés d'éclairer et d'assister le conseil dans ses décisions, puis a adopté une charte fixant les droits et devoirs des administrateurs, la composition et les règles de fonctionnement des comités.

Faits marquants en 2002

- En application des dispositions de la loi du 15 mai 2001 sur les nouvelles régulations économiques (NRE), les statuts de la société ont été modifiés lors de l'assemblée générale du 22 mai 2002 afin de permettre au conseil d'administration de se prononcer sur une éventuelle séparation des fonctions de Président du conseil d'administration et de Directeur Général.

Le conseil d'administration en date du 22 mai 2002 a décidé de ne pas dissocier ces deux fonctions : Jean-François Dehecq a été nommé Président-Directeur Général.

- Sur proposition du Président-Directeur Général, le conseil d'administration du 11 décembre 2002 a nommé Gérard Le Fur Directeur Général Délégué.

Le Conseil d'Administration

Au 31 décembre 2002, le conseil d'administration était composé de douze membres :

- le Président-Directeur Général,
- quatre administrateurs proposés par TotalFinaElf et quatre administrateurs proposés par L'Oréal (actionnaires de référence),
- trois administrateurs indépendants.

La nomination d'un nouvel administrateur indépendant, Monsieur Gérard Van Kemmel, Président Europe, Moyen-Orient, Afrique de NOVELL sera soumise à la

décision de l'assemblée générale des actionnaires du 19 mai 2003. La durée des fonctions des administrateurs est de cinq années. Le renouvellement des mandats se fait par roulement. Le nombre d'administrateurs ayant dépassé l'âge de 70 ans ne peut être supérieur au tiers des administrateurs en fonction.

Statutairement, chaque administrateur doit être propriétaire, à titre personnel, d'une action au moins pendant la durée de son mandat. Au 31 décembre 2002, les membres du conseil d'administration, personnes physiques, détenaient ensemble 273 756 actions.

Conseil d'Administration :

Administrateurs :

- René Barbier de la Serre, 62 ans
Administrateur ① *depuis mai 1999 jusqu'en 2004*
Administrateur du Crédit Lyonnais et de Schneider Electric
Membre du conseil de surveillance de la Compagnie Financière Saint Honoré et de Pinault-Printemps-Redoute
- Robert Castaigne, 56 ans
Administrateur depuis février 2000 jusqu'en 2004
Directeur financier de TotalFinaElf SA
Président-Directeur Général de Total Chimie et de Total Nucléaire
Administrateur d'Atofina, de la Compagnie Générale de Géophysique et d'Elf Aquitaine
- Pierre Castres Saint Martin, 67 ans
Administrateur depuis mai 1999 jusqu'en 2004
Président du conseil de surveillance du Groupe Marc de Lacharrière
Administrateur de Fimalac et de SEB
- Jean-François Dehecq, 63 ans
Administrateur depuis mai 1999 jusqu'en 2004
Président-Directeur Général de Sanofi-Synthélabo
Administrateur d'Air France et de Péchiney
- Thierry Desmarest, 57 ans
Administrateur depuis février 2000 jusqu'en 2004
Président-Directeur Général de TotalFinaElf SA et d'Elf Aquitaine
Membre du conseil de surveillance d'AREVA et de L'Air Liquide
- Lord Douro, 57 ans
Administrateur ① *depuis mai 2002 jusqu'en 2007*
Président de Richemont Holdings UK (Royaume-Uni)
Président de Framlington Group (Royaume-Uni)
- Elf Aquitaine
Administrateur depuis mai 1999 jusqu'en 2004
Représentée par Jean-Paul Léon, 65 ans
- Pierre-Gilles de Gennes, 70 ans
Prix Nobel de Physique (1991)
Administrateur ① *depuis mai 1999 jusqu'en 2004*
Directeur de l'Ecole Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de Paris
Administrateur de Rhodia
- Hervé Guérin, 61 ans
Administrateur depuis mai 1999 jusqu'en 2004
Président du conseil de surveillance d'Human Health Investments (H2i)
- L'Oréal
Administrateur depuis mai 1999 jusqu'en 2004
Représentée par Michel Somnolet, 63 ans
Vice-Président en charge de la Direction Générale, de l'Administration et des Finances de L'Oréal
Administrateur de L'Oréal
- Lindsay Owen-Jones, 57 ans
Administrateur depuis mai 1999 jusqu'en 2004
Président-Directeur Général de L'Oréal
Administrateur de BNP Paribas et de Gesparal
Vice-Président et membre du conseil de surveillance de L'Air Liquide
- Bruno Weymuller, 54 ans
Administrateur depuis mai 1999 jusqu'en 2004
Directeur Stratégie, Evaluation des risques de TotalFinaElf SA
Administrateur d'Elf Aquitaine

Censeurs :

participent aux séances du conseil avec voix consultative

■ Régis Dufour

■ René Sautier

Les mandats et fonctions exercés par les membres du conseil d'administration et le Directeur Général Délégué en France et à l'étranger dans toutes sociétés au cours de l'exercice 2002 sont détaillés dans le rapport de gestion.

① Administrateur indépendant

L'activité du conseil d'administration en 2002

En 2002, le conseil d'administration s'est réuni quatre fois, avec un taux de présence de l'ensemble des administrateurs supérieur à 80 %.

Les ordres du jour des réunions ont porté essentiellement sur les points suivants :

■ 18 février 2002

- . examen des comptes consolidés et des comptes sociaux,
- . affectation du résultat,
- . rapport de gestion,
- . convocation de l'assemblée générale,
- . projet d'absorption de filiales à 100 %,
- . projet de cotation au New York Stock Exchange (NYSE).

■ 22 mai 2002

- . organisation de la Direction générale,
- . nomination de Lord Douro (administrateur indépendant) au comité d'audit,
- . délégations au Président-Directeur Général,
- . plan de stock-options,
- . décision de demander l'admission de la société au NYSE.

■ 30 août 2002

- . examen des comptes relatifs au 1^{er} semestre 2002,
- . examen de l'avancement des programmes de recherche et de développement.

■ 11 décembre 2002

- . nomination d'un Directeur Général Délégué,
- . prévisions de clôture de l'exercice 2002,
- . examen du budget 2003,
- . rémunération des mandataires sociaux,
- . plan de retraites.

La rémunération des administrateurs

La rémunération versée en 2002 aux membres du conseil d'administration⁽¹⁾ a consisté exclusivement en jetons de présence : les jetons de présence versés en 2002 aux membres du conseil d'administration au titre de l'exercice 2001 se sont élevés à 365 500 euros. Le détail des jetons de présence versés à chaque membre du conseil d'administration en 2002 figure dans le rapport de gestion (page 14 du rapport financier).

Les jetons de présence attribués aux membres du conseil d'administration au titre de l'exercice 2002 se sont élevés à 456 250 euros.

(1) hormis la rémunération du Président-Directeur Général détaillée p. 21.

Les comités spécialisés

Depuis 1999, le conseil d'administration de Sanofi-Synthélabo a mis en place des comités spécialisés chargés d'assister le conseil dans sa réflexion et ses décisions.

Leurs membres sont choisis parmi les administrateurs, et désignés par le conseil d'administration.

Le comité d'audit

Le comité d'audit est actuellement composé de :

- René Barbier de la Serre ①
- Lord Douro ①
- Michel Somnolet
- Bruno Weymuller

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 :

- . les comptes annuels et semestriels,
- . les procédures de contrôle,
- . la pertinence des choix des options comptables,
- . les programmes et travaux d'audit interne,
- . l'état annuel des contentieux importants,
- . tout sujet susceptible d'avoir une incidence significative, financière et comptable,
- . les propositions de désignation des commissaires aux comptes.

Le comité peut procéder à toutes visites et auditions utiles à la réalisation de sa mission. Il peut demander à procéder à l'audition des personnes qui participent à l'élaboration des comptes et à leur contrôle, notamment les commissaires aux comptes.

Au cours de l'année 2002, le comité d'audit s'est réuni cinq fois.

L'ordre du jour des réunions a porté essentiellement sur les points suivants :

■ 18 février 2002

- . examen des comptes consolidés et des comptes sociaux,
- . proposition de dividende,
- . projet de cotation au New York Stock Exchange.

■ 11 et 22 mars 2002

- . dans la perspective d'une cotation au New York Stock Exchange, présentation de la note de réconciliation des comptes en US GAAP,
- . premier projet du document "20F", prospectus demandé par la Securities Exchange Commission.

■ 16 et 17 mai 2002

- . présentation de la version finale du document "20F",
- . planning des opérations de cotation.

■ 29 août 2002

- . examen des comptes relatifs au premier semestre 2002,
- . point sur la gestion des risques de change et des engagements hors bilan.

■ 5 décembre 2002

- . organisation et fonctionnement de l'audit interne,
- . présentation du processus d'arrêté des comptes du Groupe pour l'exercice 2002,
- . honoraires et missions des commissaires aux comptes.

Le comité des rémunérations et nominations

Au 31 décembre 2002, ce comité est composé de :

- René Barbier de la Serre ①
- Thierry Desmarest
- Lindsay Owen-Jones

Le comité des rémunérations et nominations a pour mission :

- . de formuler des recommandations et propositions concernant la rémunération des mandataires sociaux et les attributions d'options d'achat ou de souscription d'actions,
- . d'examiner la répartition des jetons de présence entre les administrateurs et éventuellement les censeurs,
- . d'assister le conseil dans le choix de nouveaux administrateurs,
- . de conseiller le Président pour la sélection des principaux cadres dirigeants et la fixation de leur rémunération.

Le comité des rémunérations et nominations s'est réuni trois fois en 2002.

L'ordre du jour des réunions a porté essentiellement sur les points suivants :

■ 18 février 2002

- . fixation des jetons de présence,
- . rapport spécial sur les stock-options.

■ 22 mai 2002

- . proposition sur le plan et les attributions des stock-options.

■ 11 décembre 2002

- . réflexion sur les administrateurs indépendants, sur la nomination d'un Directeur Général Délégué et sur l'organisation de la Société,
- . rémunération du Président-Directeur Général, du Directeur Général Délégué et des principaux dirigeants,
- . plan de retraites.

Le comité scientifique

Au 31 décembre 2002, le comité scientifique est composé de :

- Pierre-Gilles de Gennes ①
- Jean-François Dehecq.

Le comité scientifique a pour mission :

- . d'éclairer le conseil sur l'évolution des technologies susceptibles d'influer sur les activités de la Société,
- . de donner son avis sur les orientations de recherche & développement,
- . d'apporter son concours à la solution de tout problème technique auquel la Société se trouverait confrontée.

Le comité scientifique s'est réuni le 28 octobre 2002 et a examiné l'ensemble des programmes de recherche & développement du Groupe.

① Administrateur indépendant

La Charte des Administrateurs

Sanofi-Synthélabo a élaboré une charte des administrateurs précisant les droits et obligations des membres du conseil d'administration et des comités.

- Le conseil souhaite qu'au-delà des obligations statutaires, l'administrateur détienne au moins cinq cents actions.
- Lorsqu'il participe au conseil et exprime son vote, l'administrateur représente l'ensemble des actionnaires et agit dans l'intérêt social de la société.
- L'administrateur fait ses meilleurs efforts pour participer aux séances du conseil ainsi qu'aux comités dont il est membre. Il consacre le temps nécessaire à l'examen des dossiers qui lui sont adressés.
- L'administrateur fait part au conseil de toute situation de conflit d'intérêt, même potentiel, et ne peut s'engager à titre personnel dans des entreprises concurrençant la Société sans en informer le conseil et avoir recueilli son autorisation.
- L'administrateur s'abstient d'effectuer des opérations sur les titres du Groupe s'il dispose d'informations privilégiées.

Compte tenu de la cotation de Sanofi-Synthélabo tant à Paris qu'à New York, le règlement intérieur du conseil d'administration et de ses comités est en cours de révision pour tenir compte de l'évolution des normes françaises et américaines en termes de gouvernement d'entreprise (rapport Bouton, Sarbanes Oxley Act).

C O M I T E E X E C U T I F



Jean-François Dehecq
Président-Directeur Général



Gérard Le Fur
*Directeur Général Délégué
Vice-Président Exécutif
Affaires Scientifiques*



Hanspeter Spek
*Vice-Président Exécutif
Opérations*



Pierre Lepienne
*Vice-Président Exécutif
Secrétaire Général*



Nicole Cranois
*Senior Vice-Président
Communication Groupe*



Jean-Pierre Kerjouan
*General Counsel
Senior Vice-Président
Affaires Juridiques*



Jean-Claude Leroy
*Senior Vice-Président
Stratégie*



Jean-Claude Armbruster
*Senior Vice-Président
Ressources Humaines
Groupe*



Marie-Hélène Laimay
*Senior Vice-Président
Directeur Financier*



Gilles Lhernould
*Senior Vice-Président
Affaires Industrielles*



Christian Lajoux
*Senior Vice-Président
Europe*



Gordon Proctor
*Senior Vice-Président
Intercontinental*

Rémunération des membres du Comité Exécutif et stock-options

La rémunération du Président-Directeur Général, du Directeur Général Délégué et des autres membres du Comité Exécutif est fixée en considération des pratiques des principales sociétés industrielles françaises et européennes et avis du comité des rémunérations et nominations.

A la rémunération de base s'ajoute une part variable, selon les performances réalisées, elles-mêmes appréciées en fonction de l'évolution des secteurs d'activité dont les dirigeants concernés ont la responsabilité.

Cette part variable peut atteindre plus de la moitié de la rémunération de base. A ces rémunérations peut s'ajouter l'attribution de stock-options.

Le montant des rémunérations versées aux douze membres du Comité Exécutif de Sanofi-Synthélabo au cours de l'exercice 2002 a été de 7,5 millions d'euros dont 1,9 million d'euros pour le Président-Directeur Général - dont partie fixe : 0,9 million et partie variable 1 million - et 1,3 million d'euros pour le Directeur Général Délégué - dont partie fixe : 0,64 million et partie variable : 0,68 million.

Le 22 mai 2002, le conseil d'administration de Sanofi-Synthélabo a attribué 3 111 850 options d'achat en faveur de 1 162 bénéficiaires au prix de 69,94 euros par action. Parmi ces bénéficiaires, les douze membres du Comité Exécutif de Sanofi-Synthélabo sont concernés pour un total de 423 000 options dont 145 000 pour le Président-Directeur Général et 70 000 pour le Directeur Général Délégué, chaque option donnant droit à l'achat d'une action. Les options sont exerçables à compter du 23 mai 2006. Au 31 décembre 2002, les membres du Comité Exécutif détenaient 1 848 000 options de souscription ou d'achat d'actions dont 530 000 pour le Président-Directeur Général et 287 000 pour le Directeur Général Délégué (cf. le tableau résumé ci-dessous). Des informations complémentaires sur les plans d'options d'achat et de souscription d'actions conformes à la réglementation de la Commission des Opérations de Bourse figurent dans la partie du rapport financier 2002 "informations complémentaires d'ordre financier, administratif et juridique" - organes d'administration et de direction - stock-options, p.109.

Plans d'options d'achat et de souscription d'actions en cours*

Options attribuées

Date du ou des plans	1993	1994	1995 ⁽¹⁾	1996 ⁽¹⁾	1997	1998	1999	2000	2001	2002	TOTAL
Nombre total d'options attribuées	364 000	379 600	1 498 000	1 492 800	1 382 080	1 496 400	716 040	4 292 000	2 936 500	3 111 850	17 669 270
- dont Comité Exécutif	0	-	268 560	158 000	236 000	247 200	36 400	472 000	431 000	423 000	2 272 160
- dont J.-F. Dehecq	-	-	44 000	44 000	60 000	80 000	-	160 000	145 000	145 000	678 000
- dont G. Le Fur	-	-	26 400	26 400	32 000	40 000	-	75 000	70 000	70 000	339 800
Date d'expiration	12/2013	10/2014 à 12/2014	09/2002 à 12/2015	09/2003 à 04/2016	09/2004 à 10/2017	12/2005 à 06/2018	03/2019	05/2010	05/2011	05/2012	
Prix d'achat / souscription (en €)	6,36	5,86 à 6,1	8,50 à 10,26	8,56 à 14,56	19,73 à 21,46	28,38 à 34,95	38,08	43,25	64,5	69,94	

Options levées en 2002

Date du ou des plans	1993	1994	1995 ⁽¹⁾	1996 ⁽¹⁾	1997	1998	1999	2000	2001	2002	TOTAL
Nombre d'options levées en 2002	3 000	45 000	399 316	180 802	205 380	13 520	NA	NA	NA	NA	847 018
- dont Comité Exécutif	0	0	31 500	24 400	60 000	0	NA	NA	NA	NA	115 900
- dont J.-F. Dehecq	-	-	0	0	60 000	0	NA	NA	NA	NA	60 000
- dont G. Le Fur	-	-	-	-	-	-	-	NA	NA	NA	0
Nombre d'options restant à lever	10 400	25 000	63 600	704 055	1 133 100	1 468 880	710 320	4 225 600	2 907 900	3 102 650	14 351 505 ⁽²⁾
- dont Comité Exécutif	0	0	22 000	46 400	170 000	247 200	36 400	472 000	431 000	423 000	1 848 000
- dont J.-F. Dehecq	-	0	-	0	0	80 000	-	160 000	145 000	145 000	530 000
- dont G. Le Fur	-	-	-	-	32 000	40 000	-	75 000	70 000	70 000	287 000

(1) En 1995 et 1996, il y a eu des plans d'options d'achat et de souscription.

(2) Dont 514 925 options de souscription et 13 836 580 options d'achat

* : Plans pour lesquels il y a eu des levées en 2002, même ayant pris fin en cours d'année.





INNOVER ET AGIR POUR AMELIORER LA SANTE PARTOUT DANS LE MONDE

- Recherche et Développement :
poursuite de la dynamique
- Médicaments :
richesse accrue du portefeuille
- Déploiement international :
une présence solide

RÉCHERCHE & DÉVELOPPEMENT

poursuite de la dynamique

Fondement de l'essor du Groupe depuis 30 ans, la découverte de médicaments innovants mobilise chez Sanofi-Synthélabo plus de 6 700 chercheurs et un budget supérieur à 1 milliard d'euros. Cardiovasculaire/thrombose, Système nerveux central, Médecine interne et Oncologie : les domaines d'expertise du Groupe constituent aussi des enjeux de santé publique majeurs. L'effort porte aussi sur certaines maladies rares mais sévères.

Faits marquants en 2002

4 produits enregistrés aux Etats-Unis dans le domaine de **l'Oncologie**

2 extensions d'indication majeures aux Etats-Unis et en Europe pour deux produits phares Plavix® et Aprovel®

9 nouvelles molécules entrées en développement clinique

52 produits en développement, dont 23 en phases avancées

En 2002, Sanofi-Synthélabo a vu un accroissement significatif du nombre de nouveaux essais cliniques destinés à l'enregistrement de ses produits en développement avancé (phase III), ainsi qu'à l'obtention d'extensions d'indication de ses produits commercialisés.

Le portefeuille de Recherche & Développement en 2002

	Préclinique	Phase I	Phase IIa	Phase IIb	Phase III	Lancé / LCM
Cardio-vasculaire/ thrombose	SSR 126517					
	SSR 128429					
	SSR 182289					
		SR 123781				
		SSR 149744				
		SL 65.0472				
				SR 121463		
					dronédarone	
					idraparinux	
						Arixtra®
					Aprovel®	
					Plavix®	
Système nerveux central	SSR 125047					
	SSR 125543					
	SSR 149415					
	SSR 180575					
	SSR 240612					
	SSR 411298					
	SSR 482073					
		SSR 146977				
		SSR 181507				
		SSR 591813				
			SR 57667			
			SL 65.0155			
				SR 58611		
				SL 65.1498		
				éplivansérine		
				osanétant		
				sarédutant		
			xaliprodène			
				rimonabant		
				zolpidem MR		
					Stilnox®	
Médecine interne	SSR 97193					
	SSR 126768					
	SSR 150106					
	SSR 161421					
	SSR 240600					
	SSR 241586					
		SSR 125180				
		SSR 125329				
		SR 146131				
		SR 147778				
			SR 48692			
			SR 140333			
				sarédutant		
					rimonabant	
				fumagilline		
				pléconaril		
					Xatral® OD	
Oncologie	SSR 250411					
		SR 271425				
		CEP7055				
			SR 48692			
			IDD3			
				SR 31747		
					tirapazamine	
						Eloxatine®
					Fasturtec®	

Au 31/01/03.

R E C H E R C H E & D E V E L O P P E M E N T

poursuite de la dynamique

Nouvelles soumissions et enregistrements de dossiers en 2002

En 2002, les efforts de recherche et de développement de Sanofi-Synthélabo dans ses quatre domaines d'expertise ont abouti au dépôt de 4 nouveaux dossiers de demande d'enregistrement aux Etats-Unis, en Europe et au Japon ; à l'enregistrement de 4 produits aux Etats-Unis et 1 en Europe ainsi qu'à l'enregistrement de 2 extensions d'indication majeures aux Etats-Unis et en Europe.

CARDIOVASCULAIRE / THROMBOSE

Arixtra®

fondaparinux sodique

Après les Etats-Unis en décembre 2001 et l'Europe en mars 2002, plus de 30 pays parmi lesquels l'Australie, le Canada, le Brésil, la Corée du Sud et la Suisse ont autorisé la commercialisation d'Arixtra® dans la prévention des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire après chirurgie orthopédique majeure.

Un dossier d'extension d'indication dans la prévention prolongée des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire après fracture de hanche a été soumis en décembre 2002 aux Etats-Unis et en Europe.

Plavix®

clopidogrel

Une extension d'indication dans le syndrome coronarien aigu a été obtenue aux Etats-Unis en février et en Europe en juin.

Aprovel®

irbésartan

Une extension d'indication dans la néphropathie induite par le diabète de type 2 a été accordée en Europe en juin et aux Etats-Unis en septembre.

Un dossier d'enregistrement dans l'hypertension artérielle a été soumis au Japon en octobre.



Département cardiovasculaire/thrombose : programme angiogénèse.

SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Dépakine chrono®

valproate de sodium

Le dossier d'enregistrement a été soumis en Europe dans les troubles bipolaires.

Dépakine chronospheres®

valproate de sodium

Une autorisation de mise sur le marché dans l'épilepsie a été obtenue en France, au Portugal et en Finlande.

MEDECINE INTERNE

Xatral® O.D.

alfuzosine

Après "l'approvable letter" reçue fin 2001, les compléments d'études demandés par la Food and Drug Administration (FDA) pour l'obtention de l'indication dans le traitement symptomatique de l'hypertrophie bénigne de la prostate ont été soumis en décembre 2002.



ONCOLOGIE

Fasturtec®/Elitek® *rasburicase*

L'autorisation de mise sur le marché dans le traitement de l'hyperuricémie associée à la chimiothérapie en pédiatrie a été accordée par la FDA en juillet.

Enregistré en Europe en 2001, le produit a reçu en 2002 une autorisation de mise sur le marché dans 16 nouveaux pays, dont l'Australie, la Nouvelle-Zélande et la Suisse.

Eloxatine® *oxaliplatine*

L'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis pour le traitement du cancer colorectal en 2^{ème} ligne a été obtenue en août 2002 (soit 46 jours après la soumission du dossier). La soumission d'un dossier pour mise sur le marché dans le traitement en 1^{ère} ligne du cancer colorectal métastaté est prévue pour 2003. Eloxatine® est un produit sous licence de Debiopharm.

Eligard® *acétate de leuprolide*

L'autorisation de mise sur le marché dans le traitement du cancer de la prostate a été accordée par la FDA en janvier pour la formulation 1 mois et en juillet pour la formulation 3 mois. Eligard® est un produit sous licence des laboratoires Atrix.

La vie du portefeuille en 2002

9 produits nouveaux sont entrés en développement préclinique ou en phase I :

SSR 241586

antagoniste NK3/NK2
(Médecine interne)

SSR 128429

inhibiteur des facteurs IIa et Xa
(Cardiovasculaire/thrombose)

SSR 126768

antagoniste de l'ocytocine
(Médecine interne)

SSR 97193

ferroquine
(Médecine interne)

SSR 161421

antagoniste des récepteurs A3
(Médecine interne)

SSR 482073

ligand PBR
(Système nerveux central)

SSR 250411

cytotoxique
(Oncologie)

CEP 7055

inhibiteur de l'angiogenèse
(Oncologie)

IDD3 -Uvidem

"cell drug"
(Oncologie)

Ces deux dernières molécules sont développées en partenariat avec CEPHALON (CEP7055) et IMMUNO-DESIGNED MOLECULES (IDD3).

Le développement a été arrêté pour les produits suivants :

SR 27897 (Oncologie)

SL 251188 (Système nerveux central)

SL 251131 (Système nerveux central)

SR 144190 (Système nerveux central)

SL 651708 (Cardiovasculaire/thrombose)

SSR 69071 (Médecine interne)

Les quatre axes thérapeutiques majeurs

CARDIOVASCULAIRE / THROMBOSE

Idraparinix sodique

Traitement et prévention secondaire des événements thrombo-emboliques veineux et prévention des événements thrombo-emboliques associés à une fibrillation auriculaire

Démarrage des études de phase III

Idraparinix appartient comme Arixtra® à la famille des oligosaccharides de synthèse. L'idraparinix sodique est un oligosaccharide synthétique injectable, inhibiteur sélectif du facteur Xa de la coagulation. Sa puissance et sa longue durée d'action permettent un schéma thérapeutique limité à une injection par semaine chez l'homme.

L'étude de phase IIb PERSIST testant l'idraparinix versus une anti-vitamine K dans le traitement des thromboses veineuses a été achevée en 2002 et ses résultats publiés en septembre. Elle a permis la sélection d'une dose de 2,5 mg justifiant le démarrage de deux études de phase III :

- dans le traitement et la prévention secondaire des événements thrombo-emboliques veineux chez les patients souffrant d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire, avec le programme VAN GOGH ;
- dans la prévention des événements thrombo-emboliques associés à une fibrillation auriculaire, avec le programme AMADEUS.

Ces programmes démarrent début 2003. Ils couvrent plus de 10 000 patients.

Dronédarone

Fibrillation auriculaire

Poursuite des études de phase III

La prévention de l'arythmie cardiaque constitue un des domaines d'excellence de Sanofi-Synthelabo dont l'amiodarone (Cordarone®) demeure à ce jour le traitement de référence. Avec la dronédarone, successeur potentiel de Cordarone®, l'objectif du Groupe est d'offrir un nouveau traitement ayant une efficacité au moins équivalente avec une tolérance améliorée.

La première indication développée pour la dronédarone est la prévention de la récurrence du trouble du rythme cardiaque le plus fréquent : la fibrillation auriculaire. Le traitement habituel de la crise est le choc électrique externe. Pour éviter des récurrences extrêmement courantes, il est généralement suivi d'un traitement anti-arythmique médicamenteux.

Les études de phase III pour ce médicament à fort potentiel ont été initiées en 2002.

Le programme comprend :

- 2 études d'activité portant sur la prévention des rechutes chez des patients ayant eu une fibrillation auriculaire : EURIDIS (Europe) et ADONIS (Amérique du Nord et du Sud, Australie, Afrique du Sud).
- 1 étude de tolérance chez des patients à haut risque souffrant d'une insuffisance cardiaque et de dysfonction ventriculaire : ANDROMEDA.

L'étude ANDROMEDA a été arrêtée en janvier 2003, sur avis du comité de suivi des données de tolérance, après inclusion de 627 patients sur les 1 000 prévus, à la suite d'une analyse intermédiaire de tolérance ayant identifié un excès potentiel de risque de décès dans le groupe traité par la dronédarone. Un nouveau protocole sera envisagé après analyse approfondie de l'ensemble des données recueillies.

Cette pause ne constitue pas un arrêt du développement de la dronédarone. Sur avis favorable des comités de pilotage et des comités de suivi de données de tolérance concernés, les études d'activité EURIDIS et ADONIS se poursuivent selon le protocole prévu. Le recrutement des patients (1 245) a été achevé en août 2002.

SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Xaliprodène

Maladie d'Alzheimer

Achèvement de la phase IIb

La maladie d'Alzheimer est une pathologie neurodégénérative entraînant une détérioration progressive de la cognition, des troubles du comportement et un déclin fonctionnel conduisant à la démence. La maladie d'Alzheimer, dont la prévalence augmente avec l'âge, est la cause la plus fréquente de démence chez le sujet âgé. Dans le monde, environ 22 millions de patients souffrent de différentes formes de démence, dont les deux tiers sont de type Alzheimer. La prévalence de cette maladie pourrait doubler dans les 25 prochaines années. La maladie d'Alzheimer est un problème majeur de santé publique.

Les traitements actuels sont purement symptomatiques. De par ses propriétés neurotrophiques et neuroprotectrices, le xaliprodène pourrait être le premier traitement capable de ralentir la progression de la maladie. Ce composé non peptidique active la synthèse des neurotrophines endogènes. Son efficacité a été démontrée *in vitro* et *in vivo* dans de nombreux modèles de neurodégénérescence centrale ou périphérique, en traitement curatif ou préventif. Il est actif par voie orale en une prise par jour.

Les essais de phase IIb terminés en 2002 ont confirmé la bonne tolérance du xaliprodène chez le sujet âgé atteint de maladie d'Alzheimer. Un programme de développement international de phase III va être initié dans cette pathologie en 2003.

Xaliprodène

Sclérose latérale amyotrophique

Demande d'enregistrement retirée

En 2002, Sanofi-Synthélabo a décidé de retirer sa demande d'autorisation de commercialisation dans l'Union Européenne du xaliprodène dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique. Il s'agit d'une maladie neurologique rare due à la dégénérescence des neurones

moteurs responsables du fonctionnement musculaire. Elle provoque une paralysie progressive conduisant à une insuffisance respiratoire toujours fatale. Le dossier, qui reposait sur deux essais de phase III contre placebo, avait été déposé en 2001.

Les résultats de ces deux essais cliniques pivots évaluant le xaliprodène à la dose de 1 ou 2 mg, seul ou en association avec le riluzole, chez des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique ont montré que la molécule était bien tolérée, et qu'elle avait un effet positif sur la fonction respiratoire et les conditions de survie. Cependant, l'effet positif observé sur la fonction respiratoire n'est que partiellement confirmé pour le bénéfice obtenu sur la survie, inférieur à ce que les études permettaient d'escompter. Ces résultats n'ont pas été considérés comme suffisants pour satisfaire aux conditions requises par la réglementation en matière d'autorisation de mise sur le marché.

Sanofi-Synthélabo continuera à fournir le xaliprodène aux patients atteints de sclérose latérale amyotrophique actuellement traités en Europe et dans le reste du monde dans le cadre des études à long terme en cours, comme prévu au protocole et conformément aux procédures définies par les autorités réglementaires nationales.



Le pelliculage aqueux des comprimés a remplacé les solvants organiques.

Osanétant

Schizophrénie

Poursuite de la phase IIb

Sanofi-Synthélabo a établi un protocole d'étude original, un METATRIAL, afin d'évaluer l'activité thérapeutique dans la schizophrénie de quatre molécules obéissant à des mécanismes d'action nouveaux. Antagoniste des récepteurs NK3, l'osanétant a montré une activité et un profil d'efficacité proche de celui de haloperidol, associé à une très bonne tolérance. Les essais cliniques ont été poursuivis en 2002.

En revanche, l'étude de phase IIb portant sur l'utilisation de l'osanétant dans les dépressions graves s'est avérée non concluante. Après six semaines de traitement, il n'a pas été observé de différence significative entre les divers traitements actifs, y compris la paroxétine et le placebo.

SR58611

Dépression

Phase IIb

Le SR58611 est un agoniste des récepteurs adrénérgiques de type bêta3. Ces substances stimulent l'activité neuronale dans une région spécifique du cortex préfrontal et pourraient donner naissance à une nouvelle classe d'antidépresseurs.

Dans un essai de phase IIa chez des patients souffrant de dépression sévère récidivante, le SR58611 s'est montré supérieur à la fluoxétine et très bien toléré. Dans un essai de phase IIb comparant le SR58611 à la paroxétine, l'efficacité du SR58611 et son profil de tolérabilité se sont révélés suffisamment encourageants pour décider l'initiation d'un programme de phase III dans la dépression. Deux essais destinés à obtenir l'enregistrement du SR58611 dans le traitement de la dépression débiteront en 2003.

Rimonabant

Sevrage tabagique

Poursuite de la phase III

Le rimonabant, antagoniste des récepteurs CB1 aux endocannabinoïdes, est en développement dans l'obésité (voir Médecine interne). En 2002, les résultats d'un essai de phase IIa, d'une durée de 10 semaines, dans le sevrage tabagique, ont montré que le rimonabant permettait d'obtenir des taux de sevrage tabagique supérieurs au placebo. Avantage non négligeable, les patients sous rimonabant ont perdu du poids, contrairement aux patients arrêtant de fumer sous placebo, qui ont grossi.

Au vu de ces résultats, et après accord de la FDA, un vaste programme de phase III couvrant près de 6 000 patients a été initié en 2002, en Europe et aux Etats-Unis, de manière à obtenir l'enregistrement du rimonabant dans le sevrage tabagique et dans le maintien à long terme de l'abstinence au tabac.

Département système nerveux central : recherche sur les troubles du comportement alimentaire.



MEDECINE INTERNE

Rimonabant

Obésité

Poursuite de la phase III

L'obésité est définie par l'élévation de l'indice de masse corporelle (IMC) calculé en rapportant le poids à la taille des patients au carré (en kg/m²). L'obésité est aujourd'hui reconnue comme un facteur de risque majeur, en particulier pour les maladies cardiovasculaires et le diabète. La prévalence de cette pathologie prend des proportions alarmantes aux Etats-Unis et en Europe. Aux Etats-Unis, en 1999-2000, l'obésité (IMC > 30) touchait plus de 30 % de la population adulte, et le "surpoids" (IMC > 25) plus de 60 %. Des études récentes ont démontré que l'obésité entraînait une réduction significative de l'espérance de vie, le risque apparaissant dès le "surpoids" et s'aggravant avec l'élévation de l'IMC. Cette situation épidémiologique inquiétante fait de l'obésité un problème majeur de santé publique, qui atteint la population des adultes jeunes et même, de plus en plus, les adolescents.

Les travaux de recherche et de développement menés par Sanofi-Synthélabo sur le rimonabant ouvrent des perspectives totalement nouvelles et extrêmement encourageantes quant à la compréhension des mécanismes régulateurs de l'appétit et du métabolisme, susceptibles de déboucher sur un traitement de l'obésité efficace, sûr et actif sur le long terme.

Seul antagoniste sélectif des récepteurs cannabinoïdes CB1 en clinique humaine, le rimonabant est doté d'un profil pharmacologique original démontré chez l'animal et mis en évidence chez l'homme par des essais positifs de phase IIa et IIb. Il apparaît que le rimonabant agit au cœur des systèmes centraux de régulation de l'appétit en s'opposant à des substances endogènes, les endocannabinoïdes, tels que l'anandamide. Le point clé de ce mode d'action est qu'il induit non seulement une régulation quantitative de la consommation calorifique, mais aussi une régulation

qualitative de l'alimentation en diminuant spécifiquement l'appétence pour les aliments riches en graisses ou trop sucrés. La réduction de poids est significative dans les études cliniques, avec un très bon profil de tolérance.

Les études de phase III du rimonabant dans le traitement au long cours de l'obésité, initiées en 2002, portent sur plus de 6 000 patients. Deux grands essais d'une durée de 2 ans chacun sont en cours aux Etats-Unis et en Europe. Le recrutement des patients est terminé. Deux autres études cliniques de près de 1 000 patients chacune visent à démontrer l'efficacité du rimonabant chez des patients obèses souffrant de diabète ou de dyslipidémie, pathologies aggravant les facteurs de risque cardiovasculaires déjà liés à l'obésité. Le recrutement pour ces études se déroule suivant les prévisions.

ONCOLOGIE

Tirapazamine

Cancer du poumon non à petites cellules en association avec le cisplatine et la vinorelbine

Poursuite de la phase III

La tirapazamine est un agent anticancéreux non directement cytolytique, mais qui favorise la destruction des cellules hypoxiques résistantes. Ce mécanisme d'action innovant est susceptible de réduire les récives. Les études de phase III de la tirapazamine dans le cancer du poumon non à petites cellules se termineront durant l'année 2003. Par ailleurs, des études cliniques dans d'autres indications, telles que les cancers ORL (en particulier les cancers laryngo-pharyngés) sont en cours.

L'organisation de la recherche chez Sanofi-Synthélabo

Des approches de recherche multiples

Pour identifier les molécules qui seront proposées au développement, les équipes de Sanofi-Synthélabo mettent en œuvre des méthodes d'approche extrêmement diverses par leur nature et par leur objectif.

Une organisation par projet

Les contraintes de rapidité, de coût et de qualité ont conduit, au sein de la Direction du Développement, à une organisation par projet tout au long du développement des molécules, de la phase préclinique jusqu'à l'obtention de nouvelles indications pour les médicaments déjà sur le marché. Cette organisation assure la cohérence et la continuité du développement, favorise l'optimisation des moyens et le raccourcissement des délais, et permet la transmission d'une expertise englobant toutes les activités nécessaires à l'enregistrement au sein des différents départements, de la recherche au marketing.

Le pelliculage aqueux du comprimé protège l'environnement en éliminant les émissions de composés organiques volatils dans l'atmosphère.



Les partenariats

Des collaborations avec des entreprises de biotechnologie et d'autres sociétés pharmaceutiques permettent à la Recherche de Sanofi-Synthélabo d'une part d'accéder à des technologies et des méthodologies nouvelles et, d'autre part, d'élargir ou de renforcer ses domaines de recherche existants.

En génomique fonctionnelle

- La collaboration débutée en 1999 avec GENFIT (Lille, France) a été confirmée en 2002. Au travers de cette collaboration, il est prévu d'étudier des phénomènes inflammatoires de la paroi artérielle susceptibles de permettre la découverte de cibles biologiques originales et nouvelles pour le traitement de l'athérosclérose.
- La collaboration avec GENOWAY (Lyon, France) permet d'avoir accès à un savoir-faire spécifique sur l'étude de cellules souches embryonnaires de souris qui doit permettre la construction d'outils de criblage par modifications génétiques, soit dans un environnement cellulaire, soit dans un organisme complet. Ce programme s'inscrit dans un partenariat large (Ministère de l'Industrie, INRA et INRIA).
- La collaboration avec LIFESPAN (Seattle, Etats-Unis) donne accès à une base de données permettant de localiser et de valider la fonction de 300 récepteurs couplés aux protéines G qui ont déjà été identifiées dans le génome humain.

En criblage moléculaire

- La collaboration avec CEREP (Rueil-Malmaison, France), débutée en 1997, a été prolongée. Dans le cadre de ce contrat, il a été prévu de synthétiser des bibliothèques chimiques qui élargissent le patrimoine chimique du Groupe et de cribler ces bibliothèques sur de nouvelles cibles biologiques d'intérêt. La découverte de molécules nouvelles têtes de séries actives sur les cibles retenues a permis la mise en place d'un programme d'optimisation chimique.

Les grandes étapes du développement

Dix à quinze ans : c'est le délai qui s'écoule habituellement entre la découverte d'une molécule et la mise sur le marché d'un médicament. Un long parcours, rythmé d'étapes incontournables dont chacune est cruciale :

- ▶ **Phase préclinique** : est consacrée à des études pharmacologiques et toxicologiques sur différentes espèces animales.
- ▶ **Phase I** : au vu des résultats de la phase préclinique, les autorités de santé autorisent les essais sur l'homme. Les études de phase I sont réalisées sur des volontaires sains afin d'obtenir des informations concernant la tolérance, les dosages, la pharmacocinétique et l'interaction avec d'autres médicaments.
- ▶ **Phase IIa** : partant des dosages déterminés en phase I, l'objectif est d'évaluer l'activité pharmacologique et thérapeutique de la molécule sur un petit nombre de patients.
- ▶ **Phase IIb** : il s'agit cette fois de démontrer l'activité clinique sur une population élargie et plus variée et de déterminer le dosage optimal.
- ▶ **Phase III** : l'efficacité clinique de la molécule est testée sur un large échantillon de patients (généralement entre 3 000 et 5 000 volontaires) afin d'en démontrer la supériorité thérapeutique et la bonne tolérance. Ces essais impliquent toujours des comparaisons avec des groupes de contrôle, traités avec le médicament de référence pour la pathologie concernée, ou recevant une molécule inactive dite placebo.

L'ensemble des phases IIb et III prend en général de trois à cinq ans. Une demande d'autorisation de mise sur le marché comportant les résultats de l'ensemble des études est alors adressée aux autorités. Leur réponse intervient dans un délai allant généralement de six mois à deux ans. Des études cliniques complémentaires peuvent intervenir au-delà de la phase III. Les unes, dites de phase IIIb, visent à démontrer l'efficacité de la molécule dans de nouvelles indications thérapeutiques. Les autres, dénommées essais de phase IV, relèvent de la pharmacovigilance : elles surveillent, après le lancement du produit, l'efficacité et la tolérance du nouveau médicament.

En recherche de nouvelles molécules candidates au développement

- L'accord de recherche et développement conclu avec MITSUBISHI-PHARMA CORP. (Tokyo, Japon) en 1998, visant à identifier de nouveaux agents neuroprotecteurs destinés au traitement de maladies neurodégénératives, a été reconduit jusqu'à la fin de 2003.
- Un accord de recherche et développement a été conclu en décembre 2001 avec CEPHALON (West Chester, Etats-Unis) donnant accès à une nouvelle molécule, le CEP 7055, agent inhibiteur des phénomènes de l'angiogénèse et susceptible de devenir un agent anticancéreux, ainsi qu'à un programme de recherche visant à identifier de nouvelles molécules agissant sur ce mécanisme. Sanofi-Synthélabo a accepté de co-promouvoir avec CEPHALON tout médicament développé avec succès avec CEPHALON en vertu de l'accord aux Etats-Unis, au Canada et au Mexique. Sanofi-Synthélabo a des droits de commercialisation exclusifs pour ces médicaments en Europe et dans le reste du monde (à l'exception du Japon). Sanofi-Synthélabo partagera avec CEPHALON les frais de développement et lui versera des redevances sur les ventes des médicaments développés.
- La collaboration avec ORGANON (Oss, Pays-Bas) dans le domaine des oligosaccharides à visée antithrombotique a été poursuivie. Cette collaboration a déjà conduit au développement d'Arixtra® et d'idraparinux.
- En janvier 2002, Sanofi-Synthélabo et IMMUNO-DESIGNED MOLÉCULE (IDM) (Paris, France) ont signé un accord de collaboration dans l'immunothérapie cellulaire pour le développement et la commercialisation de traitements immunologiques dans le domaine du cancer. Un premier produit, Uvidem®, à visée mélanome, est aujourd'hui en phase II. Aux termes de cet accord, Sanofi-Synthélabo a un droit de priorité pour choisir jusqu'à 20 programmes de thérapie cellulaire parmi la gamme des produits développés par IDM. IDM se chargera du développement préclinique ; en cas d'exercice de son option, Sanofi-Synthélabo financera le développement clinique et disposera de droits de commercialisation mondiaux pour les médicaments sélectionnés si les essais cliniques réussissent, moyennant le paiement à IDM de redevances sur les ventes de ces médicaments.
- Dans le cadre de l'opération "Impact Malaria", trois programmes de collaboration de recherche ont été initiés en 2002.

richesse accrue du portefeuille

Pour la troisième année consécutive, 2002 enregistre une croissance forte du chiffre d'affaires, supérieure à celle du marché.

Cette performance est portée à la fois par le succès des produits phares, le lancement de médicaments nouveaux et la bonne tenue de l'ensemble du portefeuille.

Faits marquants en 2002

Nouvelles indications pour Plavix[®], Aprovel[®]/Avapro[®]

Lancement d'Arixtra[®] aux Etats-Unis et en Europe,

Lancements d'Eloxatine[®], Eligard[®] et Elitek[®] aux Etats-Unis

Rapidité d'enregistrement d'Eloxatine[®] aux Etats-Unis

au vu des résultats cliniques

Succès commercial de Plavix[®] (+ 40 %* de croissance du chiffre d'affaires consolidé en 2002)

Attaque des brevets Plavix[®] aux Etats-Unis par deux laboratoires de génériques

Réussite de Myslee[®] (zolpidem) au Japon

devenu n° 2 du marché en deux ans

* à données publiées.

Les 15 premiers médicaments

Cardiovasculaire / thrombose

Principaux médicaments	Molécules	Indications	Chiffre d'affaires consolidé (en millions d'euros)		
			2000	2001	2002
Plavix®/Iscover®	clopidogrel	Athérombose	437	705	987
Aprovel®/Avapro®/Karvéa®	irbésartan	Hypertension	300	423	562
Fraxiparine®	nadroparine calcique	Thrombose	255	297	324
Cordarone®/Ancaron®	amiodarone	Arythmie	156	162	162
Tildiem®	diltiazem	Angor, hypertension	154	152	141
Ticlid®	ticlopidine	Thrombose	235	205	137
Corotrope®/Primacor®/Milrila®	milrinone	Insuffisance cardiaque	180	237	127
Kerlone®/Kerlong®	betaxolol	Hypertension, angor	77	82	77

Système nerveux central

Principaux médicaments	Molécules	Indications	Chiffre d'affaires consolidé (en millions d'euros)		
			2000	2001	2002
Stilnox®/Ambien®/Myslee®	zolpidem	Insomnie	582	786	1424
Dépakine®	valproate de sodium	Epilepsie	211	243	267
Solian®	amisulpride	Schizophrénie	93	116	135
Aspégic® et dérivés*	acétylsalicylate de lysine	Fièvre, douleur	100	100	108
Dogmatil®/Dogmatyl®	sulpiride	Troubles psychosomatiques	134	124	78

Médecine interne

Principal médicament	Molécule	Indication	Chiffre d'affaires consolidé (en millions d'euros)		
			2000	2001	2002
Xatral®	alfuzosine	Hypertrophie bénigne de la prostate	120	148	182

Oncologie

Principal médicament	Molécule	Indication	Chiffre d'affaires consolidé (en millions d'euros)		
			2000	2001	2002
Eloxatine®	oxaliplatine	Cancer colorectal	141	196	389

* intègre le chiffre d'affaires de Kardégic®, produit classé selon IMS dans l'axe thérapeutique cardiovasculaire.

Cardiovasculaire / thrombose

L'hypertension

L'hypertension artérielle est l'une des pathologies les plus fréquentes. Elle touche environ 20 % de la population.

Trouble peu symptomatique mais aux complications redoutables (surnommée "silent killer"), l'hypertension se traduit par une élévation de l'un ou des deux chiffres de la tension artérielle au-dessus d'un seuil associé à l'apparition de complications. Celles-ci concernent particulièrement le cœur (atteinte des artères coronaires conduisant à l'infarctus du myocarde) et le cerveau (accident vasculaire ou "attaque" cérébrale), mais aussi l'ensemble des vaisseaux, le rein et l'oeil. Défini en fonction des grandes études épidémiologiques, le seuil normal est de 140/90 mmHg pour la majorité des individus. Mais il est abaissé lorsque la présence d'autres pathologies majore le risque de complications, comme le diabète, qui multiplie le risque par 2, ou une protéinurie (fuite de protéines dans les urines) traduisant une atteinte rénale.

L'Organisation Mondiale de la Santé et les Sociétés Savantes qui publient des "guidelines" recommandent une évaluation complète du profil de risque de chaque patient hypertendu pour permettre un traitement ajusté à chaque individu.

Certaines pathologies associées ou atteintes des "organes-cibles" sont parfois silencieuses et nécessitent donc une recherche de principe. C'est ainsi que l'American Diabetes Association (ADA) recommande un dépistage annuel de l'atteinte rénale précoce chez les diabétiques. Celle-ci est caractérisée par une protéinurie microscopique, appelée microalbuminurie. Si l'atteinte rénale est confirmée, l'ADA recommande de débiter le traitement par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, dans le diabète de type 2.

Aprovel®/Avapro®

irbésartan

Hypertension

2002 : nouvelle indication en Europe et aux Etats-Unis pour la protection rénale des patients hypertendus diabétiques

Lancé en 1997, Aprovel® appartient à la classe la plus récente des médicaments contre l'hypertension, sur le point de devenir leader en termes de part de marché dans le traitement de cette pathologie : les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Très puissante et très bien tolérée, son action bloque celle de l'hormone responsable de la contraction des vaisseaux et ramène ainsi la pression sanguine à un niveau normal. Aprovel®/Avapro®, associé ou non à un diurétique, l'hydrochlorothiazide (Co-Aprovel®/Avalide®), permet de contrôler le niveau tensionnel de près de 90 % des patients avec une sécurité thérapeutique maximale.

Aprovel® est aujourd'hui disponible dans plus de 80 pays, y compris aux Etats-Unis sous le nom d'Avapro®, selon des accords avec Bristol-Myers Squibb.

Par ailleurs, son enregistrement est en cours au Japon.

Au cours de l'année 2002, Aprovel® a obtenu une nouvelle indication en Europe et aux Etats-Unis dans le traitement de la néphropathie diabétique, sur la base du programme PRIME. Cette étude a en effet démontré que l'irbésartan protégeait les hypertendus diabétiques de la progression de l'atteinte rénale, aussi bien aux stades précoces que plus avancés de la maladie. L'importance de ces résultats, démontrée pour la première fois dans cette population, a conduit l'American Diabetes Association (ADA) à recommander l'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine en traitement de première ligne de la maladie rénale des diabétiques de type 2.

Par ailleurs, deux nouvelles études de grande échelle démarrent pour démontrer la capacité de l'irbésartan à protéger le système cardiovasculaire contre une complication fréquente de l'hypertension, l'hypertrophie ventriculaire, ainsi qu'à prévenir des récurrences des épisodes de fibrillation auriculaire :

- L'étude I-PRESERVE évalue le bénéfice de l'irbésartan dans le traitement d'une forme particulière mais fréquente de l'insuffisance cardiaque, dite insuffisance cardiaque à fonction systolique conservée ou insuffisance diastolique. Dans ce cas, la capacité contractile des ventricules est préservée mais on observe une perturbation de leur remplissage. I-PRESERVE est l'étude la plus importante réalisée à ce jour dans cette pathologie. Entamée en 2002, elle est actuellement en phase active de recrutement.
- L'étude ACTIVE, qui débutera courant 2003, évaluera le bénéfice de l'irbésartan, associé au clopidogrel, dans la prévention des complications cardiovasculaires chez les patients atteints de fibrillation auriculaire.

Ces deux études vont inclure un total de 15 000 patients et devraient aboutir en 2006.

Les troubles du rythme cardiaque

Les troubles du rythme cardiaque peuvent prendre naissance aussi bien dans les oreillettes (troubles du rythme supraventriculaires) que dans les ventricules (troubles du rythme ventriculaires). Tous ont habituellement une cause organique chronique et ont donc tendance à récidiver.

Les patients concernés peuvent présenter différents symptômes – palpitations, malaises, perte de connaissance... – pouvant aller jusqu'à l'apparition d'une insuffisance cardiaque. Certains troubles du rythme cardiaque peuvent entraîner le décès, parfois par mort subite.

La prévalence de la fibrillation auriculaire - trouble du rythme supraventriculaire le plus fréquent - est de 1 % dans la population générale et augmente avec l'âge. Au-delà de 65 ans, elle est supérieure à 8 %.

La gravure du comprimé permet une identification unique dans le monde entier.

Cordarone®/Ancaron®

amiodarone

Troubles du rythme cardiaque

2002 : publication de l'étude CAT
("Circulation" du 26/03/02 pages 1453-1458)

Trente six ans après sa première autorisation de mise sur le marché, Cordarone® reste un médicament anti-arythmique de référence dans le traitement et la prévention des troubles du rythme. Cordarone® est efficace sur les troubles du rythme supraventriculaires qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

Deux études, AMIOVIRT et CAT, publiées en 2002, ont montré que Cordarone® est aussi efficace que l'implantation d'un défibrillateur pour la prévention de la mort subite chez les patients avec une cardiomyopathie dilatée idiopathique. Cordarone® a une bonne tolérance cardiaque et induit de façon exceptionnelle des complications possibles avec les médicaments anti-arythmiques, telles que les torsades de pointes (trouble du rythme potentiellement mortel) ou une insuffisance ventriculaire.

En revanche, ses effets sur la fonction thyroïdienne en restreignent sa prescription.

Cordarone® est disponible dans plus de 126 pays dont les Etats-Unis où elle est licenciée à American Home Products, et au Japon où elle est commercialisée sous le nom d'Ancaron® par la joint-venture avec Taisho.



L'angor

L'angor résulte d'un déséquilibre entre les besoins et les apports en oxygène au niveau du myocarde à la suite d'un rétrécissement d'une ou plusieurs artères coronaires, artères nourricières du cœur. L'angor est une maladie invalidante qui engage le pronostic vital.

Le traitement habituel comprend la prise en charge des facteurs de risques cardiovasculaires, la prescription d'un ou plusieurs anti-angineux (dérivés nitrés, bêta bloquants et inhibiteurs calciques) et des anti-agrégants plaquettaires. Sanofi-Synthelabo dispose de médicaments dans chacune de ces classes thérapeutiques.

Tildiem®

diltiazem

Angor, hypertension

Parmi les inhibiteurs calciques, Tildiem® est considéré comme un traitement de référence de l'angor. Il augmente les apports en oxygène par vasodilatation coronaire et réduit simultanément les besoins du myocarde en diminuant la fréquence cardiaque et en abaissant les résistances périphériques artérielles. Tildiem® dispose ainsi d'une bonne efficacité anti-angineuse, accompagnée d'une bonne tolérance. Les formulations à libération prolongée Tildiem® LP 200/300 mg permettent d'assurer une protection contre l'ischémie pendant 24 heures avec une seule prise par jour. Ce confort d'utilisation améliore l'observance et la tolérance du traitement. En outre, une méta-analyse a montré que ces formulations permettent un contrôle régulier de la fréquence cardiaque : plus celle-ci est élevée, plus Tildiem® la ralentit. Une étude réalisée en 1999 a montré que le profil de libération de Tildiem® LP 200/300 mg est unique dans sa classe thérapeutique. L'étude de morbi-mortalité NORDIL dans l'hypertension artérielle a montré que le diltiazem était aussi efficace que les diurétiques et les bêta bloquants (traitement de référence) pour réduire les complications cardiovasculaires. Ces résultats renforcent l'intérêt du traitement de l'hypertension artérielle par Tildiem® LP 200/300 mg. Tildiem® LP 200/300 mg est commercialisé dans la plupart des pays européens.

Kerlone®

betaxolol

Hypertension artérielle, angor

Bêta bloqueur cardiosélectif, Kerlone® est commercialisé non seulement en Europe mais également aux Etats-Unis (joint-venture avec Pharmacia) et au Japon (avec Mitsubishi, sous le nom de Kerlong®). Une étude clinique récente (BETACAR) a montré que Kerlone® peut être utilisé aisément chez des patients ayant une fonction cardiaque altérée.

L'insuffisance cardiaque

Liée à une défaillance de la fonction "pompe" du ventricule gauche, l'insuffisance cardiaque connaît des stades de gravité variés. Accompagnées d'essoufflement, d'œdèmes et d'épanchements divers, les formes les plus sévères peuvent rendre les gestes quotidiens presque impossibles. La prévalence de l'insuffisance cardiaque est de l'ordre de 0,3 à 2 % et augmente de façon quasi exponentielle avec l'âge.

Corotrope® / Primacor® / Milrila®

milrinone

Insuffisance cardiaque

Corotrope® associe des propriétés inotropes positives (augmentation de la force de contraction du cœur) et une action vaso-dilatatrice. Il constitue un traitement efficace des formes évoluées de l'insuffisance cardiaque. C'est aussi un traitement de certaines formes moins évoluées, mais brutalement décompensées par un écart de régime ou une maladie intercurrente. Corotrope® est commercialisé dans plusieurs pays européens, aux Etats-Unis sous le nom de Primacor®, où le brevet est tombé dans le domaine public en mai 2002 et au Japon sous le nom de Milrila par la joint-venture avec Yamanouchi.

L'athérombose

Les événements athérombotiques représentent la cause majeure de handicap et de mort prématurée dans les pays développés. Chaque année en Europe et aux Etats-Unis, 3,4 millions de personnes souffrent d'un accident coronarien aigu et 1,2 million d'un accident vasculaire cérébral ischémique, liés à une insuffisance ou à l'arrêt de la circulation sanguine. De plus, 16,8 millions



La forme galénique dépend de la composition du médicament.

de personnes présentent des signes d'artérite des membres inférieurs (affections artérielles d'origine inflammatoire). Tous ces symptômes sont les manifestations d'un même processus, l'athéromatose.

L'athéromatose correspond à la formation d'une masse sanguine coagulée, dite thrombus, dans un vaisseau atteint d'athérosclérose. Cette pathologie, commune à nombre de maladies cardiovasculaires, se traduit par des lésions de la surface interne de l'artère sous forme de plaques, susceptibles d'être disséminées. Le thrombus se forme lorsqu'une plaque d'athérome devient instable et se rompt, exposant des composants tels que le collagène à la circulation sanguine, ce qui entraîne l'adhésion des plaquettes sanguines au niveau de la lésion. Le thrombus peut s'étendre et obstruer le vaisseau, jusqu'à provoquer une insuffisance ou l'arrêt de la circulation sanguine (ischémie aiguë) et une lésion tissulaire. La conséquence finale peut être un événement cardiovasculaire fatal ou non, tel qu'un accident vasculaire cérébral ou des syndromes coronariens aigus (angor instable, infarctus du myocarde avec ou sans onde Q, décès d'origine vasculaire) ou encore une artérite oblitérante des membres inférieurs.

Plavix®

clopidogrel

Athéromatose

2002 : extension d'indication dans le syndrome coronarien aigu à la suite de l'étude CURE

Antagoniste des récepteurs plaquettaires à l'adénosine diphosphate, Plavix® est destiné à la prévention des événements liés à l'athéromatose chez les patients présentant des antécédents d'infarctus du myocarde récent, d'accident vasculaire cérébral ischémique récent ou d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs établie. Plavix® est le seul médicament indiqué dans la prévention secondaire de l'athéromatose quel que soit le territoire artériel initialement atteint (cœur, cerveau, membres inférieurs).

Les résultats de l'étude CAPRIE, l'essai de phase III le plus important mené à ce jour avec près de 20 000 patients inclus, appuie l'indication large de Plavix®. CAPRIE a démontré l'efficacité supérieure de Plavix® par rapport à l'acide acétylsalicylique, avec une tolérance au moins aussi bonne.

Lancé en 1998, Plavix® est commercialisé dans plus de 75 pays dont les Etats-Unis, au travers d'une alliance avec Bristol-Myers Squibb (cf. page 36 du rapport financier 2002 pour détails sur l'alliance). Au Japon, où il est développé en partenariat avec Daiichi, le dépôt du dossier d'enregistrement est prévu pour fin 2003.

L'année 2002 a été marquée par trois événements majeurs :

- à la suite des résultats de l'étude CURE, achevée en 2001, les autorités de santé américaines et européennes ont approuvé l'extension d'indication de Plavix® dans le syndrome coronarien aigu. L'American Heart Association et l'American College of Cardiology aux Etats-Unis en mars 2002, tout comme la Société Européenne de Cardiologie en Europe en septembre, ont intégré cette nouvelle indication dans leurs recommandations. L'étude CURE a en effet démontré que le clopidogrel, associé à un traitement de référence comprenant de l'acide acétylsalicylique, réduisait de 20 % le risque d'accidents athéromatobiotiques (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, décès d'origine cardiovasculaire) au prix d'une augmentation acceptable du taux d'hémorragies majeures (1 %) et offrait un bénéfice significatif, à court et à long terme, chez des patients présentant un syndrome coronarien aigu. Avec plus de 12 000 patients inclus, CURE est l'étude la plus importante jamais conduite sur des patients présentant un angor instable ou un infarctus du myocarde sans onde Q.
- Les résultats de l'étude CREDO, annoncés en novembre 2002, ont confirmé l'intérêt thérapeutique de Plavix® dans la prévention à court et long terme des événements athéromatobiotiques chez des patients ayant bénéficié d'une angioplastie coronarienne (avec ou sans pose de stent). CREDO, qui portait sur 2 000 patients, a démontré le bénéfice d'une utilisation prolongée du clopidogrel : le risque d'accidents athéromatobiotiques (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et décès cardiovasculaire) est réduit de 27 % au bout d'un an.
- L'étude CHARISMA a démarré en septembre 2002 avec l'inclusion des premiers patients. L'objectif de cette étude est de démontrer l'intérêt de l'utilisation de Plavix® en complément des traitements existants dans la prévention primaire des événements cardiovasculaires chez des patients à risque. CHARISMA va porter sur 15 000 patients.

D'autres études majeures vont soutenir le profil d'utilisation de Plavix® sur le long terme en apportant des données complémentaires :

- MATCH dans la prise en charge des patients à haut risque ayant récemment subi un accident vasculaire cérébral ou une ischémie transitoire.
Le recrutement des 7 600 patients prévus est terminé.
- CLARITY et COMMIT dans l'infarctus aigu du myocarde.
- CAMPER dans l'artérite des membres inférieurs (chez des patients bénéficiant d'une angioplastie ou d'un pontage chirurgical).
- ACTIVE pour la prévention des patients présentant une fibrillation auriculaire.

Au total, l'important programme clinique du clopidogrel inclut plus de 100 000 patients.

Ticlid®

ticlopidine

Thrombose

Ticlid® est indiqué dans la prévention des accidents ischémiques coronaires ou cérébrovasculaires chez des patients à risque (premier accident ischémique cérébral ou accident ischémique transitoire, artérite des membres inférieurs symptomatique). En association avec l'acide acétylsalicylique, Ticlid® est le traitement prophylactique standard du risque de thrombose (réobstruction de l'artère dilatée) chez des patients ayant bénéficié d'une angioplastie coronarienne avec pose de prothèse endovasculaire (stent). Ticlid® est commercialisé dans plus de 75 pays. Aux Etats-Unis, il est licencié à Roche. Au Japon, où il est disponible sous le nom de Panaldine®, il est licencié à Daiichi.



La thrombose veineuse

Les thromboses veineuses profondes sont provoquées par une anomalie des facteurs de coagulation, des lésions de la paroi veineuse et une stase veineuse, qui survient notamment pendant une immobilisation prolongée. Le risque de thrombose est particulièrement élevé après une intervention chirurgicale et notamment les chirurgies orthopédiques majeures comme la mise en place d'une prothèse de hanche ou de genou, et particulièrement la chirurgie de la fracture de hanche. En l'absence de traitement, elle survient dans 40 à 50 % des cas lors de la pose d'une prothèse de hanche, et dans 70 à 80 % des cas lors de la pose d'une prothèse totale du genou.

La thrombose veineuse peut se traduire localement par une douleur ou un œdème de la jambe.

Cependant, une maladie thrombo-embolique veineuse est souvent sans signe clinique apparent et le patient ignore sa maladie. Elle peut aussi avoir des conséquences plus dramatiques, comme l'embolie pulmonaire, avec une conséquence mortelle. Aujourd'hui, la prévention habituelle des thromboses passe par les héparines de bas poids moléculaire. Elles réduisent leur fréquence d'un facteur 2 à 3.

Fraxiparine®

nadroparine calcique

Thromboses veineuses et artérielles

Fraxiparine® est une héparine de bas poids moléculaire injectable. Mise sur le marché en 1986, elle est commercialisée dans plus de 100 pays (hors États-Unis et Japon).

Fraxiparine® a vu ses indications s'élargir au fil des ans.

Initialement destiné à prévenir la maladie thrombo-embolique veineuse, cet antithrombotique permet aujourd'hui également de la traiter. Il est aussi utilisé dans les traitements des syndromes coronariens aigus. Fraxodi®, traitement curatif de la maladie thrombo-embolique veineuse avec une seule injection par jour, a été lancé en France en 1998. Il est aujourd'hui commercialisé dans la plupart des pays d'Europe et d'Amérique latine.

Ce schéma permet de diminuer la durée d'hospitalisation, facilite le traitement en ville et le rétablissement des patients. L'indication de Fraxiparine® dans le traitement de la phase aiguë de l'angor instable en association avec l'acide acétylsalicylique a également été obtenue dans la majorité des pays.

Arixtra® est administré dans une seringue sans risque pour le personnel soignant.

Arixtra®

fondaparinux sodique

Thrombose veineuse

Arixtra® a été lancé aux Etats-Unis et en Europe en 2002 dans sa première indication clinique obtenue : prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse – comprenant thromboses veineuses profondes et embolie pulmonaire – pour les patients qui ont subi une intervention chirurgicale orthopédique des membres inférieurs, situation à plus haut risque.

Molécule totalement synthétique, Arixtra® est entré dans le marché des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) qui sont d'origine animale. Co-développé par Sanofi-Synthélabo et Organon (Akzo Nobel), Arixtra® constitue un progrès dans le traitement des événements thrombo-emboliques veineux.

Il est le premier représentant d'une nouvelle classe d'antithrombotiques : les inhibiteurs sélectifs du facteur Xa de la coagulation. Arixtra® interrompt à la fois la formation et la croissance de caillots sanguins. Issu de la chimie des sucres, Arixtra® est une molécule totalement synthétique, ce qui lui confère un haut degré de pureté.

A ce double titre, ce produit constitue une réelle avancée technologique et thérapeutique.

Son potentiel de développement s'annonce très important. Dans cette indication, les études de phase III, incluant plus de 7 000 patients, ont démontré un bénéfice clinique majeur par rapport à l'HBPM de référence. Arixtra® diminue le risque d'événement thrombo-embolique de 55 %, quel que soit le type de chirurgie orthopédique et quelles que soient les caractéristiques du patient, sans augmenter le risque d'un saignement cliniquement important. Ainsi, pour des patients ayant une fracture de la hanche, le risque de thrombose veineuse profonde est réduit de 20 % à 8 %. La tolérance entre les deux traitements est similaire. Enregistré aux Etats-Unis dès décembre 2001 dans la prévention des événements thrombo-emboliques veineux après chirurgie orthopédique, au terme d'une procédure de revue prioritaire, Arixtra® a été lancé en février 2002. En Europe, Arixtra® a été enregistré dans cette même indication en mars 2002 et commercialisé sur les premiers marchés européens en avril. Au Japon, le produit est en développement (phase IIb / III). Depuis son lancement, Arixtra® a été adopté sur plus de 750 formulaires en 2002 dans les centres américains et européens parmi les plus

prestigieux. Le processus de l'inscription au formulaire est lent, mais constitue un passage obligé pour l'utilisation du produit dans les centres hospitaliers.

En décembre 2002, la Food and Drug Administration a modifié le résumé des caractéristiques d'Arixtra®. Cette nouvelle rédaction améliore la description de son profil.

Sanofi-Synthélabo a rapidement initié un programme d'élargissement des indications d'Arixtra®, qui couvrira tous les segments du marché :

- l'intérêt d'un traitement prolongé de 30 jours versus un traitement court de 5 à 9 jours : le résultat de l'étude PENTHIFRA PLUS a établi qu'Arixtra®, administré pendant 28 jours, pouvait réduire d'une manière significative les événements thrombo-emboliques veineux après une chirurgie de fracture de hanche, opération où le risque est le plus élevé. Un dossier de demande d'enregistrement a été déposé fin 2002, à la FDA et à l'Agence Européenne du Médicament. La FDA a accordé une revue prioritaire à ce dossier au motif qu'Arixtra® est le seul à posséder une indication pour la fracture de hanche, et au vu des résultats de l'essai PENTHIFRA PLUS.
- le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse : achevé en 2002, le programme MATISSE (4 400 patients) a démontré qu'Arixtra® est aussi bien toléré et au moins aussi efficace que les thérapies standards actuelles pour le traitement des événements thrombo-emboliques (HBPM) et des embolies pulmonaires (héparine non fractionnée),
- la prévention des thromboses veineuses dans d'autres types de chirurgie comme la chirurgie abdominale (programmes PEGASUS et APOLLO),
- la prévention des thromboses veineuses chez des patients médicaux à haut risque d'accidents thrombo-emboliques veineux et n'ayant pas subi d'intervention chirurgicale (programme ARTEMIS),
- les pathologies coronariennes aiguës (angor instable, angioplastie coronarienne, infarctus du myocarde) : les résultats initiaux d'efficacité ont été confirmés par l'étude de phase IIb PENTUA ; présentés lors des Scientific Sessions de l'American Heart Association en novembre 2001, ils permettent d'envisager un bon rapport bénéfice/risque comparé aux thérapies existantes.

Arixtra® est commercialisé conjointement par Sanofi-Synthélabo et Organon aux Etats-Unis, au Canada et au Mexique, et par Sanofi-Synthélabo seul, en Europe et dans le reste du monde (hors Japon).

Système nerveux central

L'insomnie

L'insomnie est habituellement définie comme la conjugaison d'un sommeil globalement non satisfaisant - difficultés d'endormissement, réveils nocturnes, réveils matinaux précoces, sensation de sommeil non réparateur - et de conséquences diurnes telles que des modifications de l'humeur, des troubles de l'attention, de la vigilance et de la mémoire, et des difficultés de concentration. Selon la définition utilisée et le mode de recueil des données épidémiologiques, 20 à 30 % en moyenne de la population générale rapportent avoir souffert à un moment d'insomnie. Non traitée, l'insomnie peut devenir chronique. De récentes enquêtes épidémiologiques ont montré que les coûts de l'insomnie en termes sociaux (absentéisme, moindre productivité professionnelle) et de santé publique (hospitalisation et usage de médicaments plus fréquents) justifient sa prise en charge précoce. Les enquêtes ont également montré que la reconnaissance du trouble et la nécessité de sa prise en charge étaient notablement sous-évaluées par le patient et le médecin.

Stilnox® / Ambien® / Myslee®

zolpidem

Insomnie

2002 : Myslee n° 2 au Japon

Lancé dans près de 100 pays, Stilnox® / Ambien® / Myslee® est le leader mondial des hypnotiques. Chimiquement et pharmacologiquement différent des benzodiazépines, Stilnox® se distingue par un mode de fixation sélective sur les seuls récepteurs responsables de l'activité hypnotique. De ce fait, Stilnox® génère un sommeil qualitativement proche du sommeil naturel et dénué de certains des effets indésirables propres à l'ensemble de la classe des benzodiazépines.

Stilnox® induit le sommeil rapidement et agit pendant 6 à 8 heures. Bien toléré, Stilnox® permet un réveil avec un risque réduit d'altérations de l'attention, de la vigilance ou de la mémoire au long de la journée.

Le risque d'accoutumance est minimal quand le produit est utilisé aux doses et durée d'utilisation recommandées.

Grâce à un large programme d'études cliniques (8 études - 6 000 patients), Stilnox® est le seul produit

à avoir démontré qu'il était possible de l'utiliser "à la demande", en fonction des besoins de chaque individu. Ce mode d'administration évite la prise systématique d'un hypnotique pour les patients qui ne souffrent pas d'insomnie toutes les nuits. Il s'agit donc d'une option efficace et rassurante pour les intéressés comme pour les médecins.

Enfin, Stilnox® est probablement à ce jour l'hypnotique au monde qui a été le mieux étudié : ses données d'efficacité et de sécurité d'emploi reposent sur 140 études cliniques incluant plus de 80 000 patients issus de tous les continents, et sur une expérience de 15 ans représentant à ce jour plus de 8 milliards de nuits de traitement depuis le lancement.

2 faits principaux ont marqué l'année 2002 :

- Aux Etats-Unis, Sanofi-Synthelabo a repris avec succès l'ensemble des droits sur Ambien® depuis avril. Grâce aux efforts de sa force de vente, la filiale américaine a réussi à faire croître le chiffre d'affaires de + 26,6 % à données comparables, soit 1,2 milliard d'euros à fin 2002.

- Myslee® s'impose au Japon. Commercialisé depuis décembre 2000 en joint-venture avec Fujisawa, le produit est déjà devenu le deuxième produit du marché (18,5 % des parts de marché en chiffre d'affaires) et représente ainsi le 2^{ème} pays du zolpidem en chiffre d'affaires.

L'épilepsie

L'épilepsie est une maladie neurologique chronique fréquente, puisqu'elle affecte environ 1 % de la population mondiale.

Les enfants de moins de 10 ans et les sujets âgés sont les plus touchés. L'épilepsie est caractérisée par la répétition de crises spontanées résultant d'une décharge excessive des neurones cérébraux. Les caractéristiques et le retentissement des crises (traumatisme physique, perte de confiance en soi, voire diminution de l'autonomie), leur origine, l'existence ou non de symptômes associés et la qualité de réponse aux traitements confèrent à cette pathologie un caractère hétérogène.

Sa compréhension s'améliore avec les progrès récents en génétique, en électrophysiologie cérébrale, et aussi grâce aux nouvelles techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle. Il est essentiel que l'accès aux soins soit facilité : diagnostic, traitement et conseil. Avec une prise en charge adéquate, la grande majorité des patients épileptiques peut continuer à vivre une vie normale, productive et accomplie.



Dépakine®

valproate de sodium

Epilepsie

2002 : nouvelle formulation galénique enregistrée

Dépakine® est un anti-épileptique à large spectre prescrit avec succès depuis plus de 30 ans.

De nombreuses études cliniques ainsi que de longues années d'expérience ont largement démontré que Dépakine® est efficace dans tous les types de crises d'épilepsie et de syndromes épileptiques, et qu'il est généralement bien toléré. C'est pourquoi Dépakine® reste un traitement de référence de l'épilepsie au niveau mondial. De plus, à la différence de ce qui peut être constaté avec d'autres anti-épileptiques, Dépakine® n'induit pas d'aggravation paradoxale des crises.

La forme Chrono (formulation à libération prolongée) autorise une prise quotidienne unique dans la plupart des cas, critère favorable à l'amélioration de l'observance du traitement et la prise en charge globale du patient. Dépakine® est disponible sous une large gamme de formulations, ce qui permet son adaptation à tous les types de patients. Une nouvelle forme galénique, facilitant l'utilisation de Dépakine®, notamment chez l'enfant et la personne âgée, déjà enregistrée dans quelques pays européens, sera lancée dans les prochaines années.

Dépakine® est commercialisée dans plus de 100 pays, dont les États-Unis, où elle est licenciée à Abbott.

Chimiothèque : identification de molécules du patrimoine chimique.

Les troubles névrotiques et psychosomatiques

Les patients atteints par cette pathologie présentent des troubles somatiques divers, associés à une souffrance psychique. On estime que l'existence de troubles somatiques est la première raison pour laquelle 30 à 40 % des patients vont consulter un médecin. Les investigations cliniques ne permettent généralement pas de déceler une cause organique. La prise en charge de ces patients est délicate, avec un risque fréquent d'automédication, ainsi que de prescription élevée d'examen complémentaires.

Dogmatil® / Dogmatyl® sulpiride

Troubles névrotiques et psychosomatiques

A faibles doses, Dogmatil® 50 mg est utilisé dans de nombreux pays dans le traitement symptomatique des troubles névrotiques et/ou psychosomatiques. Son mécanisme d'action spécifique sur les récepteurs dopaminergiques centraux et périphériques permet d'améliorer rapidement l'état psychique du patient et de soulager les symptômes fonctionnels chez des patients difficiles à traiter.

A doses plus élevées, Dogmatil® 200/400 mg est également proposé pour le traitement des états psychotiques. Son bon profil de tolérance cardiovasculaire et neurologique le rend particulièrement adapté à la prise en charge des sujets âgés.

Dogmatil® est disponible dans plus de 90 pays, dont le Japon, où il est commercialisé sous le nom de Dogmatyl® par la joint-venture avec Fujisawa.

La schizophrénie

Trouble particulièrement sévère et invalidant, la schizophrénie touche environ 1 % de la population. Elle débute habituellement chez l'adolescent ou l'adulte jeune. Dans la majorité des cas, la maladie suit un cours chronique, nécessitant des traitements de longue durée et souvent un recours à l'hospitalisation.

On distingue essentiellement deux types de symptômes, qui peuvent coexister ou apparaître aux différentes phases de cette maladie évolutive, aiguë ou chronique :

- les symptômes positifs, marqués par le délire et des hallucinations, interviennent le plus souvent lors des phases aiguës,
- les symptômes négatifs, caractérisés par un repli sur soi et une incapacité à agir, se manifestent très précocement ou dans la phase chronique de la maladie et conduisent à la désocialisation progressive du patient.

Solian®

amisulpride

Schizophrénie

2002 : lancement dans 12 pays du monde dont l'Australie, la Belgique, l'Espagne

Cet antipsychotique a un profil pharmacologique atypique. Son originalité repose sur sa capacité à agir sélectivement sur les récepteurs dopaminergiques D3/D2 et sur sa double potentialité pré- et postsynaptique. De plus, son action préférentielle sur le système limbique lui confère une excellente tolérance neurologique.

Solian® agit sur l'ensemble des symptômes de la schizophrénie, positifs et négatifs, quelle que soit la phase de la maladie, aiguë ou chronique.

A la dose de 400 à 800 mg par jour sur les symptômes positifs et sur les symptômes dépressifs associés, et à la dose optimale de 100 mg par jour sur les symptômes négatifs dominants, l'efficacité de Solian® s'accompagne d'une très bonne tolérance.

Solian® est disponible sur les principaux marchés européens et au total dans 51 pays à travers le monde.

Aspégic®

acétylsalicylate de lysine

Fièvre, douleur

Aspégic® est un salicylé dont l'originalité réside dans sa solubilité totale et immédiate. Cette caractéristique lui permet d'avoir à la fois une efficacité très rapide comme antalgique, antipyrétique et anti-inflammatoire.

Aspégic® est commercialisé dans certains pays d'Europe, d'Afrique et du Moyen-Orient.

Médecine interne

L'hypertrophie bénigne de la prostate

L'hypertrophie bénigne de la prostate est la tumeur bénigne la plus fréquente chez l'homme.

La fréquence et la gêne qu'elle occasionne augmentent proportionnellement avec l'âge. Ainsi, les symptômes urinaires qu'elle génère affectent 22 % des hommes de 50-59 ans et jusqu'à 45 % des hommes de 70-80 ans. A l'horizon 2004, le vieillissement de la population portera le nombre des patients atteints de cette pathologie à plus de 55 millions d'hommes. Elle continuera d'augmenter pour atteindre 60 millions en 2009. De plus, les attentes grandissantes de cette population senior en termes de qualité de vie conduiront à un accroissement de 50 % des patients pris en charge d'ici la fin de la décennie.

Le besoin est important car cette pathologie pourrait être encore mieux diagnostiquée et traitée. Une enquête récente (MSAM-7, Multinational Survey of Aging Male) menée dans 7 pays (Etats-Unis, France, Italie, Angleterre, Espagne, Allemagne et Pays-Bas) auprès de 14 000 hommes de plus de 50 ans, a révélé que 20 % seulement des hommes souffrant de symptômes modérés reçoivent un traitement, et 43 % en cas de symptômes sévères. Les troubles urinaires de l'hypertrophie bénigne de la prostate, non corrélés avec le volume de la prostate,

peuvent affecter considérablement la qualité de vie des patients. Ils provoquent entre autres des besoins d'uriner urgents et fréquents dont la survenue, notamment la nuit, représente une gêne importante.

Bien que bénigne dans la majorité des cas, l'hypertrophie bénigne de la prostate non prise en charge peut provoquer à long terme des complications graves comme la rétention aiguë d'urine et nécessiter un geste chirurgical en urgence. Cette complication survient chez 10 % des hommes de 70 ans dans un délai de 5 ans.

La même enquête MSAM-7 a également démontré le lien existant entre les troubles urinaires de l'hypertrophie bénigne de la prostate et les dysfonctionnements sexuels. Quel que soit l'âge ou les autres pathologies dont il souffre, un homme de plus de 50 ans présentant des symptômes urinaires sévères dus à une hypertrophie bénigne de la prostate a quatre fois plus de risques de développer également des troubles sexuels.

Xatral®

alfuzosine

Hypertrophie bénigne de la prostate

2002 : lancements de Xatral® OD

L'alfuzosine a été découverte par la recherche de Sanofi-Synthelabo et commercialisée pour la première fois en France en 1988 sous le nom de Xatral®, administrée à 2,5 mg trois fois par jour. Constamment améliorée depuis lors, sa forme galénique optimale, Xatral® OD (10 mg à une prise par jour) est maintenant enregistrée dans plus de 70 pays et commercialisée dans 14 pays d'Europe ainsi que dans plus de 35 autres pays.

Aux Etats-Unis, la phase finale d'enregistrement de l'alfuzosine a démarré en 2002 et le produit devrait être disponible courant 2003. Ce lancement constitue une forte opportunité de croissance : le marché américain d'environ un milliard d'euros, en croissance de 19 % par an, représente à lui seul 36 % des ventes mondiales de médicaments dans l'hypertrophie bénigne de la prostate.

Xatral® fait partie de la classe des alpha1-bloquants. Il fut le premier de cette classe à être indiqué uniquement et spécifiquement pour traiter les symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate, et le premier capable d'agir sélectivement sur l'appareil urinaire.

Cette urosélectivité fonctionnelle lui permet d'être efficace d'emblée, sans titration de dose, et d'avoir une bonne tolérance, en particulier cardiovasculaire. Actif dès la première prise, il soulage rapidement et durablement les symptômes et améliore significativement la qualité de vie des patients. En plus du soulagement des symptômes, des résultats d'études cliniques importantes achevées en 2002 ont permis de démontrer l'apport original de Xatral® dans la prise en charge de cette pathologie et la prévention de ses complications :

- les résultats de la première phase de l'étude ALFAUR ont notamment permis d'établir que Xatral® multiplie par deux la probabilité d'un retour à une capacité d'uriner normale après un épisode de rétention aiguë d'urine en complément de la pose d'un cathéter. Il s'agit des premiers résultats publiés d'un programme totalement original de développement pour démontrer les capacités de Xatral® à prévenir la principale complication de l'hypertrophie bénigne de la prostate : la rétention aiguë d'urine. Le dépôt de demandes d'enregistrement complémentaires dans cette indication est en cours dans les principaux pays d'Europe.
- les résultats préliminaires d'une autre grande étude internationale, portant sur plus de 800 patients, ont par ailleurs apporté la preuve que Xatral® préservait la fonction sexuelle des patients souffrant d'hypertrophie bénigne de la prostate.

Ampoule d'eau pour préparation injectable.



Oncologie

Le cancer colorectal

Ce cancer, le troisième par sa fréquence dans le monde avec un million de nouveaux cas diagnostiqués et près de 500 000 décès par an, représente un problème de santé majeur. Cette pathologie affecte particulièrement les pays occidentaux. 5 à 10 % des cancers colorectaux ont une origine héréditaire mais ce sont surtout les facteurs comportementaux (alimentation, excès calorique, sédentarité) qui sont avancés dans leur étiologie. Dans les formes localisées, le traitement curatif repose sur la chirurgie. Cependant le risque de récives justifie souvent l'usage d'une chimiothérapie adjuvante. Dans les formes métastatiques, la chimiothérapie a fait la démonstration de son efficacité à stopper ou freiner la progression tumorale et à prolonger la durée de vie des patients.

Eloxatine®

oxaliplatine

Cancer colorectal

2002 : enregistrement aux Etats-Unis

Eloxatine® est un sel de platine de nouvelle génération, le seul à avoir démontré une activité dans le cancer colorectal. Son introduction récente dans le traitement du cancer colorectal métastatique est à l'origine de progrès majeurs avec :

- un allongement de la survie médiane à 20 mois, par son utilisation dès la première ligne de traitement,
- la possibilité d'opérer une proportion significative de patients ayant des métastases hépatiques isolées, grâce à une diminution rapide et importante de leur taille sous l'effet du traitement. Eloxatine® ouvre ainsi à ces patients l'espoir d'une survie notablement prolongée.

L'enregistrement d'Eloxatine® est intervenu en août 2002 aux Etats-Unis après une revue par la Food and Drug Administration particulièrement rapide. Ce résultat a été obtenu sur la base des résultats d'une large étude américaine conduite chez les patients en rechute après un premier traitement.

Un traitement par l'association oxaliplatine + 5-fluorouracile (5 FU) permet de retarder la progression de la maladie et a démontré un bénéfice clinique sur la réduction de la douleur, le gain de poids, ainsi que l'amélioration de l'état général.

La démonstration d'un bénéfice en survie en traitement de 1^{ère} ligne a également été faite grâce à la plus large étude randomisée conduite à ce jour dans le cancer colorectal métastatique. Ces données ont été présentées lors du congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) en mai. Dans cette étude conduite aux Etats-Unis par le National Cancer Institute, l'association oxaliplatine + 5 FU (schéma Folfox) s'est révélée plus efficace et mieux tolérée que l'association irinotecan + 5 FU (schéma IFL). L'allongement de la durée de vie médiane des patients sous oxaliplatine a conduit à l'arrêt anticipé de l'étude et à la proposition de traiter tous les patients inclus dans l'étude par le régime à base d'oxaliplatine. Un dossier d'enregistrement pour le traitement en 1^{ère} ligne sera déposé aux Etats-Unis en 2003. Déjà enregistré dans 60 pays, Eloxatine® joue un rôle majeur dans le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques dans le cancer colorectal métastatique. Par ailleurs, au vu de sa tolérance, Eloxatine® fait l'objet d'un développement dans le traitement adjuvant du cancer colorectal non métastatique, visant la prévention des rechutes chez des patients dont la guérison n'est pas assurée par la chirurgie seule. Son activité dans le cancer colorectal conduit également les spécialistes à explorer l'intérêt d'Eloxatine® dans le traitement d'autres tumeurs, en particulier les tumeurs digestives dont le cancer du pancréas, mais également les cancers de l'ovaire et du sein, ainsi que certains cancers hématologiques.

La lyse tumorale

Alors que la chimiothérapie moderne guérit de plus en plus de leucémies et de lymphomes, plus particulièrement chez les enfants, le besoin de prévenir et de gérer ses effets secondaires est au cœur des préoccupations du corps médical. Ces effets secondaires peuvent être graves,

voire potentiellement fatals. En effet, dans certains cancers, la destruction très rapide de la tumeur par la chimiothérapie conduit à une libération massive d'acide urique qui peut submerger les capacités d'élimination des reins. L'acide urique, peu soluble, peut former des cristaux dans les reins. Le syndrome de lyse tumorale conduit ainsi souvent à une insuffisance rénale aiguë dont le traitement peut nécessiter une dialyse et induire une morbidité importante.

Au minimum, il oblige à retarder l'administration de la chimiothérapie et nuit de ce fait à son efficacité.

Fasturtec® / Elitek®

rasburicase

Lyse tumorale

2002 : commercialisation en Europe et aux Etats-Unis

Fasturtec®/Elitek® est une enzyme recombinante produite par génie génétique. Elle transforme en moins de 4 heures l'acide urique en allantoiné très soluble, facilement éliminée dans l'urine, prévenant ainsi le syndrome de lyse tumorale. Administré avant ou conjointement à la chimiothérapie, Fasturtec®/Elitek® permet aux cliniciens de mener à bien le traitement anticancéreux sans retard ni réduction de dose. Fasturtec®/Elitek® est le premier produit de biotechnologie entièrement découvert et développé par Sanofi-Synthelabo et fabriqué dans son usine de haute technologie à Labège. Enregistré en Europe en février 2001 (forme 1,5 mg), il a été introduit dès mai 2001 dans les premiers pays européens.

En 2002 :

- enregistrement européen de la forme 7,5 mg en avril et commercialisation du produit dans tous les pays,
- enregistrement américain en juillet et mise sur le marché dès le mois suivant.

La présentation des résultats de trois études sur 490 patients adultes, lors du congrès de l'American Society of Hematology en décembre, a apporté une démonstration complémentaire de la fiabilité et de l'efficacité de Fasturtec®/Elitek® chez les adultes aussi bien que chez les enfants. Fasturtec® est également en développement clinique au Japon.

Le “Life Cycle Management” des médicaments

Un médicament passe par plusieurs étapes de croissance pour atteindre son plein potentiel. Le rythme de progression dépend de la volonté d'innover et des moyens qui y sont dédiés.

Le “Life Cycle Management” consiste à explorer de nouvelles propriétés, de nouvelles indications d'un médicament déjà commercialisé. Un “Life Cycle Management” original est susceptible de couvrir des besoins médicaux nouveaux, peu ou non satisfaits.

Il constitue une opportunité d'innovation et de progression au moins aussi importante que le lancement d'une nouvelle molécule.

Les exemples suivants en sont des illustrations majeures.

Plavix®

clopidogrel

Sur la base des grands essais CAPRIE et CURE, Plavix®, est devenu, au niveau mondial, le traitement de référence dans la prévention secondaire chez les patients souffrant d'athérombose, y compris dans le syndrome coronarien aigu. Sanofi-Synthelabo a mis en place un vaste programme d'essais cliniques destinés à parfaire la connaissance du bénéfice thérapeutique de Plavix®, dans différentes populations de patients à risque d'athérombose et de ses complications les plus sévères :

- L'étude CREDO (présentée à l'American Heart Association en novembre 2002) a montré l'importance d'un traitement prolongé (1 an) après pose d'un stent chez le sujet coronarien, principalement au décours d'un épisode aigu.
- L'étude COMMIT, dans l'infarctus du myocarde aigu, a inclus près de 30 000 patients (fin de l'étude prévue en 2004 avec plus de 40 000 patients).
- L'étude MATCH (clopidogrel + acide acétylsalicylique dans les accidents ischémiques transitoires / accident vasculaire cérébral) a terminé son recrutement en avril 2002 (7 600 patients).

- L'étude CHARISMA évaluera sur plus de 15 000 patients “à risque” le bénéfice de clopidogrel pour la prévention des événements vasculaires graves. L'étude a commencé en septembre 2002.
- L'étude ACTIVE, dans la prévention cardiovasculaire chez les patients en fibrillation auriculaire a débuté en avril 2003 (15 000 patients prévus).

Une indication pédiatrique est en développement à la suite d'un “written request” de la FDA, et permettra une extension de brevet de 6 mois aux USA pour l'ensemble des indications de Plavix®.

Enfin, le dossier du clopidogrel, développé en partenariat avec Daiichi, doit être déposé au Japon fin 2003.

Aprovel® irbésartan

Au-delà de son développement dans l'hypertension artérielle, le développement clinique ultérieur d'irbésartan s'est attaché à faire la démonstration de son effet protecteur au niveau des organes-cibles (rein, cœur, vaisseaux, cerveau).

L'originalité de ce plan réside dans la conception et la mise en œuvre d'études innovantes dans des pathologies insuffisamment explorées ou pour lesquelles existe un besoin médical non satisfait.

- Le programme PRIME a fait la preuve de l'effet protecteur rénal aux stades précoces et tardifs de la maladie rénale diabétique.
- L'étude I-PRESERVE explore le bénéfice du traitement chez des patients insuffisants cardiaques à fonction systolique préservée.
- L'étude ACTIVE-i va explorer les effets potentiellement bénéfiques d'irbésartan vis-à-vis des complications de la fibrillation auriculaire mais aussi sur la protection globale du système cardiovasculaire.

Arixtra® fondaparinux sodique

Prévention des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire.

Commercialisé en Europe et aux Etats-Unis

Les thromboses veineuses profondes résultent de trois types de risque : anomalies des facteurs de coagulation, lésions vasculaires et augmentation de la stase veineuse, notamment pendant une immobilisation prolongée. Elles surviennent le plus souvent au niveau des membres inférieurs. Le risque est le plus élevé après une intervention chirurgicale orthopédique majeure : dans 40 à 50 % des cas lors de la pose d'une prothèse de hanche, 70 à 80 % lors de la pose d'une prothèse totale du genou. La complication majeure de la thrombose veineuse profonde est la migration des caillots localisés dans les membres inférieurs jusqu'aux poumons où ils provoquent une embolie pulmonaire, qui peut entraîner le décès brutal du patient.

La thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire sont donc deux manifestations d'une seule et même pathologie, la maladie thrombo-embolique veineuse. La maladie thrombo-embolique veineuse, troisième maladie cardiovasculaire par sa fréquence, après l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral, présente une incidence annuelle dans les pays occidentaux de 2 à 3 pour 1 000 habitants. Chaque année, la maladie thrombo-embolique veineuse touche environ deux millions d'Américains dont au moins 60 000 décéderont d'une embolie pulmonaire. La maladie thrombo-embolique veineuse représente un coût annuel au minimum 2,9 milliards de dollars pour les Etats-Unis seulement.

Molécule originale co-développée par Sanofi-Synthelabo et Organon (Akzo Nobel), Arixtra® (fondaparinux sodique) est le premier agent entièrement synthétique à inhiber sélectivement une enzyme clé dans le processus de la coagulation, le facteur Xa, alors que les autres traitements (héparine de bas poids moléculaire et héparine non fractionnée) sont d'origine animale (obtenus à partir de mucus intestinal de porc) et que leur action s'exerce sur de multiples cibles dans la cascade de réactions que constitue la coagulation. L'origine synthétique d'Arixtra® ainsi que sa sélectivité d'action assurent un haut degré de pureté et de sécurité d'utilisation. A ce double titre, il constitue une réelle avancée technologique et thérapeutique.

Arixtra® dans la prophylaxie de la maladie thrombo-embolique veineuse

Arixtra® a été étudié de façon approfondie dans la prophylaxie de la maladie thrombo-embolique veineuse après chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs. Dans les 4 études de phase III réalisées chez des patients bénéficiant d'une chirurgie réparatrice d'une fracture de hanche ou d'une mise en place d'une prothèse de genou ou de hanche, Arixtra® a montré une réduction globale significative de plus de 55 % ($p < 0,001$) du taux d'événements thrombo-emboliques veineux associée à un profil de tolérance semblable à celui de l'héparine de bas poids moléculaire de référence. Un essai en double aveugle contre placebo mené récemment dans la prévention prolongée chez des patients

ayant une fracture de hanche a révélé qu'Arixtra®, lorsqu'il était administré quatre semaines, permettait une réduction de 96 % de l'incidence des complications thrombo-emboliques ($p < 0,001$) associée à une très bonne tolérance. Ces résultats ont fait l'objet d'une soumission de demande d'extension d'indication en Europe et aux Etats-Unis en décembre 2002.

Arixtra® dans le traitement curatif de la maladie thrombo-embolique veineuse

Actuellement, la prise en charge initiale des patients présentant une thrombose veineuse profonde avérée consiste en l'administration sous-cutanée d'une héparine de bas poids moléculaire dont la dose est ajustée au poids corporel, à raison de deux injections par jour habituellement, pendant environ deux semaines. Chez les patients atteints d'une embolie pulmonaire, le traitement initial reste l'administration intraveineuse d'héparine non fractionnée à dose ajustée pendant la même durée.

Dans l'une ou l'autre de ces pathologies, un antithrombotique puissant d'action rapide doit obligatoirement être administré dans la phase aiguë, suivi d'un traitement par antivitamine K pendant 3 à 6 mois comme prévention secondaire.

Pour des raisons de méthodologie, la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire sont étudiées séparément dans les essais cliniques, certains patients pouvant souffrir des deux pathologies simultanément. Il n'existe aujourd'hui aucun produit disponible pour traiter efficacement et avec une bonne tolérance les deux affections sur la base d'un même schéma posologique.

Le programme d'essais cliniques MATISSE (4 400 malades dans la thrombose veineuse profonde et dans l'embolie pulmonaire) conduit par Sanofi-Synthélabo et Organon a été terminé en 2002. Les résultats des études MATISSE représentent une nouvelle avancée dans la démonstration de l'efficacité et de la tolérance d'Arixtra®. Administré une seule fois par jour à dose fixe (7,5 mg) par voie sous-cutanée, Arixtra® est au moins aussi efficace et bien toléré, et plus facile d'emploi que les traitements habituellement utilisés dans la prise en charge initiale de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire. Un dossier pour ces nouvelles indications sera soumis aux Autorités de Santé en 2003 sur la base des résultats des essais MATISSE.

Arixtra® : autres développements en cours

Le programme de développement clinique d'Arixtra® se poursuit dans la prophylaxie de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie générale (études PÉGASUS et APOLLO) et chez les patients médicaux (étude ARTÉMIS).

Les résultats de ces essais sont attendus en 2003.

Un large programme clinique (plus de 25 000 malades prévus) est en cours de préparation dans le domaine de la thrombose artérielle, dans la prévention des complications cardio-ischémiques chez les patients présentant un syndrome coronaire aigu.

Ces essais cliniques seront initiés en 2003.

zolpidem MR

Troubles du sommeil

Phase III

Bien que de nombreux traitements hypnotiques efficaces, dont le zolpidem de Sanofi-Synthélabo est le chef de file (Ambien®, Stilnox®, Myslee®), soient actuellement disponibles sur le marché, ils ne permettent pas de répondre aux attentes de tous les patients insomniaques. Les problèmes d'endormissement et de qualité du réveil sont traités de façon satisfaisante, mais le souci de fournir au patient sous zolpidem un sommeil encore plus réparateur dans la 2^{ème} partie de la nuit reste d'actualité. Dans cette optique, Sanofi-Synthélabo a développé une formulation à libération progressive du zolpidem dans l'organisme – zolpidem MR – qui diminue la durée et le nombre des réveils pendant la 2^{ème} partie de la nuit sans accroître les effets sédatifs résiduels au réveil, avantage majeur du zolpidem.

Deux études de Phase III sont en cours, chez l'adulte de moins de 65 ans (recrutement terminé) et chez le sujet âgé. Ces deux études évaluent les propriétés hypnotiques du zolpidem MR, en particulier sur le maintien du sommeil. Ce programme de phase III est complété, entre autres, par deux études qui visent à démontrer l'absence d'effets résiduels au réveil.

Le brevet protégeant le profil de dissolution spécifique du zolpidem MR a été obtenu le 4 février 2003 aux Etats-Unis.

L'objectif de Sanofi-Synthelabo est de déposer le dossier d'enregistrement du zolpidem MR au deuxième trimestre 2004, c'est-à-dire dix-huit mois avant que le brevet portant sur les principes actifs du zolpidem ne tombe dans le domaine public aux Etats-Unis.

Xatral® *alfuzosine*

Hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) et rétention aiguë d'urine (RAU)

Commercialisé en Europe et en cours d'enregistrement aux Etats-Unis (HBP)

Hypertrophie bénigne de la prostate

Xatral® est commercialisé dans cette indication en Europe et en cours d'enregistrement aux Etats-Unis.

Le développement clinique dans l'hypertrophie bénigne de la prostate sera initié au Japon en mars 2003.

Rétention aiguë d'urine

La rétention aiguë d'urine est une complication fréquente et sévère de l'hypertrophie bénigne de la prostate, conduisant le plus souvent à un acte chirurgical, dont les complications sont d'autant plus fréquentes qu'il est effectué en urgence. Un programme de développement clinique a été mis en place en Europe et aux Etats Unis pour évaluer l'intérêt thérapeutique de Xatral®, dans la

prévention à long terme d'un premier épisode de rétention aiguë d'urine chez des patients ayant une hypertrophie bénigne de la prostate, et pour le traitement d'un épisode aigu en complément du drainage des urines.

Eloxatine® *oxaliplatine*

Cancer colorectal métastaté

Commercialisé

En 2002, Eloxatine® a été enregistré aux Etats-Unis en seconde ligne pour le traitement des patients atteints de cancer colorectal.

Les résultats d'un essai clinique étudiant l'efficacité de l'oxaliplatine associée au 5-FU, en traitement de première ligne du cancer colorectal ont été présentés à l'ASCO 2002. Cette étude, conduite aux Etats-Unis, a démontré une prolongation de la survie significative ($p < 0,002$) chez les patients traités par l'oxaliplatine associée au 5-FU (schéma Folfox), par comparaison au traitement de référence (irinotécan + 5-FU schéma IFL). Ces résultats seront soumis en 2003 à la FDA pour une demande d'extension d'indication pour Eloxatine®, aux Etats-Unis.

La seringue Arixtra® a reçu le Prix "Sécurité Utilisateur" 2003.



DÉPLOIEMENT INTERNATIONAL

une présence solide

Stimulée par la qualité des médicaments issus de sa recherche, la croissance de Sanofi-Synthélabo se poursuit dans toutes les régions du monde. Le Groupe continue d'accroître sa présence à l'international et de conquérir des parts de marché. Cette performance se traduit par une croissance à deux chiffres de notre chiffre d'affaires consolidé (+ 12,8 %) ⁽¹⁾ et de nos ventes développées (+ 14,5 %) ⁽¹⁾.

Faits marquants en 2002

- + 17,5 % ⁽¹⁾ aux Etats-Unis
- + 11,8 % ⁽¹⁾ en Europe
- + 10,3 % ⁽¹⁾ dans les autres pays

La croissance du chiffre d'affaires consolidé est à deux chiffres dans tous les grands territoires. Toutes les régions progressent plus rapidement que leur marché respectif

Les **Etats-Unis**, premier marché du monde, génèrent **37 %** des ventes développées et **45 %** du résultat opérationnel du Groupe

Sanofi-Synthélabo intensifie ses efforts au Japon, second marché pharmaceutique mondial, afin de donner toute leur efficacité à ses partenariats et de renforcer sa présence directe

(1) Croissance à données comparables (s'entend à périmètre et taux de change constants).

Chiffre d'affaires par zone géographique en 2002

	Chiffre d'affaires consolidé (en millions d'euros)	Variation ⁽¹⁾	Part de marché ⁽²⁾	Principaux lancements en 2002
Europe dont	4 297	+ 11,8 %	3,9 %⁽³⁾	-
France	1 546	+ 8,0 %	7,9 %	Fasturtec [®] , Arixtra [®]
Allemagne	634	+ 7,0 %	2,9 % ⁽⁴⁾	Arixtra [®]
Italie	444	+ 3,6 %	2,9 %	Fasturtec [®] , Plavix [®]
Espagne	358	+ 21,7 %	2,9 %	Solian [®] , Fasturtec [®]
Royaume-Uni	287	+ 7,9 %	2,9 %	Arixtra [®] , Fasturtec [®]
Belgique	163	+ 21,9 %	5,1 %	Fasturtec [®] , Solian [®] , Fraxodi [®]
Hongrie	101	+ 23,7 %	6,4 %	-
Grèce	100	+ 37,8 %	3,9 %	Arixtra [®] , Solian [®]
Turquie	98	+ 41,5 %	2,5 %	Xatral OD [®]
Suisse	92	+ 18,8 %	3,8 %	Arixtra [®] , Fasturtec [®]
Scandinavie	91	+ 24,3 %	1,5 % ⁽⁵⁾	Arixtra [®] (Suède, Finlande, Norvège et Danemark) Solian [®] (Danemark)
Portugal	88	+ 12,6 %	3,7 %	Arixtra [®]
Pologne	82	+ 15,7 %	2,7 %	-
Pays-Bas	69	+ 26,6 %	2,2 % ⁽⁴⁾	Arixtra [®]
République Tchèque	41	+ 15,8 %	3,8 %	Fasturtec [®]
Autriche	35	+ 19,9 %	1,8 %	Arixtra [®]
Etats-Unis	1 689	+ 17,5 %	1,8 %⁽⁶⁾	Arixtra [®] , Eloxatin [®] , Eligard [®] , Elitek [®]
Autres Pays dont	1462	+ 10,3 %		
Asie / Moyen-Orient	423	+ 27,0 %		Solian [®] , Arixtra [®] (Australie) Solian [®] , Xatral [®] OD (Corée du Sud)
Amérique latine	327	+ 3,6 %	1,9 % ⁽⁷⁾	Arixtra [®] (Mexique et Colombie)
Japon	312	- 0,7 %		
Afrique	200	+ 6,5 %		
Europe Centrale et Orientale	116	+ 7,3 %		

(1) Croissance à données comparables (s'entend à périmètre et taux de change constants).

(2) Sources IMS/GERS, Cumul Mobile Annuel décembre 2002.

(3) 18 pays, marché ville (hors Tchèque, Danemark, Suède et Finlande).

(4) Données IMS retraitées ; réallocation des importations parallèles aux laboratoires d'origine.

(5) Finlande exclue.

(6) Déterminé sur la base des ventes consolidées par Sanofi-Synthelabo et celles réalisées au travers des alliances aux Etats-Unis.

(7) Argentine, Brésil, Chili, Colombie, Mexique, Pérou, Venezuela.

Les ventes, parts de marché et croissances en données IMS/GERS, mentionnées dans le texte pages 53 à 63 du présent rapport, correspondent à des données annuelles à fin décembre 2002, à taux de change constant, valorisées au prix "ex-fabricant".

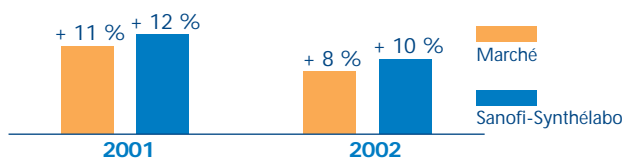
DÉPLOIEMENT INTERNATIONAL

une présence solide

EUROPE

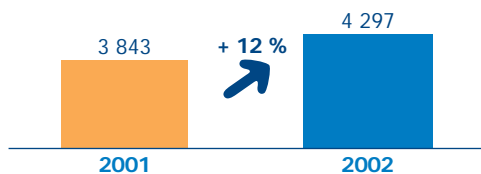
CA consolidé : 4 297 millions d'euros

Croissance des ventes



Source IMS/GERS CMA décembre 2002.

Chiffre d'affaires consolidé en million d'euros



Source Sanofi-Synthelabo, chiffre d'affaires 2001 et croissance à données comparables.

Tous les pays d'Europe sont, avec une vigueur et des moyens divers, engagés dans une politique de maîtrise de leurs dépenses de santé. En 2002, l'environnement réglementaire s'est nettement durci dans deux des principaux marchés. En Italie, les mesures de restriction des dépenses intervenues en septembre 2001 ont produit leur plein effet en 2002 et se sont accompagnées en avril d'une baisse autoritaire des prix de 5 % sur tous les produits. En Allemagne, les pharmaciens d'officine ont été autorisés à substituer des génériques aux médicaments non brevetés et sont encouragés à substituer jusqu'à 5,5 % des ventes par des produits provenant de pays à prix inférieur. Ce qui conduit de fait à constater une baisse de prix.

Tiré par les 15 produits leaders du portefeuille (+ 17 %), le chiffre d'affaires consolidé de Sanofi-Synthelabo progresse néanmoins de 12 % à 4 297 millions d'euros. Le Groupe gagne des parts de marché dans tous les pays sauf en Italie. Un effort soutenu sur les produits brevetés a permis à la plupart des filiales d'atteindre un taux de croissance supérieur à celui de leurs marchés respectifs. La Grande-Bretagne, le Danemark, la Finlande, la Turquie, l'Autriche, la Slovaquie progressent deux fois plus vite que

leurs marchés, la Belgique, la Pologne, la Suisse, la Suède, la Norvège, les Pays-Bas trois fois ou plus.

Les produits récents sont en forte croissance. Les ventes de Plavix® sont en hausse de 50 %⁽¹⁾ sans hausse de prix. Aprovel®/Karvea® (irbésartan) devient n° 2 de sa classe et n° 1 de tous les produits anti-hypertenseurs en France, en termes de part de marché. Les lancements en cours de Fasturtec® et d'Arixtra®, produits de haute technologie, ouvrent de belles perspectives pour les mois à venir mais n'ont pas encore d'impact significatif sur la performance 2002.

(1) Source IMS CMA décembre 2002 : 16 pays d'Europe, hôpital et ville.

France

CA consolidé : 1 546 millions d'euros

Croissance : + 8,0 %

Part de marché : 7,9 %

Lancements en 2002 : Fasturtec®, Arixtra®

Le second semestre de l'année a vu une accélération immédiate et forte de la prescription de génériques par les praticiens ou de leur délivrance en substitution à l'initiative des pharmaciens. Par ailleurs, la loi de financement de la sécurité sociale, votée à l'automne 2002 pour l'exercice 2003, rompt avec le cadre législatif antérieur. Elle programme la mise en place d'un système de prix de référence pour les spécialités lorsqu'un générique est susceptible de les concurrencer, et prévoit le déremboursement progressif des médicaments dont le service médical rendu est insuffisant. Facteurs positifs, des mécanismes facilitant l'accès au marché des produits innovants, et la reconnaissance de l'innovation sont en cours de mise en œuvre. La loi table sur une augmentation prévisionnelle des dépenses d'assurance maladie de 5,3 % en 2003 contre 3 % en 2002. La performance commerciale de la France (source Gers) excède celle du marché tout en recouvrant des évolutions contrastées : - l'activité éthique, qui représente plus de 80 % du chiffre d'affaires, progresse légèrement plus vite que les autres activités de la filiale, notamment sous l'impulsion des produits phares (Plavix®, Aprovel®/Co-Aprovel®, Eloxatine®),

- l'activité générique ville croît à la même vitesse que la performance d'ensemble de la filiale, alors que l'activité générique hospitalière progresse près de deux fois plus vite. Ces performances sont en ligne avec le développement du marché.
- l'activité OTC stagne au sein d'un marché national en régression.

Au sein de l'activité éthique, on remarque :

- une progression extrêmement rapide en cardiovasculaire sous l'impulsion de Plavix® et Aprovel®, contrebalancée par un recul des produits plus anciens soumis à la pression des génériques. Plavix® et Aprovel® sont promus conjointement avec Bristol-Myers Squibb mais l'intégralité du chiffre d'affaires est enregistrée par Sanofi-Synthelabo. Plavix® poursuit sa très rapide progression. Aprovel® se classe depuis l'été au 1^{er} rang de la classe des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (AIIRA) et également premier du marché des anti-hypertenseurs en termes de part de marché,
- une augmentation vigoureuse en oncologie, portée par la croissance d'Eloxatine®. Les premiers résultats du lancement de Fasturtec® sont positifs. En revanche le recul de Maxomat® est décevant,
- une progression limitée dans le système nerveux central malgré l'augmentation significative des ventes de ses produits leaders, Solian®, Stilnox® et Dépakine®/Depakote®, en raison d'un essoufflement du reste de la gamme,
- un ralentissement semblable en médecine interne malgré les performances de Xatral®, et de Inipomp®, en progression remarquable,
- enfin, dans l'attente du relais de croissance que représente Arixtra®, (lancé en décembre 2002), la thrombose est en recul.

Allemagne

CA consolidé : 634 millions d'euros

Croissance : + 7,0 %

Part de marché : 2,9 %

Lancement en 2002 : Arixtra®

Des décisions majeures sont intervenues en Allemagne en 2002 afin de maîtriser les dépenses de santé : recommandation a été faite aux pharmaciens de vendre jusqu'à 5,5 % de produits provenant de l'importation parallèle, et l'autorisation leur a été donnée de substituer des génériques aux médicaments qui ne sont plus brevetés. Cette dernière mesure a affecté des produits importants comme Dépakine® et Cordarone®, ainsi que Stilnox®, dont la protection brevetaire a expiré en 2001 en Allemagne. Dans ce contexte difficile, la filiale présente néanmoins une croissance légèrement supérieure à celle de son marché, importations parallèles incluses. Ce résultat provient du succès des produits stratégiques tels que Plavix®, Eloxatine®, Aprovel® et Uroxatral® qui présentent des croissances très importantes.

Italie

CA consolidé : 444 millions d'euros

Croissance : + 3,6 %

Part de marché : 2,9 %

Lancements en 2002 : Fasturtec®, Plavix®

Le marché italien a été fortement pénalisé par une série de décisions des autorités visant à réduire les dépenses de santé :

- droit de substitution des produits qui ne sont plus brevetés par des génériques. Prise dès septembre 2001, cette mesure a affecté les ventes de Ticlid®, Tildiem®, Deursil® et Sucralfin®,
- baisse générale des prix de 5 % en avril 2002,
- mise en place d'une politique décentralisée donnant aux régions un rôle décisionnaire en matière de remboursement et de distribution,
- déremboursement de Deniban® (Solian®),
- revente par les hôpitaux au public de certains produits achetés par les pharmacies des hôpitaux.

DÉPLOIEMENT INTERNATIONAL

une présence solide

Le remboursement de Plavix®, lancé en 2002, n'a pas encore été obtenu. Les négociations ont repris avec les autorités sur la base de la nouvelle indication de Plavix®, obtenue au niveau européen, dans le syndrome coronarien aigu. Une décision finale est attendue en 2003.

La très bonne performance des médicaments leaders – Aprovel®, Eloxatine®, Fraxiparine®, Xatral®, Stilnox® – permet néanmoins à la filiale de maintenir ses positions.

Systèmes d'information : l'équipe Assistance et Supports utilisateurs.



Espagne

CA consolidé : 358 millions d'euros

Croissance : + 21,7 %

Part de marché : 2,9 %

Lancements en 2002 : Solian®, Fasturtec®

Du fait des exportations parallèles, la croissance du chiffre d'affaires consolidé ne reflète pas avec exactitude la performance accomplie au niveau national. Les ventes domestiques progressent de 12 % (source IMS), dans un marché intérieur qui croît de 10%. Plavix®, Aprovel® et Eloxatine® réalisent d'excellentes performances. En revanche, la perte de protection brevetaire de Stilnox® nuit à la performance de ce produit.

Solian®, lancé en mai 2002, et Arixtra® lancé en février 2003, ont obtenu l'un et l'autre un statut de produit remboursé. Sept mois après son début de commercialisation, Solian® atteint 5 % de part de marché.

Royaume-Uni

CA consolidé : 287 millions d'euros

Croissance : + 7,9 %

Part de marché : 2,9 %

Lancements en 2002 : Arixtra®, Fasturtec®

Le développement spectaculaire des importations parallèles au Royaume-Uni oblige à distinguer la croissance du chiffre d'affaires de la filiale et l'évolution des ventes totales des produits Sanofi-Synthélabo dans le pays.

A titre d'exemple, la partie estimée des ventes d'Aprovel® provenant en 2002 d'importations parallèles s'élève à 85 %, et à plus de 60 % pour celles de Plavix®.

Sur la base des données IMS, les ventes en Grande-Bretagne continuent de croître nettement plus vite que le marché : 22 % contre 10 %. Elles sont tirées par les produits majeurs, Plavix®, Aprovel®, Eloxatine® et Xatral®. A noter les appréciations très favorables délivrées par le NICE (National Institute & Clinical Evaluation) pour Eloxatine® et Solian®. Cette recommandation officielle de l'une des autorités nationales de tutelle devrait soutenir les prescriptions en 2003.

Belgique

CA consolidé : 163 millions d'euros

Croissance : + 21,9 %

Part de marché : 5,1 %

Lancement en 2002 : Fasturtec®, Solian®, Fraxodi®

Après la mise en place d'un système de prix de référence en juin 2001, les autorités ont de nouveau pénalisé les produits qui ne sont plus brevetés en diminuant leur taux de remboursement. Tildiem® 60 mg (la forme non retard), Ticlid®, Dogmatil®, Cordarone® font partie des produits concernés. La filiale belge réalise néanmoins une excellente performance, stimulée par le succès de Plavix® et d'Aprovel®. Aprovel® se classe au premier rang des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (AIIRA) avec 26 % de part de marché. En revanche, les ventes de Stilnox® sont freinées par l'apparition de génériques. Les lancements récents constituent un autre facteur de croissance. Fraxodi® soutient efficacement les ventes de Fraxiparine®. Eloxatine® prend un très bon départ (pour sa première année de remboursement) et Solian® atteint déjà une part de marché de 7 % (quatrième trimestre).

Hongrie

CA consolidé : 101 millions d'euros

Croissance : + 23,7 %

Part de marché : 6,4 %

Le changement de gouvernement a reporté à 2003 la deuxième tranche d'augmentation des prix pour les produits à fort volume et bas prix, initialement prévue mi-2002.

L'ensemble du portefeuille génère une croissance des ventes légèrement supérieure au marché. Le fait marquant de l'année est l'acquisition du nouveau site industriel de Verès, d'une capacité de 40 millions d'unités. Il porte les capacités industrielles du Groupe en Hongrie à 100 millions d'unités. Ceci va permettre la production d'irbésartan, de Fraxiparine® et de premiers lots d'Arixtra®.

Une équipe du programme Impact Malaria.



Grèce

CA consolidé : 100 millions d'euros

Croissance : + 37,8 %

Part de marché : 3,9 %

Lancements en 2002 : Arixtra®, Solian®

En Grèce, l'introduction de nouvelles molécules reste difficile. Soucieuses de freiner les dépenses de santé, les autorités continuent d'aligner les prix des médicaments sur le plus bas tarif constaté au sein de l'Union Européenne et les délais sont particulièrement longs pour obtenir l'inscription des nouvelles molécules sur la liste des produits remboursables.

La filiale surmonte ces handicaps grâce aux avantages thérapeutiques des produits lancés ces trois dernières années et à un marketing ciblé. Les ventes progressent plus vite que celles du marché.

Aprovel® est devenu leader dans sa catégorie, et n° 2 sur le marché des anti-hypertenseurs en termes de part de marché. Les ventes de Plavix® ont doublé. Avant même d'être remboursable, Eloxatine® est déjà utilisé par la moitié des patients souffrant d'un cancer colorectal. Fasturtec® obtient dès son année de lancement un taux de pénétration élevé dans les centres anti-cancer pédiatriques. Stilnox® détient 60 % de part de marché, et Xatral® 19 %.

Turquie

CA consolidé : 98 millions d'euros

Croissance : + 41,5 %

Part de marché : 2,5 %

Lancement en 2002 : Xatral® OD

Le marché turc a été perturbé en 2002 par une inflation de 30 % des prix de détail et des retards de paiement importants de la Sécurité sociale.

Malgré ces difficultés, la filiale est en pleine croissance cette année et croît plus de deux fois plus vite que son marché. Elle doit ce résultat principalement à Plavix®, Aprovel® et Fraxiparine®.

Suisse

CA consolidé : 92 millions d'euros

Croissance : + 18,8 %

Part de marché : 3,8 %

Lancements en 2002 : Arixtra®, Fasturtec®

Une nouvelle loi a considérablement modifié les conditions de distribution des médicaments en 2002, aussi bien en milieu hospitalier qu'en médecine de ville. Les produits à haute valeur ajoutée comme Arixtra® devraient bénéficier du nouveau système. En revanche, les pharmaciens d'officine sont désormais autorisés à substituer des génériques aux produits de marques.

Le succès d'Aprovel®, n° 1 sur le marché des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (AIIRA) en termes de part de marché, et celui de Plavix® ont largement nourri les résultats de la filiale helvétique. Eloxatine® et Stilnox®, leaders en termes de part de marché sur leurs marchés respectifs, ainsi que Xatral Uno®, y ont également contribué.

Pour la deuxième année consécutive, la filiale réalise la plus forte croissance des dix premières entreprises pharmaceutiques, soit une croissance 3,5 fois supérieure au marché.

Scandinavie

CA consolidé : 91 millions d'euros

Croissance : + 24,3 %

Part de marché : 1,5 % (Finlande exclue)

Lancements en 2002 : Arixtra® en Suède,
en Finlande, en Norvège
et au Danemark,
Solian® au Danemark

L'année 2002 a été bonne dans tous les pays scandinaves, avec une progression rapide des ventes, de deux à trois fois supérieure à la croissance des marchés.

- en Suède, un nouveau dispositif mis en place en octobre 2002 instaure une séparation entre la politique de prix et le processus de remboursement. Ce dispositif rend également obligatoire la substitution de produits génériques. La performance de la filiale est tirée par les grands médicaments, Plavix®, Aprovel®, Xatral® et Stilnox®, malgré leurs parts de marché déjà élevées.

- en Finlande, la tendance est à l'utilisation accrue de médicaments récents. Xatral® en une prise par jour, lancé en 2001, en a bénéficié : les ventes ont doublé en un an. Celles de Plavix® restent modestes, en attendant l'obtention de son remboursement dans ses nouvelles indications.
- en Norvège, où l'usage de médicaments nouveaux continue de s'intensifier, les ventes font un bond grâce à Aprovel®, n° 2 sur son marché, Plavix® (malgré un remboursement limité) et Eloxatine®.
- au Danemark, la filiale confirme son redressement. Aprovel®, Plavix®, Xatral® et Stilnox® présentent des taux de croissance significatifs.

Portugal

CA consolidé : 88 millions d'euros

Croissance : + 12,6 %

Part de marché : 3,7 %

Lancement en 2002 : Arixtra®

En février 2002, le prix d'Aprovel® a été diminué de 7 %. Le Portugal s'apprête à adopter un système de prix de référence à partir de 2003.

L'année 2002 a été malgré tout satisfaisante, avec une croissance de trois points supérieure au marché (IMS). Les ventes d'Aprovel®, d'Eloxatine® et de Xatral® progressent à un rythme soutenu. Avec près de 23 % du marché des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (AIIRA), Aprovel® se classe au 2^{ème} rang dans sa catégorie et au 3^{ème} rang parmi l'ensemble des traitements contre l'hypertension.

L'obtention au niveau européen de l'indication de Plavix® dans le syndrome coronarien aigu a permis de reprendre la négociation en vue de son remboursement, avec l'espoir d'aboutir en 2003.

Pologne

CA consolidé : 82 millions d'euros

Croissance : + 15,7 %

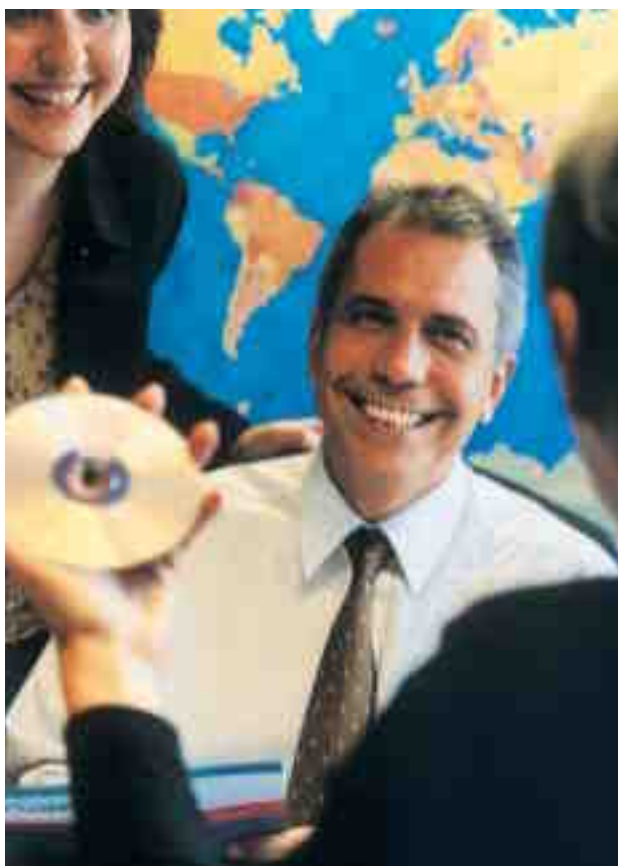
Part de marché : 2,7 %

Dans la perspective de son adhésion à l'Union Européenne, la Pologne a mis en place en octobre 2002 une nouvelle loi relative à l'enregistrement, aux prix, au remboursement et à la promotion des médicaments.

Cependant, le remboursement des médicaments innovants, bloqué depuis 1998, n'est toujours pas inclus dans cette nouvelle réglementation.

Encore privée, de ce fait, des molécules les plus récentes, la filiale consacre ses efforts aux autres produits du portefeuille. Fraxiparine®, soutenu par le lancement de Fraxodi®, Dépakine®, Xatral® et Stilnox® progressent fortement.

Direction Amérique latine : l'équipe médico-marketing.



Pays-Bas

CA consolidé : 69 millions d'euros

Croissance : + 26,6 %

Part de marché : 2,2 %

Lancement en 2002 : Arixtra®

Aprovel® reste leader du portefeuille et détient une part de marché de 20,5 % en décembre. Partiellement remboursable depuis 2001, Plavix® est en forte accélération. Eloxatine® triple ses ventes et Xatral® OD est un succès.

République Tchèque

CA consolidé : 41 millions d'euros

Croissance : + 15,8 %

Part de marché : 3,8 %

Lancement en 2002 : Fasturtec®

La République Tchèque doit faire face à un environnement concurrentiel difficile, en raison de la pression sur les niveaux de remboursement de Solian® et Deniban®, qui ne prendront effet qu'en 2003.

Malgré cela, la filiale parvient à maintenir un taux de croissance légèrement supérieur à son marché.

Fraxiparine®, Eloxatine®, Dépakine® et Stilnox® progressent fortement.

Autriche

CA consolidé : 35 millions d'euros

Croissance : + 19,9 %

Part de marché : 1,8 %

Lancement en 2002 : Arixtra®

Depuis le 1^{er} octobre 2002, le remboursement des médicaments est déterminé à partir de critères pharmacologiques, médicaux et économiques.

Les laboratoires peuvent faire appel des décisions, si besoin est, auprès d'une commission spéciale indépendante.

Plavix®, Eloxatine® et Fraxiparine® tirent la croissance des ventes de la filiale deux fois au-dessus de celles du marché.

DÉPLOIEMENT INTERNATIONAL

une présence solide

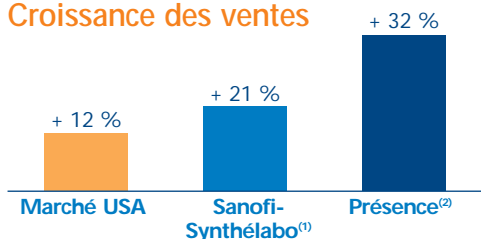
ETATS-UNIS

CA consolidé : 1 689 millions d'euros

CA développée : 3 505 millions d'euros

Lancements en 2002 : Arixtra®, Eloxatin®, Eligard®, Elitek®

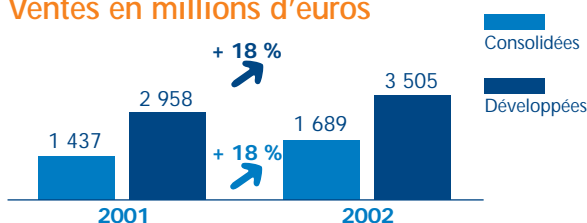
Croissance des ventes



(1) Ventes réalisées directement par le Groupe aux Etats-Unis (Source IMS, CMA, décembre 2002)

(2) Ventes réalisées directement par le Groupe et au travers des alliances aux Etats-Unis (Source IMS, CMA, décembre 2002).

Ventes en millions d'euros



Source Sanofi-Synthelabo, ventes 2001 et variations à données comparables.

En dépit d'un ralentissement de la croissance par rapport à 2001, la taille du marché des Etats-Unis a continué à croître en 2002 (+ 12 %). Sanofi-Synthelabo a continué à surperformer le marché avec une croissance de la présence de 32 % (IMS – novembre 2001 rapporté à quatre semaines de ventes).

Les répercussions budgétaires du ralentissement de l'économie américaine ont entraîné en 2002 un important débat sur les dépenses de santé aux Etats-Unis. Les différents Etats, qui sont partiellement responsables du pilotage des programmes Medicaid et Medicare, ont tous renforcé leur pression sur les prix des médicaments (demande de remises, d'accroissement de la part du co-paiement et création d'un statut de "médicament préférentiel"). Dans le même temps, des organismes d'assurance privés continuent de faire pression sur les prix.

En 2002, la nature de certaines activités promotionnelles a été encadrée par les recommandations PhRMA (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America).

Les produits du Groupe sont commercialisés à travers plusieurs filières :

- par une filiale, Sanofi-Synthelabo Inc,
- grâce à une alliance avec Bristol-Myers Squibb pour Plavix® et Avapro® (ces ventes ne sont pas consolidées par Sanofi-Synthelabo),
- à travers une alliance 50/50 avec Organon pour Arixtra®,
- et selon des accords de licence, entre autres pour Cordarone®, Dépakine® et Ticlid®.

Le chiffre d'affaires consolidé et les ventes développées affichent en 2002 une progression de 18 %. Cette performance est d'autant plus satisfaisante qu'elle a été obtenue malgré la décision de notre partenaire Bristol-Myers Squibb de réduire les ratios de stocks de Plavix® et Avapro® chez les grossistes, et l'arrivée de génériques due à l'expiration du brevet de Primacor®. Elle traduit aussi les premiers effets de la reprise à 100 % des droits sur Ambien® en avril 2002 et l'effort marketing qui a suivi. Les ventes développées d'Ambien® progressent de 27 % à 1 208 millions d'euros. Au total, les Etats-Unis représentent aujourd'hui près du quart du chiffre d'affaires consolidé mondial du Groupe, et plus du tiers de ses ventes développées.

Les produits phares sont bien sûr des moteurs de croissance essentiels. Malgré l'opération de déstockage précitée, les ventes développées de Plavix® sont en hausse de 23 % à 1 565 millions d'euros, et celles d'Avapro® se maintiennent au même niveau que l'an dernier à 373 millions d'euros avec des croissances de prescriptions de respectivement 33 % et 13 %*. Plavix® a bénéficié de son extension d'indication dans le syndrome coronarien aigu (étude CURE), et Avapro® a bénéficié de l'approbation de la NDA (New Drug Application) pour la protection rénale des patients hypertendus souffrant de diabète (étude PRIME). Par ailleurs, l'attaque du brevet de Plavix® par deux laboratoires de génériques fait l'objet d'une réplique vigoureuse menée de concert par Sanofi-Synthelabo et Bristol-Myers Squibb.

* IMS NPA plus, CMA, décembre 2002.

Arixtra® a été lancé en février au travers d'une alliance à 50/50 avec Organon. En dépit d'un contexte extrêmement complexe et d'un environnement difficile, un nombre significatif de formulaires hospitaliers a été obtenu.

L'année 2002 s'est achevée sur une note très positive, avec des ventes de 116 millions d'euros obtenues par Eloxatin® quatre mois seulement après son lancement pour le traitement en seconde ligne du cancer colorectal. En outre, Sanofi-Synthélabo a obtenu l'approbation de deux présentations de Eligard® pour le traitement du cancer avancé de la prostate (licence du laboratoire Atrix) et l'approbation de Elitek® pour le traitement de l'hyperuricémie associée à la chimiothérapie en pédiatrie. Ces deux produits ont été lancés en 2002.

AUTRES PAYS

CA consolidé : 1 462 millions d'euros

Asie / Moyen-Orient

CA consolidé : 423 millions d'euros

Croissance : + 27,0 %

Lancements en 2002 : Solian® et Arixtra® en Australie, Solian® et Xatral® en Corée du Sud,

Appuyée sur Plavix®, Aprovel®, Stilnox®, Eloxatine® et Xatral®, la croissance des ventes dans la région Asie-Pacifique se poursuit à une cadence rapide, nettement supérieure à celle des divers marchés, en particulier en Australie et en Corée du Sud. Ce résultat est d'autant plus appréciable qu'il se situe dans un contexte de contention des dépenses de santé, notamment à Hong Kong. Sanofi-Synthélabo accentue sa présence dans la région. Une filiale a été créée en Indonésie en partenariat avec Combiphar et le Groupe a repris à 100 % sa filiale en Inde.

- **En Australie**, le chiffre d'affaires a atteint 97 millions d'euros (+ 29 %). La filiale affiche la plus forte croissance du marché.

- **A Taiwan**, les ventes atteignent 44 millions d'euros. La croissance de Plavix® et Aprovel®, désormais listés dans la quasi-totalité des centres médicaux, est très forte. Celle de Stilnox® et d'Eloxatine® est freinée par la concurrence de génériques. Les équipes marketing et médicales ont été renforcées.

- **En Corée du Sud**, marché stratégique, les ventes augmentent de 61,9 % à 72 millions d'euros malgré la politique de restriction des dépenses de santé. La part de marché de la filiale a plus que doublé. Le Groupe étudie les opportunités de croissance externe.

- **Aux Philippines**, le chiffre d'affaires s'élève à 41 millions d'euros (+ 18 %). Lactacyd, produit OTC, reste le premier produit de la filiale.

- **En Chine**, la politique de restriction des dépenses de santé se poursuit, renforcée par une baisse de prix des génériques. Avec 39 millions d'euros de ventes (+ 18 %), le Groupe est désormais établi dans ce pays.

- **Au Moyen-Orient**, l'activité progresse fortement, principalement en Arabie Saoudite. Les ventes totales atteignent 65 millions d'euros (+ 31 %). Un bureau scientifique a été créé en Egypte afin d'étoffer la présence du Groupe sur ce marché important.

Amérique latine

CA consolidé : 327 millions d'euros

Croissance : + 3,6 %

Lancements en 2002 : Arixtra® au Mexique, en Colombie

Cette région du monde a connu en 2002 une série de crises majeures qui ont touché successivement l'Argentine, le Brésil et le Venezuela. Toutes les monnaies se sont dégradées face à l'euro. Tirant les conséquences de cette conjoncture défavorable et soucieux de protéger sa rentabilité, le Groupe a choisi de réduire ses stocks de produits chez les grossistes au Mexique et au Brésil. Sur la région, la croissance des ventes (IMS) s'élève à 16 % et demeure trois points supérieure à celle du marché (+ 13 %).

DÉPLOIEMENT INTERNATIONAL

une présence solide

Les quatre pays suivants représentent plus de 80 % du total de la région.

- **Au Mexique**, après un très fort développement en 2001, les ventes de la filiale sont stables (111 millions d'euros) en raison de la réduction des stocks, et ne reflètent pas la hausse de la consommation de nos produits sur le marché (+ 17 % - IMS). Arixtra® a été lancé au 2^{ème} semestre, en partenariat avec Organon.
- **Au Brésil**, les ventes de la filiale sont stables, pour la même raison, à 88 millions d'euros alors même que les produits progressent de + 11 % (IMS), une performance en ligne avec celle du marché.
- **En Colombie**, la filiale renforce sa présence dans un marché en croissance. Les ventes s'élèvent à 44 millions d'euros (+ 11 %) et l'année a vu le lancement d'Arixtra®.
- **Au Venezuela**, la très forte progression des ventes à 22 millions d'euros permet des gains de part de marché.

Japon

CA consolidé : 312 millions d'euros

Croissance : - 0,7 %

Dans un environnement difficile et dans un marché atone, la filiale présente une croissance de 9 % hors licence Ticlid® (Panaldine®) concédée à Daiichi.

Cette performance est atteinte grâce à la multiplication des initiatives qui portent déjà leurs fruits. Lancé fin 2000, les ventes de l'hypnotique Myslee® (zolpidem), commercialisé en partenariat avec Fujisawa, atteignent 62 millions d'euros de ventes en 2002 (IMS) et détient 18,5 % de part de marché à la fin de l'année. Ce produit est déjà devenu n° 2 dans sa catégorie, Myslee® devrait prendre le leadership en 2003 ou début 2004.

Dans le même temps, Sanofi-Synthélabo poursuit activement sa stratégie de développement au Japon, deuxième marché pharmaceutique du monde. Cette volonté se concrétise à travers plusieurs axes d'action : le Groupe soutient fortement les joint-ventures existantes et optimise leur gestion, tout en préparant son implantation directe et en continuant d'évaluer attentivement les opportunités éventuelles de croissance externe.

Les demandes d'enregistrement se succèdent : le dépôt du dossier d'irbésartan au 4^{ème} trimestre 2002 va être suivi de ceux du clopidogrel en 2003 et du fondaparinux sodique début 2004. Afin d'accroître la notoriété du Groupe et d'attirer l'attention des prescripteurs sur ses molécules, le développement des essais cliniques sur place s'intensifie : le recrutement des patients est achevé pour l'étude de phase III du clopidogrel dans les accidents vasculaires cérébraux ; celui des patients pour les deux études de phase IIb du fondaparinux sodique se déroule suivant le calendrier prévu ; les essais de phase I du rasburicase sont achevés, et les essais de phase II du rimonabant et de la dronédarone ont démarré.

Le service Clients du Département OTC.



Afrique

CA consolidé : 200 millions d'euros

Croissance : + 6,5 %

La croissance recouvre des évolutions contrastées selon les pays.

- **En Algérie**, le chiffre d'affaires consolidé atteint 52 millions d'euros en croissance de 14 %.
- **Au Maroc**, le chiffre d'affaires global s'élève à 80 millions d'euros, en légère croissance de 2 %.
- **En Tunisie**, l'activité évolue sensiblement en phase avec le marché pour atteindre un chiffre d'affaires de 15 millions d'euros.
- **En Afrique du Sud**, la dynamique reste forte avec des ventes en hausse de 20 %, toujours tirées par la très bonne performance de Stilnox®, Plavix® et Dépakine®. Compte tenu de l'impact négatif de la dévaluation du rand, les ventes nettes sont en léger retrait à 20 millions d'euros.
- **Dans le reste de l'Afrique**, l'activité est freinée par l'instabilité politique et les perturbations économiques qui affectent plusieurs pays de la zone. Les ventes s'élèvent à 33 millions d'euros, en très légère croissance, grâce notamment à l'ouverture de nouveaux marchés en l'Afrique de l'Est.

Europe centrale et orientale

CA consolidé : 116 millions d'euros

Croissance : + 7,3 %

Contrairement aux autres pays de l'Est, les ventes en **Russie** stagnent. Le marché russe a en effet été perturbé par la mise en place d'une TVA sur les produits pharmaceutiques et l'introduction d'un nouveau système de certification. Malgré une croissance soutenue des produits phares, le développement global de l'activité est freiné par la stabilisation des ventes de No-Spa®, qui reste le 1er produit de la filiale et du marché russe.

La situation globale en **Roumanie** demeure précaire en raison du montant de la dette et des retards chroniques de paiement de la part des organismes de protection sociale à l'égard des hôpitaux qui se répercutent sur la distribution. La filiale a connu une forte croissance, notamment grâce à Plavix®, recommandé dans le cadre d'un programme national de lutte contre les accidents vasculaires cérébraux. Dans les **Pays Baltes**, la croissance ralentit en raison des difficultés économiques qui ont affecté les systèmes de protection sociale. En **Lituanie**, le développement des ventes de Plavix® a souffert de la mise en place de quotas de prescription affectant le corps médical. En **Lettonie**, la faillite du Fonds d'Assurance Maladie a fortement touché l'ensemble du système de distribution dans la première moitié de l'année.

Comment Sanofi-Synthélabo travaille dans le monde

L'industrie pharmaceutique obéit à des contraintes et des règles nationales et internationales très strictes. Elles ont une influence directe sur son développement et sa stratégie.

L'objectif majeur de la stratégie de Sanofi-Synthélabo, comme de ses homologues, est de lancer des produits innovants sur les marchés mondiaux aussi vite que possible, dans le cadre des règles imposées par le processus d'obtention des autorisations administratives.

Une industrie très contrôlée

Parce qu'elle touche directement à la santé et à la vie humaine, l'industrie pharmaceutique est très contrôlée à chaque stade de ses opérations, au niveau national et supranational. De nombreux textes encadrent la réalisation des essais précliniques et cliniques, fixent les modes d'évaluation de la tolérance et de l'efficacité préalables à l'approbation d'une molécule et déterminent les normes de fabrication, de conditionnement, d'étiquetage et de commercialisation des médicaments. Ces contraintes réglementaires sont déterminantes pour apprécier si un principe actif peut à terme devenir un médicament, ainsi que le temps et les investissements nécessaires à un tel développement.

Chaque autorité compétente peut imposer ses propres conditions, refuser d'accorder une autorisation ou exiger des études complémentaires, même si le produit concerné a été enregistré dans un autre pays.

Le temps requis pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament varie d'un pays à l'autre et peut être long. Dans de nombreux cas (notamment au Japon et dans plusieurs Etats membres de l'Union Européenne), la négociation des prix de vente ou des taux de remboursement auprès des administrations compétentes peut allonger la procédure de manière significative.

Les Etats-Unis et l'Union Européenne ont entrepris avec le Japon des efforts intenses pour harmoniser le document d'enregistrement qui leur est soumis, intitulé le Common Technical Document (CTD). Au sein de l'Union Européenne, les demandes effectuées auprès de l'Agence Européenne d'Evaluation des Médicaments selon la Procédure Centralisée permettent d'obtenir une autorisation valable dans tous les Etats membres de l'Union Européenne – cette procédure est obligatoire pour tous les produits d'origine biotechnologique et optionnelle pour les autres principes actifs. Une autre procédure, dite Procédure de Reconnaissance Mutuelle, permet, à partir d'une autorisation accordée par un premier Etat membre, de solliciter l'approbation dans d'autres pays européens. Les demandes d'autorisation au niveau national sont réservées aux produits destinés à être commercialisés dans le seul pays concerné, ou pour des extensions à des licences de produits nationaux existants.

Aux Etats Unis, la demande d'enregistrement d'un nouveau médicament (New Drug Application, NDA) est soumise à la U.S. Food and Drug Administration (FDA).

D'une manière générale, ces dossiers de demandes d'autorisation de mise sur le marché s'appuient sur des études démontrant la qualité, la tolérance et l'efficacité du médicament. Toute extension d'indication fait, aux Etats-Unis comme en Europe, l'objet du dépôt d'un nouveau dossier. L'autorisation de mise sur le marché une fois obtenue, le propriétaire du médicament doit signaler les cas d'effets indésirables sérieux et remettre des rapports périodiques. Pour certains médicaments, les autorités réglementaires peuvent exiger des études complémentaires post-approbation pour en évaluer les effets à long terme ou dans certaines conditions d'utilisation particulières. Les sites de fabrication doivent être approuvés et sont inspectés périodiquement par les instances compétentes. En outre, les unités de production situées hors des Etats-Unis qui exportent des produits vers les Etats-Unis doivent être agréées par la FDA et font l'objet d'inspections périodiques. Dans la plupart des pays, pour que

les fabricants des produits pharmaceutiques soient agréés, ils doivent respecter les codes de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

Commercialisation directe et partenariats : une stratégie adaptée au pays concerné

Sanofi-Synthélabo commercialise et assure la promotion de ses produits principalement par l'intermédiaire de ses propres filiales et de ses bureaux de représentation. La stratégie marketing globale est adaptée par les diverses filiales du Groupe aux besoins de leur marché local. La force de vente mondiale du Groupe représente aujourd'hui plus de 10 000 personnes dont 4 900 en Europe, et plus de 2 000 aux Etats-Unis où l'effectif a doublé en deux ans.

Certains produits de Sanofi-Synthélabo sont commercialisés par l'intermédiaire de partenariats. Sanofi-Synthélabo a conclu deux alliances majeures pour le développement et la commercialisation de trois de ses produits.

- L'une avec Bristol-Myers Squibb (BMS) pour Aprovel® et Plavix®.
- L'autre avec Organon, filiale d'Akzo Nobel, pour la commercialisation d'Arixtra®.

La teneur des accords (co-marketing, commercialisation exclusive ou co-promotion) varie selon le territoire concerné. Les alliances sont détaillées dans la note C.1 des états financiers consolidés présentés pages 36-37 du rapport financier 2002.

En sens inverse, Sanofi-Synthélabo a accru sa présence directe aux Etats-Unis en faisant l'acquisition en avril 2002 de la participation de son partenaire Pharmacia dans la joint-venture Lorex, qui commercialisait Stilnox® (sous le nom Ambien®) sur le territoire américain.

Au Japon, Sanofi-Synthélabo commercialise ses produits principalement par l'intermédiaire d'alliances ou d'accords de licence avec d'autres sociétés. Les alliances et les accords de licences les plus importants au Japon ont été conclus avec Fujisawa pour Myslee®, Dogmatil®

et Primperan® ; Daiichi pour Ticlid® ; Taisho pour Cordarone® ; Mitsubishi pour Kerlone® et Yamanouchi pour Corotrope®.

D'autres accords confortent l'implantation de Sanofi-Synthélabo notamment par l'intermédiaire d'alliances dans certains pays tels que la Slovénie, la Chine et le Vietnam.

Un enjeu primordial : la propriété industrielle

La protection des brevets et des marques revêt une importance essentielle. La politique de Sanofi-Synthélabo est de les protéger dans le monde entier.

La durée de vie des brevets est de vingt ans à compter de la date de dépôt de la demande ; cette protection peut être étendue dans certains pays. Le degré de protection varie en fonction de la législation existante dans chaque pays. Dans certains pays, dont l'Europe, les Etats-Unis et le Japon, de nombreux produits de Sanofi-Synthélabo peuvent également bénéficier d'une période d'exclusivité de commercialisation de cinq à dix ans. Cette période d'exclusivité peut mettre le produit concerné à l'abri de la concurrence des génériques même s'il n'a plus de protection brevetaire. Dans tous les cas, Sanofi-Synthélabo reste vigilante sur l'activité de ses concurrents et attaque systématiquement les contrefaçons de brevets et de marques.

Sanofi-Synthélabo a ainsi plus de 9 000 brevets et demandes de brevets à travers le monde, et a obtenu les licences d'environ 30 brevets. Ces brevets couvrent les principes actifs, les formulations pharmaceutiques, les procédés de fabrication des produits, les intermédiaires de synthèse utilisés dans la fabrication, ou les indications thérapeutiques.

L'expiration du brevet d'un produit peut entraîner une concurrence significative des produits génériques, assortie d'une diminution massive des ventes.

Si certains produits comme Cordarone® et Dogmatil® ne bénéficient plus de protection brevetaire, d'autres comme Tildiem® et Dépakine® sont toujours protégés à travers leur formulation. Corotrope® a vu ses principaux brevets expirer

aux Etats-Unis en mai 2002 (il était vendu sous la marque Primacor®). Plavix® est protégé aux Etats-Unis par cinq brevets listés dans l'Orange Book, expirant respectivement en 2003, 2011, 2014 et 2019 ; en Europe, les brevets expirent en 2003, 2013 et 2019. Aprovel® est protégé aux Etats-Unis jusqu'en 2011 et en Europe jusqu'en 2012.

L'expiration des principaux brevets pour Stilnox® s'échelonne entre 2002 et 2006 (2006 pour les Etats-Unis et le Japon).

Arixtra® bénéficie d'une exclusivité de commercialisation aux Etats-Unis jusqu'en 2006 et en Europe jusqu'en 2012.

Aux Etats-Unis ainsi qu'au Canada, des fabricants de génériques ont déposé, auprès des autorités réglementaires compétentes, des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un générique de Plavix®, contestant la validité de certains des brevets de Sanofi-Synthelabo relatifs au clopidogrel. Sanofi-Synthelabo estime que ses brevets sont valables et entend les défendre vigoureusement.

Malgré le fait que la situation soit en voie d'amélioration grâce à des accords internationaux, la problématique de la non-reconnaissance des droits de propriété industrielle reste posée dans certains pays.

Concurrence et pression sur les prix

Sanofi-Synthelabo est actuellement le 2^{ème} groupe pharmaceutique en France, le 7^{ème} en Europe et parmi les 20 premiers mondiaux. Les parts de marchés par zone géographique sont détaillées dans le paragraphe "Déploiement international", pages 53 à 63 du présent rapport ; la description des différents médicaments est détaillée p. 34 à 51 du présent rapport.

L'industrie pharmaceutique est une industrie très concurrentielle. La compétition intervient à la fois entre laboratoires pour le développement de nouveaux médicaments brevetés, entre les molécules brevetées des différents laboratoires pour des indications thérapeutiques identiques, et entre les produits originaux et les génériques bio-équivalents, nettement moins chers, lorsque tombe la protection brevetaire.

Les produits brevetés mis sur le marché entrent en concurrence directe avec les autres produits développés pour les mêmes indications thérapeutiques. C'est notamment le cas d'Aprovel®, d'Eloxatine® et d'Arixtra® qui doivent faire face à la concurrence d'autres produits récemment apparus sur le marché ou actuellement en dernière phase de développement par d'autres sociétés. Aprovel® est en concurrence directe avec Cozaar® (Merck & Co., Inc.) et Diovan® (Novartis AG), Eloxatine® avec Campto®/Camptosar® (Aventis/Pharmacia), Arixtra® avec les héparines de bas poids moléculaire (notamment Lovenox® - Aventis).

Lorsqu'un produit pharmaceutique perd sa protection brevetaire, il doit généralement faire face à la concurrence des produits génériques. A titre d'exemple, depuis la perte de sa protection brevetaire aux Etats-Unis en mai 2002, Primacor® est directement concurrencé par des génériques, entraînant, comme prévu, une réduction significative des ventes de ce produit. Cette concurrence par les produits génériques se renforce constamment du fait des politiques de contentions des dépenses de santé de plus en plus contraignantes dans tous les pays et des tentatives de la part des sociétés de génériques de contester de plus en plus souvent les protections brevetaires (voir page 89 du rapport financier 2002).

Le jeu normal de la concurrence exerce nécessairement une influence sur les prix. En outre, l'objectif de maîtrise des dépenses de santé des Etats conduit à un durcissement des conditions de marché dans la plupart des pays dans lesquels Sanofi-Synthelabo est présent. Accords conventionnels de réduction des prix ou baisses autoritaires, plafonnement des dépenses promotionnelles et/ou des profits, difficultés d'accès au droit à remboursement des médicaments ou diminutions des taux, recherche du meilleur rapport efficacité/prix etc., les mécanismes mis en œuvre divergent d'un pays à l'autre mais relèvent du même esprit. Ces mesures peuvent aboutir à de grandes différences de prix entre les marchés. Accentués par les fluctuations monétaires, les écarts peuvent être exploités par des négociants (importateurs parallèles) qui s'approvisionnent en produits de marque sur des marchés à plus bas prix pour les revendre sur des marchés où les prix sont plus élevés.

Investissements - Principaux établissements

Les investissements sont détaillés en note D.6. des états financiers consolidés présentés page 41 du rapport financier 2002.

Les principaux sièges administratifs sont situés à Paris. Sanofi-Synthélabo possède ou loue des bureaux, des centres de recherche et des sites de production dans le monde entier.

En 2002, Sanofi-Synthélabo a dépensé 423 millions d'euros, principalement pour augmenter sa capacité

de production pour les nouveaux produits.

Sanofi-Synthélabo estime que ses usines de production et ses centres de recherche sont suffisants pour faire face aux besoins dans un proche avenir.

Le tableau ci-dessous présente les principales unités de fabrication, de distribution, de recherche et développement et les bureaux. Sanofi-Synthélabo possède en outre d'autres sites dans le monde qui desservent les marchés locaux et régionaux.

Principaux Etablissements

Production chimique et pharmaceutique

Aramon, France
Sisteron, France
Ambarès, France
Tours, France
Notre-Dame de Bondeville, France

Quetigny, France
Riells, Espagne
Fawdon, Royaume-Uni
Ujpest, Hongrie
Csanyikvolgy, Hongrie
Verès, Hongrie

Recherche et Développement

Montpellier, France
Toulouse, France
Great Valley, PA, Etats-Unis
Bagneux, France ⁽¹⁾
Chilly-Mazarin, France ⁽¹⁾
Porcheville, France
Alnwick, Royaume-Uni

Distribution

Chilly-Mazarin, France
Amilly, France
St. Loubès, France

Bureaux

Sanofi-Synthélabo
174, avenue de France,
Paris, France

Sanofi-Synthélabo
74-82, avenue de Raspail
Gentilly, France (près de Paris)

Sanofi-Synthélabo Inc.
90 Park Avenue
New York, Etats-Unis

(1) Ces immeubles ont été construits conformément à des contrats de crédit-bail, aux termes desquels Sanofi-Synthélabo paie des loyers et peut, à terme, exercer une option d'achat. Sanofi-Synthélabo supporte le coût des réparations, des taxes et autres frais pendant la durée des contrats de crédit-bail. Les contrats de crédit-bail sont inscrits au passif du bilan consolidé.

Comment Sanofi-Synthélabo produit ses médicaments

Production chimique

Les principales étapes de la production pharmaceutique sont au nombre de trois : la synthèse des principes actifs (Production Chimique), leur mise en œuvre (Production Pharmaceutique), et la distribution. Chaque étape du processus est menée dans des conditions particulièrement contrôlées et réglementées.

La stratégie industrielle de Sanofi-Synthélabo repose sur l'impératif de sécurité : sécurité d'approvisionnement des marchés grâce à des investissements de capacité, et sécurité du médicament grâce à un effort constant de qualité.

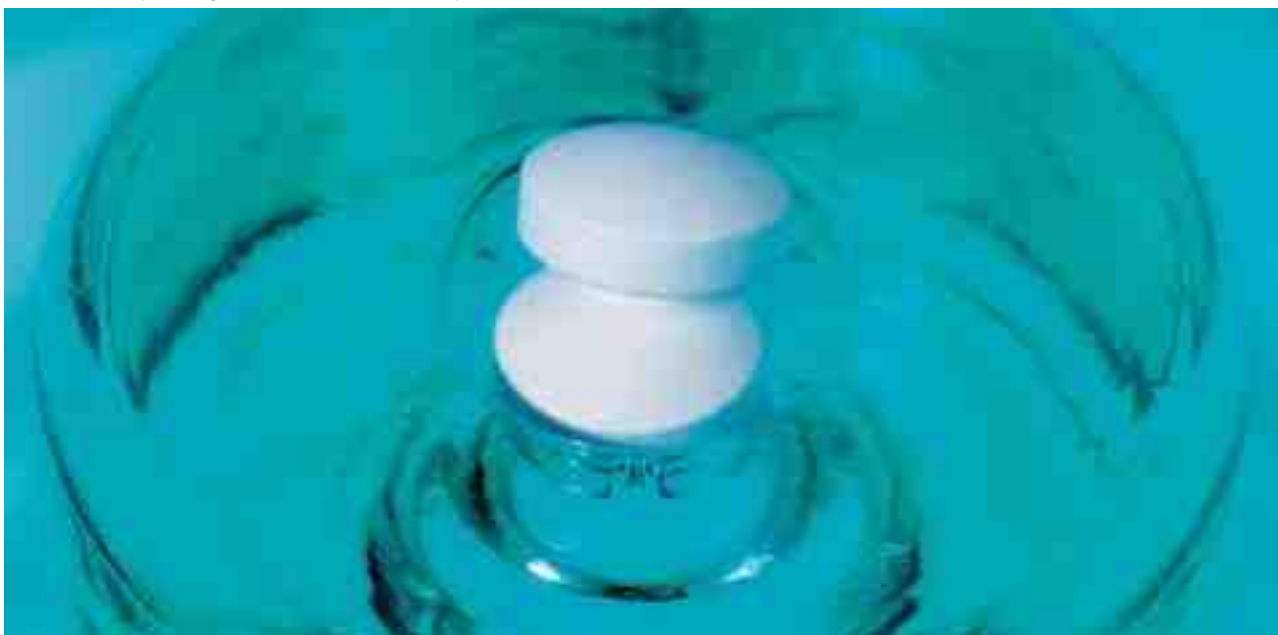
Cette règle conduit le Groupe à développer et fabriquer la plupart des principes actifs utilisés dans ses produits. Toujours par souci de sécurité, l'objectif de Sanofi-Synthélabo est de faire agréer au moins deux usines pour la production de chacun des principes actifs clés et des produits finis. De même, le Groupe a pour politique de disposer de plusieurs sources d'approvisionnement pour ses matières premières.

Les trois usines chimiques d'Aramon et Sisteron en France et d'Ujpest en Hongrie, produisent la majorité des principes actifs utilisés par Sanofi-Synthélabo. Signe du haut niveau de qualité de la production, ces trois sites sont agréés par la Food and Drug Administration américaine.

Les investissements réalisés ces dernières années ont permis de répondre à une demande en forte croissance et de mettre en œuvre des voies de synthèses plus performantes. Des gains de productivité et une rationalisation de l'organisation ont permis de diminuer sensiblement les coûts.

En 2002, la mise en service à l'automne du bâtiment Andromède à Sisteron assure désormais le développement chimique des nouvelles molécules dans des conditions optimales, en liaison avec la Direction Scientifique. De son côté, le site d'Aramon s'est préparé en vue d'obtenir l'agrément à la norme ISO 14001.

Un médicament plus sûr grâce à un effort constant de qualité.





Production pharmaceutique

La Production Pharmaceutique est assurée en Europe par un dispositif qui comprend 6 usines en France, 2 en Espagne, 1 en Italie, 1 en Angleterre, 1 en Pologne et 3 usines en Hongrie. Les sites sont à la fois spécialisés et complémentaires. Cette organisation permet de répondre à la demande en termes de volumes tout en disposant, pour chaque grand produit, de plusieurs sources de fabrication. L'acquisition en juillet 2002 d'une nouvelle usine en Hongrie, à quelques kilomètres d'Ujpest, est venue renforcer le dispositif. Un programme d'investissements ambitieux a déjà démarré.

Nos usines sont aux normes de qualité internationale exigées par l'industrie pharmaceutique. En 2002, notre effort de qualité nous a permis de passer avec succès les différentes épreuves de certification FDA et EMEA (Agence européenne).

Nos usines lointaines que ce soit en Amérique latine - avec les usines du Brésil, du Mexique, ou de la Colombie, en Asie - avec les usines de Chine, de Corée du Sud, et du Vietnam ou en Afrique - avec nos usines marocaines, ont apporté le savoir-faire industriel au service des marchés locaux.

La distribution pharmaceutique

La sécurité d'approvisionnement des marchés passe aussi par l'optimisation de la distribution. L'année 2002 a été marquée par l'amélioration de l'organisation logistique/distribution, en concertation avec les filiales européennes. D'importants investissements, la mise en place d'outils informatiques, ainsi que l'instauration d'indicateurs standards, permettent de piloter la chaîne au niveau mondial avec une efficacité accrue, d'améliorer les flux, de réduire les coûts dans le respect des normes de qualité.

Conclusion

Sécurité, qualité, maîtrise des coûts, productivité et dialogue social avec des exigences managériales communes, ont été en 2002, les orientations stratégiques prises au sein de la Direction des Affaires Industrielles.

Ces orientations se sont traduites en 2002 par une amélioration significative de notre performance qui se poursuivra sur l'année 2003.





N OTRE RESPONSABILITE

- Notre responsabilité de groupe pharmaceutique
- La dynamique du progrès continu :
une méthodologie pour notre politique HSE
- Notre responsabilité sociale
- Informer et communiquer

N

OTRE RESPONSABILITE

de groupe pharmaceutique

Depuis trente ans, Sanofi-Synthélabo répond à un besoin essentiel : préserver la santé par l'élaboration de médicaments sûrs et efficaces, conçus dans le respect des principes d'éthique. Elargissant sa mission, le Groupe entend aujourd'hui relever certains des grands défis de notre époque : la lutte contre les maladies rares et sévères et l'accès aux médicaments des pays les plus démunis.

Faits marquants en 2002

Les premiers produits issus du projet **Impact Malaria**, destinés à lutter contre cette affection qui atteint les pays en voie de développement, devraient être disponibles en 2003.

La fumagilline, en cours de développement dans les diarrhées intestinales d'origine parasitaire, a été inscrite au registre communautaire des **médicaments orphelins** en février 2002.

Favoriser l'accès aux médicaments

La difficulté d'accès aux médicaments des pays les plus vulnérables constitue une situation inacceptable. Consciente de l'enjeu humain et social, l'industrie pharmaceutique coopère à la recherche de solutions. Pour cela, elle doit concilier deux impératifs : abaisser le prix des médicaments jusqu'à rendre leur coût accessible aux patients des pays défavorisés, tout en respectant la propriété intellectuelle. A défaut, il lui deviendrait impossible de supporter le poids financier d'une politique de recherche ambitieuse, fondement même de sa légitimité. L'opération " Impact Malaria ", initiée par Sanofi-Synthélabo voici deux ans, s'inscrit dans

cette perspective. Elle vise à fournir aux populations les plus touchées le moyen de lutter contre une pathologie majeure : la malaria. Quelque 300 millions de cas d'infection par an dans le monde conduisent à 2,7 millions de décès annuels. 90 % des personnes touchées vivent sur le continent africain. Ce sont dans leur grande majorité des enfants. Grâce aux efforts des chercheurs du Groupe et à une équipe dédiée, les premiers produits seront disponibles en 2003. (Ils seront distribués selon un dispositif particulier afin de garantir leur usage par les populations concernées). Leur production sur place en Afrique est à l'étude.

Intégrer le souci éthique dans les essais cliniques

Toutes les études cliniques sont réalisées selon les Bonnes Pratiques Cliniques et en étroite collaboration avec les autorités de santé afin d'assurer le respect scrupuleux des principes de déontologie : évaluation du bénéfice/risque, bonne information du patient et recueil de son consentement.

Limiter les essais sur les animaux

Pour des raisons éthiques, scientifiques et légales, l'expérimentation animale constitue pour la recherche une étape nécessaire avant les essais cliniques chez l'homme. Elle est soumise à une réglementation stricte, nationale et internationale. Au-delà des normes imposées, Sanofi-Synthélabo a élaboré une "Charte internationale sur le recours aux animaux de laboratoire".

Parmi ses objectifs : réduire au minimum le nombre d'animaux impliqués dans les études, veiller à la prévention de toute souffrance, et développer des méthodes alternatives.

Prendre en charge les maladies rares

Le Groupe considère qu'il a l'obligation morale de prendre en charge non seulement les pathologies largement répandues mais aussi des affections rares et sévères, non ou mal traitées, et ce même si le potentiel de ventes de ces médicaments est faible.

Un effort de recherche spécifique a déjà conduit au lancement en 2001 de rasburicase (Fasturtec®) pour prévenir l'élévation du taux d'acide urique dans le sang lors du traitement des leucémies aiguës par chimiothérapie.

Cette affection peut se manifester chez l'enfant.

D'autres molécules sont en cours de développement, parmi lesquelles la fumagilline, destinée à lutter contre les diarrhées intestinales d'origine parasitaire chez les malades atteints de déficience immunitaire. La fumagilline a été inscrite au registre communautaire des médicaments orphelins le 4 février 2002.

Définir et appliquer des règles claires en matière de bioéthique

Les découvertes en génétique et en biologie moléculaire ont déjà permis, et permettront encore, des avancées thérapeutiques majeures. Elles imposent aussi à la société dans son ensemble, au milieu médical et à l'industrie pharmaceutique en particulier, d'édicter des règles claires et transparentes en matière de thérapie génique, de modification génétique et d'utilisation des tissus et embryons humains. Il est notamment indispensable de contrôler l'utilisation des cellules souches et leur provenance. Afin de mettre au point des médicaments novateurs, Sanofi-Synthélabo étudie les mécanismes de différenciation des cellules souches adultes. Mais le Groupe n'a pas de programme sur les cellules souches embryonnaires.

Assurer la qualité et la sécurité du médicament

Cette exigence est la première qui s'impose à un groupe pharmaceutique. Chez Sanofi-Synthélabo, 1 600 personnes, soit 5 % de l'effectif, sont dédiées au contrôle permanent de la qualité des médicaments. Elles interviennent dans toutes les branches d'activité et toutes les filiales implantées dans le monde.

Sélectionner les fournisseurs

Qu'il s'agisse de l'achat de matières premières ou de principes actifs, de commercialisation des médicaments, ou de sous-traitance d'essais cliniques, Sanofi-Synthélabo exige de ses partenaires le respect des règles de qualité, de sécurité, d'environnement et d'éthique identiques à celles que le Groupe s'impose à lui-même.

Ce critère est un de ceux retenus pour le choix de ses fournisseurs et de ses prestataires.

Le Groupe publie également un rapport de Développement Durable détaillant ses actions dans les domaines ci-dessus.

L A DYNAMIQUE DU PROGRES CONTINU

une méthodologie pour notre politique HSE

Au service de la vie et de la santé, Sanofi-Synthélabo s'impose une politique ambitieuse de protection de la sécurité et de la santé de ses collaborateurs, de garantie de la sécurité de ses sites industriels, et de préservation de l'environnement. Le Groupe voit dans cet effort constant de réponse à ces grands enjeux, un moteur de progrès interne et un atout dans sa relation avec ses partenaires et ses clients.

Identifier les dangers

L'expertise scientifique au service de la santé

La prévention des risques chimiques et biologiques passe par une connaissance approfondie et constamment mise à jour des dangers présentés par les substances manipulées dans nos établissements.

Nos chercheurs mettent leur expertise au service des collaborateurs du Groupe pour évaluer les risques d'exposition à des dangers biologiques ou toxicologiques. Et cela dès le stade de la recherche et du développement de nouvelles molécules.

COVALIS : le comité de prévention des risques chimiques

Créé en 1993, Covalis, comité des valeurs limites internes de Sanofi-Synthélabo, rassemble une équipe pluridisciplinaire d'experts en toxicologie industrielle, hygiène industrielle et toxicovigilance, des médecins, des juristes, des représentants des établissements de recherche et des délégués des activités de chimie et de pharmacie.

Ce comité évalue les propriétés physiques, chimiques et toxicologiques et, donc, le danger de toutes les substances chimiques et pharmaceutiques manipulées dans les établissements du Groupe.

Le comité Covalis détermine également le programme des essais toxicologiques et en interprète les résultats. Enfin, il classe les substances en cinq catégories selon leur danger potentiel par inhalation et par contact cutané et définit les limites d'exposition professionnelle à respecter dans les situations de travail.

L'ensemble de ces données est transmis à tous les chefs d'établissements et aux animateurs HSE.

Elles leur permettent d'évaluer le risque sur chaque poste de travail et de déterminer les actions de prévention adéquates (mode opératoire, équipements de protection collective ou individuelle). Ce système est mis en œuvre dans toutes les activités de recherche, de chimie et de pharmacie par tous les employés.

Les experts de Covalis analysent aussi les données de toxicovigilance recueillies par les médecins du travail. Ainsi, tout événement clinique survenu lors de l'exposition d'un salarié à une substance est pris en compte pour réviser, si nécessaire, le classement de danger de la substance.

TRIBIO : le comité de prévention des risques biologiques

L'exposition à des agents biologiques pathogènes relève d'une autre expertise, où les questions de bioéthique se mêlent à la science. Le comité d'expertise Tribio vise à anticiper le risque biologique pour mieux le prévenir.

Également pluridisciplinaire, le comité Tribio évalue et classe les agents biologiques (micro-organismes, cultures cellulaires, tissus ou sang d'origine animale ou humaine) utilisés dans la recherche. Il réunit des médecins, des biologistes, des vétérinaires, des animateurs HSE et un juriste. Il agit dans trois directions :

- la **biosécurité** pour définir une stratégie d'évaluation et de prévention du risque biologique,
- la **biovigilance** pour assurer le retour d'expérience sur les effets d'une contamination,

- la **bioéthique** pour vérifier la conformité des projets de recherche aux exigences légales.

Le comité Tribio répertorie tous les agents biologiques auxquels les collaborateurs du Groupe peuvent être exposés et en assure le classement selon plusieurs critères : pathogénicité, stabilité biologique, mode de propagation, voie de contamination, existence d'une prophylaxie ou d'un traitement efficace. Il informe les salariés sur la nature des risques, les moyens de prévention, les équipements de protection individuelle, l'hygiène personnelle et intervient dans les formations mises en œuvre dans ce domaine.

Sécurité des procédés : un laboratoire dédié à l'évaluation des risques

Au service de l'ensemble des entités de Sanofi-Synthelabo, le PCP (service Physico-Chimie des Procédés) est un laboratoire créé pour répondre au besoin d'expertise du Groupe en matière d'évaluation des dangers des procédés. Dans ce laboratoire, 15 spécialistes analysent et quantifient les dangers des procédés et des produits, réalisent des études sur l'explosivité des poudres, la stabilité des produits et les matériaux. Le PCP est le passage obligé pour tout projet de développement des procédés. Les données expérimentales issues de ses travaux permettent de dimensionner les organes de sécurité des installations industrielles. Elles servent également de base aux documents d'information fournis aux façonniers. Le PCP travaille en réseau, notamment avec les instances européennes avec lesquelles il mène actuellement des travaux sur les emballements de réaction, et avec des universités.

Evaluer les risques professionnels et environnementaux

Une fois recensés tous les dangers potentiels liés aux produits et aux procédés, aux process et aux machines, les risques sont évalués, en situation de fonctionnement normal ou dégradé. Une attention particulière est accordée au risque routier auquel sont exposés tous nos visiteurs médicaux.

Evaluer les postes de travail

Tout poste de travail ou projet qui relève de la recherche, du développement ou de l'industrie, fait l'objet de procédures d'évaluation :

- de l'exposition professionnelle aux substances utilisées (caractéristiques physico-chimiques, toxicologiques, thermiques...),
- de la sécurité des procédés mis en œuvre dans les laboratoires, les pilotes des unités de développement chimique, les ateliers de fabrication,
- de leur impact sur l'environnement.

De la recherche à la production industrielle, chaque phase de la vie d'un médicament est ainsi soumise à la démarche Hygiène Sécurité Environnement. Tout projet comporte un dossier HSE constitué à partir des évaluations des comités Covalis et Tribio et des travaux du laboratoire de sécurité des procédés.

Gestion des changements

A cette évaluation des postes de travail et des projets s'ajoute une procédure dite "Halte-Sécurité" de réévaluation des risques avant toute modification d'un produit, d'un procédé, d'une installation ou d'un équipement. Conduite par le responsable d'atelier, le responsable d'étude R&D et l'animateur HSE, elle permet de prendre la mesure de toutes les conséquences induites par cette modification : aménagements techniques mais aussi nouvelles procédures de prévention et de protection, changements de mode opératoire et nouveaux besoins de formation.

Evaluer les risques majeurs

Les dangers d'accidents majeurs et les risques encourus lorsque l'on y est exposé font l'objet d'une analyse particulière afin d'identifier les scénarios possibles, de sélectionner les éléments "Importants Pour la Sécurité" et de vérifier que les dispositifs sont en place pour assurer leur gestion. Les sites chimiques classés Seveso appliquent cette méthodologie par la mise en œuvre d'un système de gestion de la sécurité (SGS). Cette méthodologie d'évaluation des risques majeurs, applicable aux sites chimiques, est en cours de déploiement dans les autres activités industrielles du Groupe.

LA DYNAMIQUE DU PROGRES CONTINU

une méthodologie pour notre politique HSE

Maîtriser les risques

L'identification des dangers et l'évaluation des risques permettent d'élaborer des moyens de prévention, d'engager les investissements spécifiques nécessaires et de mettre en place des équipements de protections collective et individuelle. Cet effort s'accompagne de programmes de formation afin d'intégrer la sécurité dans le geste professionnel. Cette démarche est mise en œuvre dans tous nos établissements de manière systématique, partout dans le monde.

La Direction HSE, au sein de la Direction Stratégie-Evaluation des risques du Groupe, s'appuie sur un réseau mondial d'animateurs HSE et de médecins du travail pour assister le management opérationnel, apporter son expertise, et contrôler l'application de la politique HSE à travers le système de management du progrès continu.

Le Groupe applique dans le monde entier un référentiel interne de Directives (règles d'application immédiate), et de standards (résultats à atteindre, mesurés par des indicateurs de performance). Des guides aident les managers opérationnels à appliquer les Directives et à atteindre les objectifs définis par les standards.

La formation pour intégrer la sécurité au geste professionnel

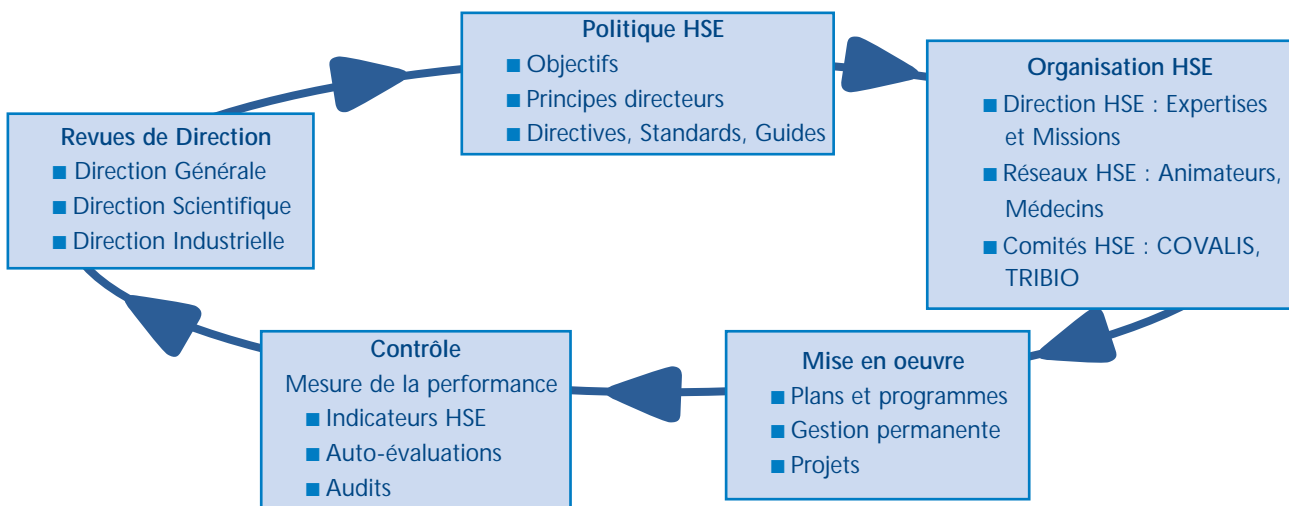
Tout salarié, dans les sites industriels et de recherche, bénéficie d'une formation générale obligatoire dispensée par l'animateur HSE, complétée par des formations spécifiques au poste de travail assurées par la hiérarchie.

Dans tous les établissements, les cadres et opérateurs doivent suivre une formation à la prévention de l'exposition aux risques chimiques. Celle-ci est dispensée à partir du support multimédia élaboré par le Groupe, "Patrimoine santé substances dangereuses". A cela s'ajoutent des formations au management HSE et à la prévention pour l'encadrement. Elles s'appuient sur 18 standards d'application concernant les thèmes de l'organisation et du management HSE, le système de prévention, la sécurité au travail, l'hygiène industrielle et l'organisation des postes de travail.

Les investissements

Des investissements spécifiques sont consacrés à la prévention des risques et la protection des salariés ainsi qu'à la protection de l'environnement, la réduction des prélèvements sur les ressources naturelles, la mise au point de fabrications propres, la diminution et la valorisation des déchets.

Ils permettent d'assurer, par exemple, la mise en œuvre d'équipements de protection individuels ou collectifs, de techniques de confinement, et de systèmes de sécurité redondants sur les machines. Ils permettent également la mise en service d'incinérateurs pour diminuer les émissions de gaz, de nouvelles technologies de traitement des eaux, ou encore de développer les systèmes de refroidissement en boucle fermée.



Parce qu'il vise à l'amélioration et au progrès continu, le système de management HSE n'est pas figé.

LE PLAN D' ACTIONS DE PROGRES HSE ANNUEL : LE PASS

Chaque année, tous les chefs d'établissements sont tenus de définir un plan d'orientation pour progresser dans le domaine Hygiène-Sécurité-Environnement : le PASS. Celui-ci tient compte de la politique du Groupe et de l'activité spécifique de chaque établissement. Chaque responsable de secteur élabore son propre plan HSE à partir de ces orientations.

L'ensemble des PASS sectoriels constitue le PASS de l'établissement.

Le PASS couvre quatre domaines : ■ la prévention des accidents du travail

- la pratique de l'hygiène industrielle
- l'amélioration des conditions de travail
- la protection de l'environnement

Les objectifs sont clairement identifiés et quantifiés pour être mesurables. Les actions sont planifiées secteur par secteur, les moyens et les ressources définis. Une fois réalisé, le PASS est présenté au Comité d'Hygiène, de Sécurité et des Conditions de Travail (CHSCT) de l'établissement, communiqué à l'ensemble du personnel puis à la direction HSE du Groupe. Tout au long de l'année, le PASS fait l'objet d'un suivi régulier : son degré d'avancement est contrôlé mensuellement par la hiérarchie directe du secteur et trimestriellement par le chef d'établissement.



Contrôler les performances et organiser le retour d'expérience

Indicateurs et tableaux de bord

Un système d'indicateurs permet de consolider les résultats sécurité et environnement pour tous les établissements du Groupe dans le monde entier. Ils constituent, pour chaque établissement, le tableau de bord du pilotage HSE et le moyen, à partir de l'état des lieux et de l'objectif à atteindre, de mettre en place les actions correctrices.

Audits

La Direction HSE conduit des audits internes pour contrôler l'application de la politique HSE, des directives et standards internes ainsi que la conformité à la réglementation.

Des audits pratiqués par des organismes externes viennent compléter ce contrôle interne.

Les préconisations faites par les audits font l'objet de plans d'actions suivis par des indicateurs.

Retour d'expérience

Le Groupe pratique systématiquement le retour d'expérience pour tirer les leçons de tout écart, incident ou accident survenu localement. Ces informations amènent régulièrement à réviser les standards internes et sont prises en compte dans les plans d'actions de progrès annuels, les PASS.

Relations avec les partenaires

Sanofi-Synthélabo ne se limite pas à une vision interne de ses responsabilités en matière d'Hygiène, Sécurité et Environnement. Le Groupe met aussi en place une chaîne de vigilance tout au long du processus de fabrication auprès de ses fournisseurs et prestataires, tels les façonniers et les transporteurs de matières dangereuses.

Nous leur demandons de tenir compte de nos exigences en matière HSE et leur donnons toutes les informations utiles relatives à nos produits et procédés. Des missions d'évaluations sont menées régulièrement auprès d'eux.

Politique Hygiène-Sécurité-Environnement



La politique Hygiène-Sécurité-Environnement s'appuie sur huit principes directeurs qui définissent le cadre d'action tant à l'égard des collaborateurs du Groupe que de ses partenaires externes. Elle s'applique à l'ensemble de ses activités.

- 1 - La politique Hygiène Sécurité et Environnement fait partie intégrante de la politique générale du Groupe.
- 2 - La Direction et le personnel du Groupe connaissent et appliquent cette politique à tous les niveaux. Chacun est conscient de son rôle et de sa responsabilité personnelle en matière de prévention des risques d'accident, d'atteinte à la santé ou de dommage à l'environnement.
- 3 - Partout où il exerce ses activités le Groupe s'engage au respect des lois et des réglementations qui lui sont applicables, à la mise en œuvre des recommandations professionnelles et des meilleures pratiques industrielles.
- 4 - Sanofi-Synthélabo met en place des systèmes de gestion relatifs à la sécurité, à la santé au travail et à la protection de l'environnement, adaptés à chacun de ses métiers. Ces systèmes sont évalués périodiquement, en mesurant les résultats obtenus, en définissant des objectifs de progrès, en mettant en œuvre des plans d'actions appelés PASS et en organisant le contrôle associé. La démarche s'appuie sur l'information, le retour d'expérience, la concertation et la formation.
- 5 - Tout projet de développement, tout lancement de produit fait l'objet d'une évaluation des risques pour la sécurité, la santé et l'environnement en intégrant toutes les connaissances scientifiques et techniques du Groupe, en développant les meilleures technologies disponibles et en prenant en compte son cycle de vie.
- 6 - Sanofi-Synthélabo veille à économiser les ressources naturelles, à réduire l'impact résiduel que ce soit en termes d'émissions, d'effluents ou de déchets de l'ensemble de ses activités industrielles afin de préserver le milieu naturel.
- 7 - Sanofi-Synthélabo souhaite promouvoir, auprès de ses fournisseurs, co-contractants ou sous-traitants, l'application des règles de sécurité et de protection de l'environnement, et considère leur mise en œuvre comme un critère d'appréciation de ceux-ci.
- 8 - Sanofi-Synthélabo adopte une attitude constructive de transparence et de dialogue vis-à-vis des tiers sur sa politique en matière de sécurité, de santé et de protection de l'environnement, ses réalisations et ses engagements.

N

OTRE RESPONSABILITE SOCIALE

Sanofi-Synthélabo entend mettre la performance économique au service de l'enrichissement de sa politique sociale et réciproquement. Chacune de ses filiales applique ce principe et l'adapte en fonction de sa culture, de son histoire, de ses activités et de son marché.

Faits marquants en 2002

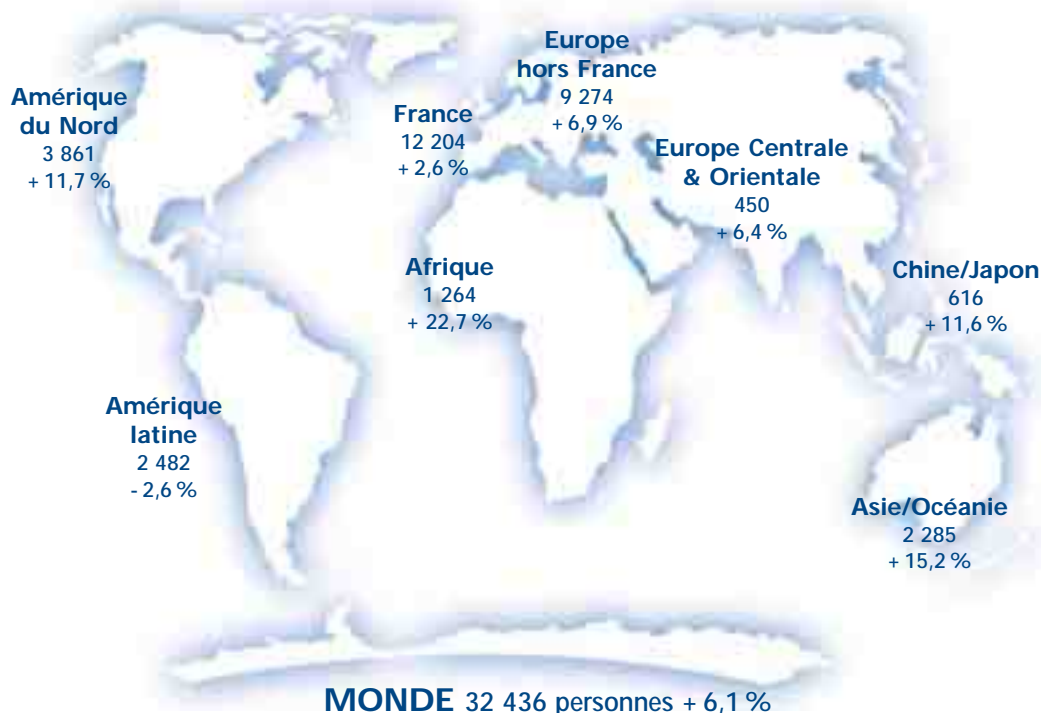
L'emploi s'est développé dans toutes les régions du monde avec

une croissance des effectifs de 6,1 %

Le Groupe a entrepris de formuler par écrit les grands principes de sa politique sociale afin d'en faciliter la déclinaison par ses filiales au niveau mondial,

dans le **respect des spécificités nationales**

Répartition et évolution des effectifs dans le monde en 2002



Développer l'emploi dans l'ensemble du monde

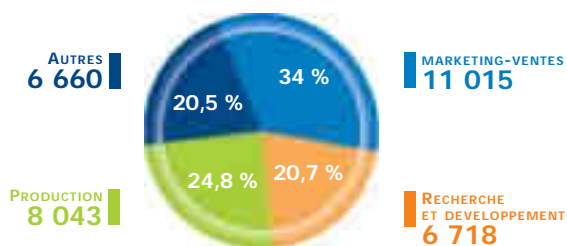
Au cours de l'année 2002, Sanofi-Synthélabo a poursuivi sa croissance dans toutes ses zones d'implantation. Grâce à l'augmentation de son chiffre d'affaires, le Groupe a pu respecter une de ses préoccupations prioritaires : "développer globalement l'emploi dans le monde". Les effectifs ont ainsi progressé de 6,1 %, passant de 30 571 salariés en 2001 à 32 436.

Cet accroissement des effectifs est dû à la fois au renforcement des forces de vente dans l'ensemble des pays, et au développement de nos activités dans quatre pays : Indonésie, Egypte, Algérie et Hongrie. Les recrutements, tant à durée indéterminée qu'à durée déterminée, se sont élevés à 5 297 personnes, dont 1 939 commerciaux itinérants. Priorité est donnée aux candidats

issus du pays d'implantation pour tous les postes, y compris les postes de Direction, lorsque le marché local le permet. L'année 2002 a vu 4 089 départs (retraite, mutation au sein des sociétés du Groupe, démission...), dont 762 pour cause de licenciement. En 2002, le Groupe a rappelé à tous cette nécessaire décentralisation du recrutement car elle constitue un facteur d'appréhension des réalités du terrain. La parité hommes/femmes est respectée : en 2002, 1 759 femmes et 1 705 hommes ont été recrutés en contrat à durée indéterminée. Actuellement les collaborateurs du Groupe se répartissent à égalité entre les deux sexes. Cet équilibre vaut pour toutes les catégories socio-professionnelles, y compris les postes d'encadrement.

Répartition des effectifs par activité

Effectif monde : 32 436 personnes

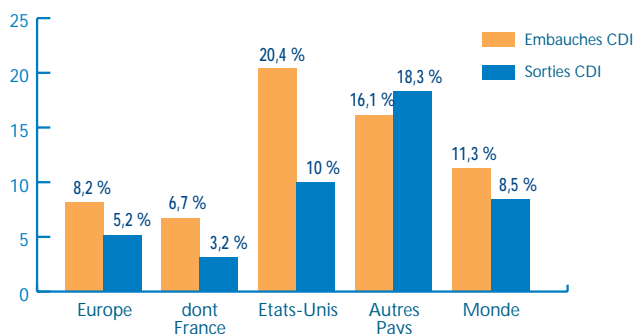


Faciliter la mobilité internationale

Sanofi-Synthélabo a la volonté de respecter les identités et les cultures locales et de privilégier la promotion interne. Cette politique conduit le Groupe à faire appel, chaque fois que cela est possible, à des collaborateurs issus des pays d'implantation. Mais il faut également permettre les opportunités de développement professionnel, les transferts d'expertise entre pays, ou le brassage des cultures indispensable à la force et à la cohésion d'un groupe multinational. Dans cet esprit, Sanofi-Synthélabo a mis en place une politique de gestion de la mobilité de ses cadres entre ses filiales au niveau mondial.

73 collaborateurs en ont bénéficié en 2002.

Mouvements des effectifs en 2002



Ouvrir des perspectives de carrière

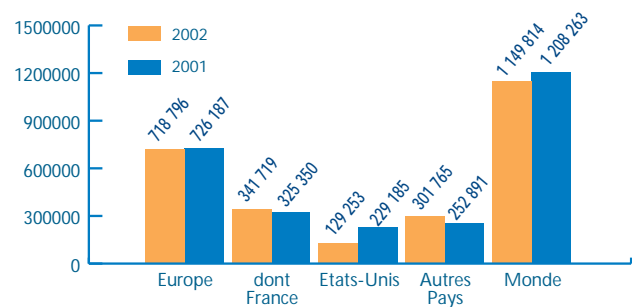
Sanofi-Synthelabo veille à recruter ses collaborateurs en fonction de leur compétence, de leur capacité d'adaptation au changement, et aussi de leur adhésion aux valeurs fondamentales du Groupe, notamment le souci de la performance, l'audace, la créativité et le respect d'autrui. Pour les nouvelles recrues, cette approche est l'une des clés d'un développement de carrière dynamique et d'un véritable épanouissement professionnel. Des entretiens annuels de développement permettent à chaque salarié d'exprimer son projet professionnel, en concertation avec son supérieur hiérarchique. Déjà généralisée en Europe et en Amérique du Nord, leur pratique systématique s'étend progressivement au reste du monde.

Au deuxième semestre 2002, une réflexion a été lancée afin de renforcer les principes directeurs du développement des carrières au sein du Groupe. Le projet porte sur la cohabitation de deux logiques. L'une vise à faire de chaque collaborateur "l'acteur de sa propre carrière" en facilitant sa progression et sa mobilité : la publication dans chaque pays des postes à pourvoir va déjà dans ce sens, mais le Groupe a l'ambition d'aller plus loin. L'autre est fondée sur la nécessité de concevoir une gestion prospective "des ressources humaines rares et des espoirs", experts ou jeunes collaborateurs prometteurs. Les experts appellent, sans doute, un mode de gestion de leur carrière différente de celle des managers opérationnels, afin de reconnaître leur contribution à la performance du Groupe et de maintenir intacte leur motivation.

Cette réflexion doit aboutir en 2003 à une évolution des systèmes d'information et à renforcer les processus d'évolution des carrières. Elle contribuera de façon significative à accroître l'avantage concurrentiel du Groupe.

Elever la compétence pour assurer la pérennité de l'emploi

1 149 814 heures de formation en 2002



En 2002, le total des formations assurées par le Groupe a atteint 1 149 814 heures dans le monde, soit cinq jours de formation en moyenne pour chacun des collaborateurs concernés. Plus de 80 % des salariés ont ainsi pu, au cours de l'exercice, améliorer leurs compétences, développer de nouveaux savoir-faire, préparer une évolution professionnelle, et entretenir leur capacité à tenir un emploi en apprenant à s'adapter vite au changement. La généralisation mondiale des entretiens de développement des compétences contribue à adapter au mieux les formations proposées aux besoins et aux projets individuels.

Par ailleurs, le Groupe a mis en place un module d'accueil et d'intégration des nouveaux cadres recrutés dans le monde. La première session a permis de réunir pendant trois jours à Paris plus de 60 cadres de tous les pays d'implantation. Ce module a également été décliné dans tous les métiers et pays pour que chaque nouvel arrivant puisse avoir une connaissance du Groupe, de son histoire, de ses activités, et des valeurs fondamentales qui guident son action.

Rémunérer la performance

Sanofi-Synthélabo tient à rémunérer la performance tout en préservant l'équité interne et l'exigence de compétitivité de l'entreprise. Chaque pays décline ce principe conformément aux pratiques et aux réalités locales, avec l'objectif de situer la moyenne des salaires au-dessus de la médiane du marché dans son activité.

Au-delà du salaire de base, le Groupe dispose de tous les outils de rémunération individuelle et collective permettant de reconnaître la réussite de chacun ou de chaque équipe de travail, et la contribution de tous à la performance de l'entreprise. Ces outils sont adaptés selon les pays et les législations en vigueur.

Assurer la protection sociale des salariés dans le monde

Le Groupe a procédé en 2002 à un inventaire et une évaluation des pratiques de chacune de ses filiales en ce qui concerne la couverture sociale des salariés et de leur famille.

Désireux de mettre la performance économique au service de la performance sociale, le Groupe a adopté le principe d'un "minimum Sanofi-Synthélabo" en matière de remboursement de frais de soins de santé, de retraite, de décès et d'invalidité. Celui-ci sera défini en fonction de l'offre de soins et des réglementations de chaque pays et viendra en complément des systèmes de couverture locaux. Il s'appliquera à tous en dehors de toute considération d'âge, de sexe, d'état de santé ou de nature de poste.

Cette politique, d'autant plus ambitieuse qu'elle doit s'inscrire dans le respect de la contrainte économique, sera progressivement mise en place au niveau mondial dans les cinq ans à venir.

Faciliter l'expression des salariés

Sanofi-Synthélabo privilégie le dialogue social dans tous les pays, tant avec les représentants des salariés qu'avec l'ensemble des salariés. Tous doivent avoir connaissance des enjeux et des objectifs de l'entreprise, en même temps qu'une possibilité d'échange avec leur management. Cette approche permet à chacun d'inscrire son action dans une démarche globale, et de donner du sens à l'exercice quotidien de sa vie professionnelle.



Chimie Exploratoire : Conception et synthèse de nouvelles molécules.

Organe d'information et de dialogue portant sur les orientations stratégiques du Groupe, le Comité d'Entreprise Européen a été créé en décembre 2001. Il représente plus de 20 000 salariés de tous les pays d'Europe où le Groupe est implanté. Le Comité, composé de 29 représentants et de 5 observateurs issus des quinze pays membres de l'Union Européenne et des six premiers pays candidats à l'adhésion, se réunit deux fois par an.

Le Comité a élu en mars 2002 un Bureau de 7 membres, composé de cinq nationalités : allemande, anglaise, espagnole, italienne et française. Cette première réunion a permis un échange d'information sur le budget, les résultats et les perspectives du Groupe. Lors de la seconde réunion, en septembre, l'ordre du jour portait essentiellement sur la recherche, ses objectifs et son organisation.

Contribuer à l'insertion des handicapés

Dans tous les sites ou établissements, une attention particulière est portée à toutes les situations de travail susceptibles de générer des atteintes à la santé. Des études et des réalisations ergonomiques sont mises en œuvre. Les salariés confrontés à un accident de la vie sont accompagnés afin qu'ils puissent poursuivre, dans la mesure du possible, leur activité professionnelle.

Des relations suivies avec certains organismes permettent également d'accueillir des handicapés, soit en stage, soit pour un emploi, afin de favoriser leur insertion professionnelle. En France, pour la deuxième année consécutive, le Groupe a été, en novembre 2002, un des acteurs principaux de la Semaine nationale du handicap. Par ailleurs, il assure la présidence de l'association "Tremplin", qui regroupe 25 grandes entreprises françaises d'envergure internationale. L'objectif de cet organisme est de développer les stages d'étudiants handicapés en vue de leur insertion professionnelle future, mais aussi pour qu'ils puissent vérifier que leur souhait d'orientation est en adéquation avec leurs capacités et être confortés dans leur choix. "Tremplin" a ainsi permis à quelque 450 stagiaires d'être accueillis dans des entreprises, dont Sanofi-Synthélabo.

N

OTRE RESPONSABILITE D'ENTREPRISE

informer et communiquer

Une volonté marquée de développement et une politique d'ouverture aux autres ne saurait aller sans une communication externe et interne active. Sanofi-Synthélabo s'adresse à tous ses partenaires avec la volonté de respecter la diversité des cultures et de fournir une information complète et transparente et la communication du Groupe accompagne le développement de ses grands médicaments.

Faits marquants en 2002

- campagne d'explication et d'information autour de la cotation du titre au **New York Stock Exchange en juillet 2002,**
- préparation du 30^{ème} anniversaire de Sanofi-Synthélabo en janvier 2003,
- enrichissement du site Internet du Groupe, accessible en 3 langues,
- communication internationale auprès de la presse sur **les grands médicaments du Groupe.**

Campagne cotation New-York.



Dans le même souci d'accroître la visibilité et la lisibilité du Groupe, la politique de communication de Sanofi-Synthélabo s'adresse en priorité à quatre publics privilégiés :

- les milieux médicaux, principalement intéressés par les grands médicaments issus de sa recherche,
- la communauté financière formée par ses actionnaires, les investisseurs institutionnels et les analystes boursiers,
- le grand public, régulièrement alerté par des campagnes de prévention des risques liés à des pathologies majeures,
- et l'ensemble des 32 436 collaborateurs du Groupe soucieux d'avoir une vision globale de la stratégie de l'entreprise et d'être tenus informés des progrès de sa recherche et de son développement sur les divers continents,

Accroître la visibilité de Sanofi-Synthélabo dans le monde

Le soutien de l'image du Groupe dans le monde passe par une information complète diffusée dans les délais les plus brefs. Pour accéder rapidement à des publics variés, le Groupe met en œuvre des moyens importants. Outre une Direction centrale de la Communication au siège, un réseau de responsables de communication implanté au niveau des sites ou des pays permet au Groupe de diffuser l'information en temps réel et en plus de 20 langues dans toutes les régions du monde, en l'adaptant, si besoin est, aux spécificités locales. Le site Internet a été remodelé en 2002. Il est désormais accessible en trois langues : français, anglais et espagnol. Son contenu a été notablement enrichi. Implantation internationale, approches de recherche et description des pathologies visées, informations boursières et rapports financiers, faits marquants ressources humaines, hygiène et sécurité, protection de l'environnement, engagement humanitaire etc, la nouvelle présentation du site met en exergue les grands enjeux du Groupe et donne une image complète de son activité, jusqu'aux opportunités de recrutement. L'information est actualisée en temps réel. Les filiales disposent d'espaces dédiés pour développer une communication propre, en coordination avec celle du Groupe.

Par ailleurs, les événements marquants de la vie du Groupe ont fait l'objet d'une trentaine de communiqués de presse en 2002.

La cotation à New York a été l'occasion d'une campagne de notoriété importante, à New York principalement, campagne ayant obtenu un Top Com d'Or lors du salon des professionnels de la Communication.

Créer un lien entre les collaborateurs

Le même souci de lisibilité préside à la communication interne. Un magazine bimestriel, le Dauphin Bleu, est édité à 20.000 exemplaires et en 20 langues. Il est distribué à tous les collaborateurs du Groupe dans le monde. Résultats financiers, avancement des études cliniques, lancements de nouveaux produits, efforts marketing, investissements industriels, protection de l'environnement, actions de solidarité etc... le magazine analyse les événements et les enjeux. Outre ce rôle d'information, il contribue à la création d'un véritable esprit de Groupe fondé sur des valeurs partagées. Chaque filiale dispose de pages réservées pour enrichir le contenu de données nationales. De même, certaines filiales disposent d'intranet destinés à favoriser une communication rapide et précise, accessible à tous.

La cotation du Groupe au New York Stock Exchange le 1^{er} juillet 2002 a fait l'objet d'un effort particulier en communication interne, avec l'édition d'un numéro spécial du Dauphin Bleu tiré à 25.000 exemplaires. Tous les salariés du Groupe ont pu assister en temps réel à l'événement, relayé partout dans le monde par satellite.

NOTRE RESPONSABILITE D'ENTREPRISE

informer et communiquer

Informer la communauté médicale

Le Groupe rend compte régulièrement des résultats des essais cliniques menés sur les molécules issues de sa recherche ainsi que des études concernant ses médicaments existants. Cette information s'adresse aux milieux médicaux internationaux et à la presse.

En 2002, les principales communications ont concerné :

Plavix® (clopidogrel)

- La mise à jour des recommandations de l'American Heart Association/ American College of Cardiology et de la Société européenne de cardiologie dans le domaine du syndrome coronarien aigu.
- Les résultats de l'étude CREDO (Clopidogrel for Reduction of Events During Observation) qui démontrant l'efficacité à long terme (un an) de Plavix® en association avec l'acide acetylsalicylique versus placebo en association avec l'acide acetylsalicylique chez les patients ayant subi une angioplastie coronaire.
- Les rôles présent et futur de Plavix® dans la prévention à long terme de l'AVC ischémique avec la mise en œuvre de l'étude MATCH, dont le dernier patient fut recruté en avril 2002.

Soutien à la Fédération de la Recherche sur le Cerveau.



Eloxatine® (oxaliplatine)

- Les résultats de l'étude N9741 coordonnée par le North Central Cancer Treatment Group (NCCTG), qui ont été annoncés à l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) en mai 2002.

Arixtra® (fondaparinux sodique)

- Les résultats de l'étude PENTHIFRA PLUS : prévention prolongée des thromboses veineuses profondes pouvant conduire à une embolie pulmonaire chez les patients opérés pour une fracture de hanche.
- Les résultats des études MATISSE PE et MATISSE DVT dans le traitement de l'embolie pulmonaire et de la thrombose veineuse profonde.

Aprovel® /Avapro® (irbésartan)

- Le rôle de l'irbésartan dans la protection rénale et cardiovasculaire.
- La présentation de l'essai I-PRESERVE : évaluation de l'effet potentiel de l'irbésartan dans la réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaire chez le patient insuffisant cardiaque.
- Le partenariat avec la Fédération Internationale du Diabète.

Stilnox®/Ambien® (zolpidem)

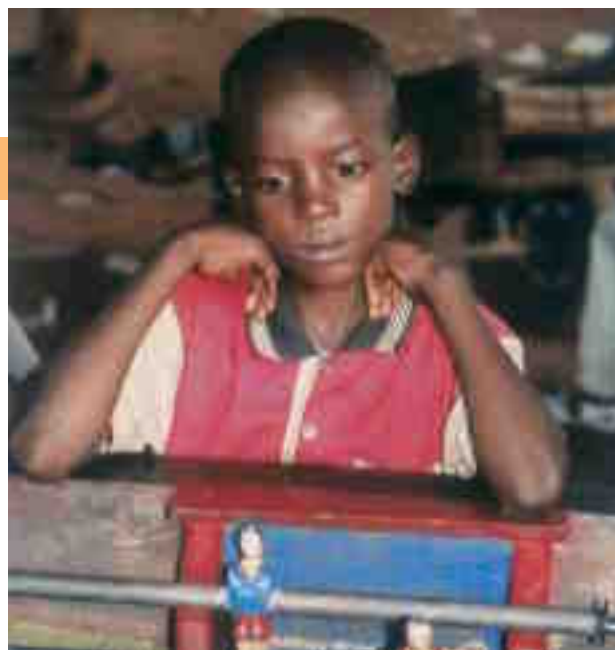
- L'étude Per-Sleep (Performance et Sommeil) sur le rôle joué par le sommeil sur les performances sportives : expérience menée lors du Tour de France à la Voile 2002.
- L'étude Sle-ep (Sommeil et épidémiologie) : avec 35 000 questionnaires collectés dans 11 pays ; une des plus grandes enquêtes jamais réalisées dans le domaine.
- L'enquête Vacances & sommeil : les résultats d'un sondage Gallup aux Etats-Unis auprès de 1000 individus en population générale. Administration à la demande. Nouvelles données.

Assurer un rôle de prévention vis-à-vis du grand public sur les risques liés à des pathologies majeures

Sanofi-Synthélabo s'attache à participer à la sauvegarde de la santé publique dans les domaines relevant de son expertise. Cette action fait l'objet de campagnes de sensibilisation et de prévention, menées en partenariat avec l'ensemble des acteurs de soins et des associations de malades.

De nombreuses opérations ont ainsi été organisées en 2002 :

- le programme OPAL, conduit aux côtés de l'Association France AVC, pour informer et soutenir les patients victimes d'accidents vasculaires cérébraux et leurs familles, et compléter la formation des médecins et des personnels de soins ;
- le programme "Out of the Shadows – Overcoming the stigma", organisé en coopération avec le Bureau International de l'Epilepsie et la Ligue Internationale contre l'Epilepsie, afin de réduire les préjugés sociaux attachés à cette maladie dans les pays africains ;
- le programme SOLEDUC pour mieux informer les patients et leurs familles sur la schizophrénie, améliorer la compréhension du traitement, accroître son degré d'observance, et faire percevoir la complexité des troubles psychiques ;
- le programme Espace Rencontre Information, mis en œuvre avec la Ligue Nationale contre le Cancer et l'Institut Gustave Roussy, pour répondre au besoin de dialogue des patients et de leurs proches. Complémentaire du lien établi entre le malade et ses médecins, il apporte un soutien psychologique et moral souvent indispensable pour franchir les différentes étapes de la lutte contre la maladie ;
- le programme des Journées Internationales du Sommeil, afin de sensibiliser l'opinion sur les troubles du sommeil, leur incidence sur la qualité de vie et leur prise en charge. Ces Journées s'inscrivent dans le cadre du programme mondial sur le sommeil et la santé mis en place à l'initiative de l'Organisation Mondiale de la Santé.



Exprimer la solidarité du Groupe

Le mécénat humanitaire et solidaire fait partie de la philosophie du Groupe depuis ses origines. Les valeurs de respect et de solidarité auxquelles Sanofi-Synthélabo est attaché trouvent leur traduction concrète dans cette politique d'engagement contre la détresse humaine. Cette prise de responsabilité s'appuie sur une forte adhésion des collaborateurs du Groupe et, en retour, contribue à renforcer sa cohésion.

Dans un souci d'efficacité et de légitimité, l'action de Sanofi-Synthélabo s'exerce dans son domaine de compétence. Elle s'exprime en priorité en faveur de l'accès aux soins et de l'amélioration de la vie et de la santé. Conduite partout dans le monde, cette démarche passe par des partenariats avec des associations ou des organismes voués aux populations les plus démunies, notamment les enfants. L'expertise du Groupe, le bénévolat sont des compléments naturels au soutien financier apporté aux associations caritatives et aux organisations humanitaires.

L'action de Sanofi-Synthélabo s'inscrit dans la durée. La Fédération pour la Recherche sur le Cerveau, le programme Culture à l'Hôpital, l'Envol pour les Enfants Européens, l'Unicef, Mécénat Chirurgie Cardiaque, PlaNet Finance, Fraternité Universelle, La Ligue Nationale contre le Cancer, Fondation de la 2^{ème} Chance, sont quelques-unes des grandes associations soutenues le Groupe au fil des années.

L'année 2002 a également vu l'Opération Impact Malaria se mettre en place. L'objectif est de fournir aux populations les plus démunies du continent africain les moyens d'accéder à un traitement efficace du paludisme dans des lieux souvent

N

OTRE RESPONSABILITE D'ENTREPRISE

informer et communiquer

dépourvus de structure primaire de soins. Le paludisme constitue en effet, encore à notre époque, une pathologie majeure : quelque 300 millions de cas d'infection sont recensés par an dans le monde, conduisant à 2,7 millions de décès annuels, dont une grande majorité d'enfants.

L'action du Groupe en faveur de l'amélioration de la vie et de la santé est fortement relayée par ses filiales. Quelques exemples :

- aux Etats-Unis, la filiale américaine soutient l'Association "The Dream Factory" qui réalise les rêves d'enfants atteints de maladies chroniques,
- l'Allemagne appuie l'Association "Die Kleinen Patienten e.v." qui anime et égaye la vie des enfants hospitalisés,
- le Brésil, partenaire de l'UNICEF, a contribué à aider 46 000 enfants qui vivaient dans des décharges à retrouver des conditions de vie plus dignes : retour à l'école, bourses alimentaires, suivi médical et psychologique...
- la Grèce apporte son appui à l'Association "La volonté de vaincre" qui utilise un concours de peinture pour redonner le sourire aux enfants hospitalisés dans les services d'oncologie pédiatrique,
- l'Egypte intervient également en faveur des enfants cancéreux à travers l' " Association of the Friends on the National Cancer Institute" ,
- la Corée fait de même avec la Fondation Coréenne d'aide aux enfants leucémiques,
- l'Afrique du sud soutient l'Association "Farranani" qui éduque les enfants pauvres,
- l'Inde apporte son concours à l'Association italienne CESVI pour combattre la pauvreté et la malnutrition infantile,
- enfin la Hongrie appuie l'Association "Polgari védelemert alapítvány" qui intervient lors des catastrophes pour acheminer des soins et transporter les victimes.

C

OMPTES SIMPLIFIES



SANOFI-SYNTHELABO

LES COMPTES SIMPLIFIES

Comptes de résultats consolidés de Sanofi-Synthélabo

En millions d'euros	exercice 2001	% du chiffre d'affaires	exercice 2002	% du chiffre d'affaires	Variation
Chiffre d'affaires	6 488	100	7 448	100	+14,8 %
Coût de revient des ventes	(1 253)	(19)	(1 378)	(19)	+9,9 %
Marge brute	5 235	81	6 070	81	+16,0 %
Frais de recherche et développement	(1 031)	(16)	(1 218)	(16)	+18,1 %
Frais commerciaux et généraux	(2 306)	(36)	(2 428)	(33)	+5,3 %
Autres produits et charges	208	3	190	3	-8,7 %
Résultat opérationnel	2 106	32	2 614	35	+24,1 %
Incorporels (amortissements et provisions)	(68)		(129)		
Résultat financier	102		85		-16,7 %
Résultat courant	2 140	33	2 570	35	+20,1 %
Charges et produits exceptionnels	281	4	10		
Impôts sur les résultats	(842)	(13)	(746)	(10)	-11,4 %
Résultat des équivalences	14		20		
Amortissements des écarts d'acquisition	(7)		(8)		
Part des actionnaires minoritaires	(1)		(87)	(1)	
Résultat net part du groupe	1 585	24	1 759	24	+11,0 %
Charges et produits exceptionnels et amortissements des écarts d'acquisition nets d'impôts - Part du groupe	(209)	(3)	(1)		
Résultat net consolidé-part du groupe, avant éléments exceptionnels et écarts d'acquisition	1 376	21	1 758	24	+27,8 %
Nombre moyen d'actions en circulation	731 711 225		727 686 372		
Résultat net consolidé (par action)-part du groupe, avant éléments exceptionnels et amortissement des écarts d'acquisition dilué et non dilué en euros	1,88		2,42		+28,7 %

Bilans consolidés simplifiés de Sanofi-Synthélabo

En millions d'euros	31/12/01	31/12/02	PASSIF	31/12/01	31/12/02
ACTIF					
Immobilisations	2 296	2 899	Capitaux propres	5 768	6 035
Impôts différés	471	484	Intérêts minoritaires	21	17
Stocks, clients et autres ⁽¹⁾	2 911	2 988	Autres passifs à long terme	1 063	796
Disponibilités, placements et dépôts à court terme	4 289	3 088	Dettes financières	404	416
			Fournisseurs et autres passifs circulants	2 711	2 195
Total de l'actif	9 967	9 459	Total du passif	9 967	9 459

(1) Actifs circulants

Ce rapport d'activité a été conçu et réalisé par :

La Direction de la Communication, la Direction Financière, la Direction Juridique du Groupe Sanofi-Synthélabo et l'agence DraftWorldwide.

Avec la collaboration de Claude Bunodière.

Photos :

Couverture : Rose Deren ● Dernière de couverture : Publicis dialog / Daniel Therasse ●
Page d'ouverture *Profil du Groupe* : Michel Fainsilber - Background Photo Collection ●
Page d'ouverture *Sanofi-Synthélabo et ses actionnaires* : PhotoAlto / P. Sheändell ● Page d'ouverture *Innovet et Agir* :
Photodisc / Javier Pierini ● Page d'ouverture *Notre Responsabilité* : Michel Fainsilber ● Page d'ouverture *Comptes
Simplifiés* : Michel Fainsilber ● Pages 26 ; 27 ; 30 ; 43 ; 56 ; 57 ; 59 ; 62 ; 81 : Côté Cour / Karim Daher ●
Pages 29 ; 32 ; 33 ; 37 ; 39 ; 40 ; 46 ; 48 ; 49 ; 50 ; 51 ; 64 ; 65 ; 66 ; 67 ; 68 ; 69 : Rose Deren ● Pages 2 et 20 :
Jean-Christian Meyer ● Page 14 : Spencer Rowell / Getty Images ● Page 20 : Jean-Pierre Elie / Vincent Godeau /
Brice Laval / Gilles Leimdorfer ● Page 77 : Pixart ● Page 82 : Andrei Jackamets ● Page 84 : Patrice Maurein ●
Page 85 : Marie Simonnot.

Les photos qui illustrent ce document mettent en scène des salariés de Sanofi-Synthélabo : qu'ils et elles soient remerciés de leur contribution.

Notre aventure a 30 ans



R RAPPORT FINANCIER 2002



sanofi~synthelabo

L'essentiel c'est la santé.

SOMMAIRE

Rapport de gestion relatif à l'exercice 2002 2

États financiers consolidés 24

Comptes de la Société Sanofi-Synthelabo 63

Informations complémentaires d'ordre financier,
administratif et juridique 88

R

RAPPORT DE GESTION RELATIF À L'EXERCICE 2002

Les activités	3
Comptes consolidés	4
Société Sanofi-Synthélabo	11
Informations complémentaires	12
Données sociales	14
Données environnementales	18
Mandats et fonctions	21
Honoraires des commissaires aux comptes	23

Sanofi-Synthelabo affiche en 2002 une croissance nettement supérieure à celle du marché pharmaceutique. Le chiffre d'affaires consolidé 2002 ressort à 7 448 millions d'euros, en croissance de +14,8 % à données publiées et de +12,8 % à données comparables (hors effet des variations de périmètre de consolidation et de taux de change). Cette croissance est notamment due à la bonne performance des trois produits phares, Plavix®, Aprovel® et Stilnox®, qui ont réalisé 2 973 millions d'euros de chiffre d'affaires consolidé, en croissance de +32,1 % à données comparables. Le résultat opérationnel atteint 2 614 millions d'euros, en croissance de +24,1 % par rapport à 2001 et représente 35,1 % du chiffre d'affaires, contre 32,5 % l'année précédente.

Cette progression du résultat opérationnel a été réalisée :

- en dépit de l'évolution négative des taux de change contre euro. A taux de change 2001, la progression du résultat opérationnel aurait été de 30,1 % par rapport à l'exercice 2001,
- grâce à la forte croissance du chiffre d'affaires réalisé sur les 15 premiers produits du Groupe (+20,1 % en données comparables) et à une amélioration des coûts de revient,
- grâce à l'amélioration de la productivité de nos équipes de ventes,
- tout en maintenant un effort soutenu en Recherche, dont les dépenses atteignent 1 218 millions d'euros, en croissance de +18,1 % par rapport à l'année précédente et représentent 16,4 % du chiffre d'affaires,
- en dépit de l'impact de la politique de diminution des stocks de Plavix® et Avapro® chez les grossistes américains engagée par Bristol-Myers Squibb à partir du mois de mars 2002.

Le résultat net atteint 1 759 millions d'euros, en croissance de +11,0 % par rapport à 2001. En 2002, il n'y a pratiquement pas eu de produits exceptionnels, 10 millions d'euros contre 281 millions d'euros en 2001. Le résultat net part du Groupe avant éléments exceptionnels et amortissements des écarts d'acquisition atteint 1 758 millions d'euros, en croissance de +27,8 % par rapport à 2001 et représente 23,6 % du chiffre d'affaires contre 21,2 % l'année précédente. Le bénéfice net par action avant éléments exceptionnels et écarts d'acquisition s'établit à 2,42 euros, en progression de +28,7 % sur celui de l'exercice 2001 (1,88 euro).

L'année 2002 a également été marquée par :

- l'acquisition le 16 avril 2002 de la participation de 51 % détenue par Pharmacia dans Lorex Pharmaceuticals permettant à Sanofi-Synthelabo de consolider l'intégralité des profits d'Ambien® aux Etats-Unis,
- l'obtention d'une nouvelle indication aux Etats-Unis et en Europe pour Plavix®/Iscover® pour le traitement des patients souffrant d'un syndrome coronarien aigu (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q),
- l'obtention d'une extension d'indication aux Etats-Unis et en Europe pour Aprovel®/Avapro® dans le traitement de la néphropathie diabétique chez les patients atteints d'hypertension artérielle et de diabète de type 2,
- l'enregistrement en Europe et le lancement aux Etats-Unis et dans certains pays européens d'Arixtra® dans la prévention des événements thrombo-emboliques veineux chez les patients ayant subi une intervention de chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs telle que chirurgie pour fracture de hanche, prothèse de hanche et de genou,
- le lancement aux Etats-Unis d'Eloxatine® dans le traitement du cancer colorectal en deuxième intention, d'Elitek® (rasburicase) dans le traitement de l'hyperuricémie associée à la chimiothérapie en pédiatrie, d'Eligard® (formulations 1 mois et 3 mois) dans le traitement du cancer avancé de la prostate,
- la défense de la propriété industrielle de Plavix® aux Etats-Unis par l'engagement, en collaboration étroite avec Bristol-Myers Squibb, de procès en contrefaçon à l'encontre des sociétés Apotex et Dr Reddy Laboratories à la suite des dépôts par ces dernières de demandes d'enregistrement simplifiées de génériques de Plavix® auprès de la FDA,
- l'enregistrement en Europe et aux Etats-Unis d'un nouveau brevet protégeant la forme 2 polymorphique cristalline de l'hydrogénosulfate de clopidogrel (Plavix®/Iscover®). Ce nouveau brevet protège jusqu'en 2019 la forme actuellement commercialisée dans le monde,
- l'inscription à la cote du New York Stock Exchange "NYSE", qui s'est traduit par la cotation des actions Sanofi-Synthelabo sous forme d'American Depositary Receipts (ADRs) représentant une demi-action à partir du 1^{er} juillet 2002,

- la mise en œuvre du plan de rachats d'actions, dans le cadre de l'autorisation octroyée par l'assemblée générale du 22 mai 2002 d'acheter des actions de la société en fonction des situations de marché. Au 31 décembre 2002, Sanofi-Synthelabo détenait à ce titre 16,4 millions de titres correspondant à 2,24 % du capital social.

Les activités

VENTES DEVELOPPEES

Les ventes développées comprennent les ventes consolidées par Sanofi-Synthelabo et celles réalisées au sein des accords avec Bristol-Myers Squibb sur Plavix®/Iscover® (clopidogrel) et Aprovel®/Avapro®/Karvea® (irbésartan), avec Fujisawa sur Stilnox®/Myslee® (zolpidem) et avec Organon sur Arixtra® (fondaparinux). Nos partenaires nous communiquent les ventes facturées pour déterminer les ventes développées qui représentent un indicateur permettant d'évaluer la présence mondiale des produits sur le marché.

Sur la base des données telles qu'elles nous ont été communiquées à la date du conseil d'administration, les ventes développées ont atteint sur l'exercice 9 585 millions d'euros, en croissance de + 14,5 % à données comparables.

Les 3 produits phares, Plavix®, Stilnox® et Aprovel® atteignent 5 110 millions d'euros de ventes en 2002, en croissance à données comparables de + 27,3 % et représentent désormais 53,3 % des ventes développées contre 48,0 % en 2001.

L'année 2002 a été marquée par la politique de diminution des stocks de Plavix® et Avapro® engagée par Bristol-Myers Squibb à partir du mois de mars 2002 envers les grossistes américains.

Ventes développées des 3 produits phares

(en millions d'euros)	2001	2001	2002	Évolution (%)	
	publiées	comparables	publiées	A données comparables	A données publiées
Plavix®/Iscover®					
Europe	520	531	754	+ 42,0 %	+ 45,0 %
Etats-Unis	1 333	1 270	1 565	+ 23,2 %	+ 17,4 %
Autres pays	180	156	268	+ 71,8 %	+ 48,9 %
Sous-total	2 033	1 957	2 587	+ 32,2 %	+ 27,3 %
Aprovel®/Avapro®/Karvea®					
Europe	388	397	512	+ 29,0 %	+ 32,0 %
Etats-Unis	392	374	373	- 0,3 %	- 4,8 %
Autres pays	144	127	183	+ 44,1 %	+ 27,1 %
Sous-total	924	898	1 068	+ 18,9 %	+ 15,6 %
Stilnox®/Ambien®/Myslee®					
Europe	143	146	139	- 4,8 %	- 2,8 %
Etats-Unis	1 004	954	1 208	+ 26,6 %	+ 20,3 %
Autres pays	68	60	108	+ 80,0 %	+ 58,8 %
Sous-total	1 215	1 160	1 455	+ 25,4 %	+ 19,8 %
Total 3 produits	4 172	4 015	5 110	+ 27,3 %	+ 22,5 %
Total ventes développées	8 746	8 368	9 585	+ 14,5 %	+ 9,6 %

Sur l'ensemble de l'exercice, les ventes développées de Plavix®/Iscover® atteignent 2 587 millions d'euros, soit une hausse de + 32,2 % à données comparables.

Aux Etats-Unis, les facturations de la période ont atteint 1 565 millions d'euros en croissance de + 23,2 % en comparable. Dans le même temps, la demande a continué à croître à un rythme soutenu avec un volume de prescriptions en croissance de + 35 % (IMS retail+mail order), en cumul à fin décembre auquel s'ajoute un effet prix favorable. En Europe et dans les autres pays, les ventes ont progressé de + 48,8 % en 2002 à données comparables.

Les ventes développées d'Aprovel®/Avapro®/Karvea® atteignent 1 068 millions d'euros en 2002 en progression de + 18,9 % à données comparables.

Aux Etats-Unis, les facturations de la période s'élèvent à 373 millions d'euros, en diminution de -0,3 % en comparable. Dans le même temps, la demande a enregistré un volume de prescriptions en croissance de +13 % (IMS retail+mail order) en cumul à fin décembre auquel s'ajoute un effet prix favorable. En Europe et dans les autres pays, les ventes ont progressé de + 32,6 % en 2002 à données comparables.

Les ventes mondiales développées de Stilnox®/Ambien®/Myslee® s'élèvent sur l'ensemble de l'exercice à 1 455 millions d'euros, en croissance de + 25,4 % à données comparables.

Aux Etats-Unis, le produit a enregistré des ventes annuelles de 1 208 millions d'euros, en croissance de +26,6 % en comparable. Parallèlement, sur l'ensemble de l'exercice la demande est restée très soutenue avec un volume de prescriptions en croissance de + 19 % (IMS retail+mail order) en cumul à fin décembre auquel s'ajoute un effet prix favorable. En Europe et dans les autres pays, les ventes ont progressé de + 19,9 % en 2002 à données comparables, grâce au succès du produit au Japon, où il détient 16 % de parts de marché en valeur à fin novembre 2002.

Comptes consolidés

Les états financiers consolidés de Sanofi-Synthelabo et de ses filiales (" le Groupe ") sont établis conformément au règlement CRC n° 99-02 du 29 avril 1999 applicable au 1^{er} janvier 2000.

Les principes et méthodes de comptabilisation sont identiques à ceux appliqués pour l'établissement des comptes 2001, à l'exception du nouveau règlement CRC n° 2000-06 relatif aux passifs que le Groupe a mis en application à compter du 1^{er} janvier 2002.

CHIFFRE D'AFFAIRES CONSOLIDE

Le chiffre d'affaires consolidé s'établit à 7 448 millions d'euros en 2002, soit une croissance de +14,8 % à données publiées par rapport à l'année 2001 (6 488 millions d'euros). A données comparables, la croissance est de +12,8 %. Les changements de périmètre de consolidation ont eu un impact net favorable de 4,5 points sur l'évolution du chiffre d'affaires consolidé. Ils concernent essentiellement le passage d'une consolidation à 49 % à une consolidation à 100 % des ventes de Lorex Pharmaceuticals aux Etats-Unis, le passage d'une consolidation globale à une consolidation proportionnelle (51 %) de la joint-venture Sanofi-Synthelabo-Fujisawa au Japon en 2002 et la sortie du périmètre de consolidation de la Société Ela Medical au 1^{er} mai 2001. Les variations de taux de change ont eu un impact net défavorable de 2,5 points sur l'évolution des ventes en 2002 dont 0,8 point provenant de la baisse du dollar américain par rapport à l'euro, 0,5 point de la baisse du yen japonais par rapport à l'euro et 1 point lié à la dégradation des monnaies d'Amérique latine.

Chiffre d'affaires consolidé par zone géographique

(en millions d'euros)	2001	2001	2002	Évolution (%)	
	publié	comparable	publié	A données comparables	A données publiées
Europe	3 877	3 843	4 297	+ 11,8 %	+ 10,8 %
Etats-Unis	1 098	1 437	1 689	+ 17,5 %	+ 53,8 %
Autres pays	1 513	1 325	1 462	+ 10,3 %	- 3,4 %
Total	6 488	6 605	7 448	+ 12,8 %	+ 14,8 %

- En Europe, le chiffre d'affaires atteint 4 297 millions d'euros, en croissance de + 11,8 % à données comparables et de + 10,8 % à données publiées. Le bon niveau de croissance en Europe en 2002 a été atteint en dépit des mesures de réduction des dépenses de santé prises en Italie et en Allemagne. L'Europe représente près de 58 % de l'ensemble des ventes consolidées en 2002 contre 60 % en 2001.
- Aux Etats-Unis, le chiffre d'affaires atteint 1 689 millions d'euros, en croissance de + 17,5 % à données comparables et de + 53,8 % à données publiées. Le lancement d'Eloxatine®, intervenu le 30 août 2002, a permis de réaliser un chiffre d'affaires à fin décembre de 116 millions d'euros compensant l'impact de l'arrivée de génériques de Primacor® (Corotrope®). La très forte croissance du chiffre d'affaires publié résulte, en dépit de la baisse du dollar, de la consolidation du chiffre d'affaires d'Ambien® à 100 % dès le 1^{er} janvier 2002, contre + 49 % en 2001. Les Etats-Unis représentent 23 % de l'ensemble des ventes consolidées en 2002 contre 17 % en 2001.
- Dans les autres pays, le chiffre d'affaires atteint 1 462 millions d'euros soit une évolution de + 10,3 % à données comparables et de - 3,4 % à données publiées. La très bonne croissance des activités en Asie a compensé l'effet de la crise économique et monétaire en Amérique latine. A données publiées, la baisse du chiffre d'affaires résulte du passage de 100 % à 51 % de la consolidation de Sanofi-Synthelabo-Fujisawa au Japon et de la faiblesse du yen et de certaines devises latino-américaines. La zone "Autres pays" représente 19% des ventes consolidées en 2002 contre 23 % en 2001.

Chiffre d'affaires consolidé par produit

Le chiffre d'affaires consolidé des 15 premiers produits du Groupe atteint 5 100 millions d'euros, en croissance de + 20,1 % à données comparables et représente 68,5 % du chiffre d'affaires total du Groupe contre 64,3 % en 2001.

Cette croissance soutenue a été réalisée grâce à la très bonne performance des 3 produits phares Plavix®, Aprovel® et Stilnox® qui ont atteint 2 973 millions d'euros de chiffre d'affaires, en croissance de + 32,1 %, à données comparables, par rapport à l'année précédente et qui représentent désormais 39,9 % du chiffre d'affaires total du Groupe, contre 34,1 % en 2001, à données comparables.

		2001	2001	2002	Évolution (%)	
(en millions d'euros)		Données publiées	Données comparables	Données publiées	A données comparables*	A données publiées*
Produits	Indication					
Stilnox®	Insomnie	786	1 135	1 424	+ 25,5 %	+ 81,3 %
Plavix®	Athérothrombose	705	697	987	+ 41,5 %	+ 39,8 %
Aprovel®	Hypertension	423	419	562	+ 34,0 %	+ 32,8 %
Eloxatine®	Cancer colorectal	196	194	389	+101,3 %	+ 99,2 %
Fraxiparine®	Thrombose	297	294	324	+ 10,1 %	+ 8,9 %
Dépakine®	Epilepsie	243	240	267	+ 11,0 %	+ 9,8 %
Xatral®	Hypertrophie bénigne de la prostate	148	147	182	+ 24,3 %	+ 23,1 %
Cordarone®	Arythmie	162	157	162	+ 3,1 %	- 0,1 %
Tildiem®	Angor, Hypertension	152	151	141	- 6,9 %	- 7,4 %
Ticlid®	Thrombose	205	205	137	- 33,2 %	- 33,2 %
Solian®	Schizophrénie	116	115	135	+ 17,2 %	+ 16,7 %
Primacor®	Insuffisance cardiaque aigüe	237	226	127	- 43,5 %	- 46,1 %
Aspégic® et dér.	Fièvre, Douleur	100	101	108	+ 6,7 %	+ 7,6 %
Dogmatil®	Troubles psychosomatiques	124	86	78	- 9,0 %	- 37,2 %
Kerlone®	Hypertension, Angor	82	81	77	- 5,0 %	- 6,9 %
Total des 15 premiers produits		3 976	4 248	5 100	+ 20,1 %	+ 28,3 %
Autres produits		2 512	2 357	2 348	- 0,4 %	- 6,5 %
Total		6 488	6 605	7 448	+ 12,8 %	+ 14,8 %

*Ces évolutions sont calculées sur les chiffres non arrondis.

- Stilnox®/Ambien® est le premier produit du Groupe en terme de chiffre d'affaires consolidé et le quatrième en terme de croissance à données comparables. L'écart entre la croissance de Stilnox®/Ambien® à données comparables (+25,5%) et celle à données publiées (+81,3%) résulte principalement de la consolidation à 100% en 2002 de Lorex Pharmaceuticals antérieurement consolidée à 49%.
- Le chiffre d'affaires consolidé de Plavix® a atteint 987 millions d'euros en croissance de +41,5% à données comparables. Le maintien d'un niveau de croissance très élevé est lié à la nouvelle indication obtenue en 2002 et à son intégration dans les recommandations thérapeutiques en cardiologie.
- Le chiffre d'affaires consolidé d'Aprovel® a atteint 562 millions d'euros en croissance de +34,0% à données comparables, soulignant le succès du produit notamment en Europe où il est devenu le deuxième produit de sa classe.
- Le chiffre d'affaires consolidé d'Eloxatine® a atteint 389 millions d'euros en croissance de +101,3% à données comparables. Cette très forte évolution résulte de la réussite du lancement d'Eloxatine® sur le marché américain intervenu le 30 août 2002 et de la croissance soutenue du produit en Europe et dans les autres pays.
- Le chiffre d'affaires consolidé d'Arixtra® s'élève à 9,1 millions d'euros avec une pénétration plus lente que prévue dans une indication étroite. Le programme d'élargissement des indications se déroule comme prévu avec le dépôt en fin d'année 2002 d'une extension d'indication dans la prophylaxie long terme des événements thrombo-emboliques veineux après chirurgie orthopédique.
- Le chiffre d'affaires des autres produits du portefeuille, 2 348 millions d'euros est resté pratiquement stable en 2002 (-0,4%), en données comparables.

Chiffre d'affaires consolidé par domaine thérapeutique

Le chiffre d'affaires Cardiovasculaire/thrombose a atteint 2 904 millions d'euros en 2002, représentant 39% du chiffre d'affaires du Groupe, soit un accroissement de +10,6% en données publiées et de +12,4% en données comparables. Cette augmentation reflète essentiellement l'essor des ventes de Plavix® et d'Aprovel® qui compensent les baisses de Ticlid® et de Primacor® (produit générique aux Etats-Unis).

Le domaine Système nerveux central atteint 2 409 millions d'euros de chiffre d'affaires en 2002, représentant 32,3% du chiffre d'affaires du Groupe, soit un accroissement de +33,1% en données publiées et de +15,4% en données comparables.

La consolidation de Stilnox® à 100% aux Etats-Unis impacte très favorablement le taux de croissance en publié.

En Médecine interne, le chiffre d'affaires atteint 1 427 millions d'euros, représentant 19,2% des ventes du Groupe, en baisse de -2,6% en données publiées et en croissance de +2,0% en données comparables.

Le chiffre d'affaires en Oncologie est de 404 millions d'euros représentant 5,4% des ventes du Groupe, en augmentation de +94,2% en données publiées et +96,1% en données comparables. Cette forte croissance est due au doublement des ventes d'Eloxatine® en 2002.

Le chiffre d'affaires "Autres" est de 304 millions d'euros et a baissé de 7,9% en données comparables et de 20% en données publiées. L'écart entre le publié et le comparable est principalement lié à la cession d'Ela en 2001.

Le tableau suivant détaille le chiffre d'affaires consolidé par domaine thérapeutique :

(en millions d'euros)	2001	2001	2002	Évolution (%)	
	Données publiées	Données comparables	Données publiées	A données comparables	A données publiées
Cardiovasculaire/thrombose	2 625	2 583	2 904	+ 12,4 %	+ 10,6 %
Système nerveux central	1 810	2 087	2 409	+ 15,4 %	+ 33,1 %
Médecine interne	1 465	1 399	1 427	+ 2,0 %	- 2,6 %
Oncologie	208	206	404	+ 96,1 %	+ 94,2 %
Autres	380	330	304	- 7,9 %	- 20,0 %
Total	6 488	6 605	7 448	+ 12,8 %	+ 14,8 %

MARGE BRUTE

La marge brute est de 6 070 millions d'euros, en croissance de + 16 %. Elle représente 81,5 % du chiffre d'affaires en 2002, soit une amélioration de 0,8 point par rapport à l'année précédente.

Cette évolution résulte de facteurs positifs tels que :

- des gains de coût de revient industriel des ventes qui représentent une amélioration de + 0,6 point,
- une forte croissance des ventes des 15 premiers produits (+ 28,3 % à données publiées) et une amélioration du mix produit qui représentent un gain de + 0,6 point.

Le facteur négatif qui vient contrarier cette performance provient :

- du ralentissement de l'évolution des redevances perçues lié à la politique de réduction des stocks mise en place aux Etats-Unis par Bristol-Myers Squibb sur Plavix® et Avapro® qui pénalise le ratio de 0,4 point.

Il convient de signaler que la consolidation à 100 % de la joint-venture Lorex Pharmaceuticals n'a pas d'impact sur l'évolution du taux de marge brute entre 2001 et 2002.

A taux de change 2001, le taux de marge brute rapporté au chiffre d'affaires aurait atteint 82,1 %.

FRAIS DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT

Les frais de Recherche et Développement s'élèvent à 1 218 millions d'euros et représentent 16,4 % du chiffres d'affaires consolidé. Leur progression, par rapport à l'année 2001, s'établit à +18,1 %. A taux de change 2001, la croissance des frais de Recherche et Développement aurait été de + 20,4 %.

L'évolution des frais de Recherche et Développement traduit la poursuite de l'effort important réalisé par le Groupe dans ses quatre domaines d'expertise (Cardiovasculaire/thrombose, Système nerveux central, Immuno-oncologie et Médecine interne).

La forte accélération constatée en 2002 provient notamment :

- des grands programmes d'études cliniques qui sont en cours sur les produits commercialisés Plavix®, Aprovel®, Arixtra®, Eloxatine® et Xatral® pour obtenir des compléments d'indication et sur les nouvelles molécules, rimonabant (obésité, sevrage tabagique), dronedarone (fibrillation auriculaire), tirapazamine (cancer du poumon non à petites cellules) ainsi que la nouvelle forme du Stilnox®/Ambien®, zolpidem MR.
- des accords de collaboration signés en 2001 et 2002 :
 - avec IDM dans l'immunothérapie cellulaire pour le développement et la commercialisation des traitements immunologiques en oncologie avec des droits exclusifs de commercialisation,
 - avec CEPHALON pour le développement et la commercialisation d'inhibiteurs de l'angiogenèse.

FRAIS COMMERCIAUX ET GENERAUX

Les frais commerciaux et généraux atteignent 2 428 millions d'euros, en croissance de +5,3 % par rapport à 2001. A taux de change 2001, le taux de croissance des frais commerciaux et généraux aurait été de + 8 %.

Aux Etats-Unis, l'année 2002 bénéficie pleinement de l'effet du renforcement de la force de vente réalisée fin 2001 pour préparer la reprise de l'intégralité de la promotion d'Ambien® le 1^{er} janvier 2002 et le lancement d'Arixtra®. Les coûts de mise en place de ces moyens commerciaux avaient été enregistrés sur le dernier trimestre 2001.

La crise économique et monétaire en Amérique latine a conduit à un ajustement des moyens commerciaux dans cette région tandis que la forte implantation du Groupe en Europe a favorisé la progression des ventes sur ce marché.

Globalement l'année 2002 est marquée par une amélioration de la productivité de la visite médicale dans l'ensemble des zones. La croissance des frais de marketing s'est poursuivie afin d'assurer le développement des principaux produits du portefeuille.

AUTRES PRODUITS ET CHARGES

Les autres produits et charges sont principalement constitués des rétrocessions sur opérations faites en commun dans le cadre d'accords de collaboration. Ces rétrocessions correspondent à des ajustements du résultat opérationnel liés aux revenus à rétrocéder aux partenaires et aux revenus à recevoir de ceux-ci, au titre d'accords portant sur la commercialisation et le développement de produits, lors d'opérations faites en commun.

Les autres produits et charges représentent 190 millions d'euros au 31 décembre 2002 contre 208 millions d'euros à fin décembre 2001.

Cette variation est principalement due à trois éléments :

- la croissance rapide des ventes de Plavix® et Aprovel® en Europe qui a augmenté de façon significative les profits réalisés sur ce territoire et en conséquence la quote-part de profit rétrocédée par Sanofi-Synthelabo à Bristol-Myers Squibb,
- les réductions de stocks réalisées aux Etats-Unis par Bristol-Myers Squibb sur Plavix® et Aprovel®, qui ont freiné la croissance des profits réalisés sur ce territoire et en conséquence la quote-part de profit rétrocédée par Bristol-Myers Squibb à Sanofi-Synthelabo,
- la disparition en 2002 de la quote-part de profit Lorex Pharmaceuticals rétrocédée à Pharmacia suite au rachat des droits dans la joint-venture. Celle-ci représentait 14 millions d'euros en 2001.

RESULTAT OPERATIONNEL

Le résultat opérationnel ressort à 2 614 millions d'euros, en évolution de +24,1 % par rapport à l'année 2001 (2 106 millions d'euros). A taux de change 2001, cette évolution aurait été de + 30,1 %.

Le résultat opérationnel représente 35,1 % du chiffre d'affaires en 2002, contre 32,5 % en 2001.

Le tableau suivant présente les principaux éléments du résultat opérationnel pour 2001 et 2002 :

(en million d'euros)	2001		2002		2001/2002 Évolution (%)
		En % des ventes		En % des ventes	
Chiffres d'affaires	6 488	100 %	7 448	100 %	+14,8 %
Coût de revient des ventes	(1 253)	(19,3 %)	(1 378)	(18,5 %)	+10,0 %
Marge brute	5 235	80,7 %	6 070	81,5 %	+16 %
Frais de recherche et de développement	(1 031)	(15,9 %)	(1 218)	(16,4 %)	+18,1 %
Frais commerciaux et généraux	(2 306)	(35,5 %)	(2 428)	(32,6 %)	+5,3 %
Autres produits et charges	208	3,2 %	190	2,6 %	-8,7 %
Résultat opérationnel	2 106	32,5 %	2 614	35,1 %	+24,1 %

Au plan géographique, le résultat opérationnel a fortement progressé dans toutes les zones.

Le tableau suivant en détaille l'évolution pour 2001 et 2002 :

(en millions d'euros)	2001	2002	Évolution (%)
Europe	1 427	1 633	+14,4 %
Etats-Unis	1 311	1 781	+35,9 %
Autres pays	456	522	+14,5 %
Frais non affectés	(1 088)	(1 322)	+21,5 %
Total résultat opérationnel	2 106	2 614	+24,1 %

Les Etats-Unis représentent désormais 45,2 % du résultat opérationnel consolidé avant frais non affectés contre 41,0 % en 2001 et sont en croissance de + 35,9 %.

Cette évolution aux Etats-Unis s'explique essentiellement par :

- la prise en compte à 100 % du résultat de la joint-venture Lorex Pharmaceuticals à compter du 1^{er} janvier 2002, ainsi que la bonne performance d'Ambien® sur le marché américain,
- le lancement d'Eloxatine® qui compense la chute du chiffre d'affaires de Primacor® liée aux lancements de génériques en mai 2002.

Les deux autres zones "Europe" et "Autres pays" progressent à un rythme très supérieur à celui des ventes sur la même période. Les frais non affectés, qui progressent de + 21,5 %, comprennent essentiellement les coûts de la Recherche amont et du Développement mondial des molécules pharmaceutiques ainsi qu'une part des frais des fonctions supports. La croissance de ce poste en 2002 a notamment pour origine l'augmentation importante des frais de Recherche et Développement en 2002.

AMORTISSEMENTS ET PROVISIONS DES IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

Les dotations aux amortissements et provisions d'immobilisations incorporelles sont passées de 68 millions d'euros en 2001 à 129 millions d'euros en 2002. Cette augmentation est principalement due à l'amortissement des droits acquis sur Avapro® aux Etats-Unis à Bristol-Myers Squibb en octobre 2001 et à l'amortissement des droits acquis aux Etats-Unis à Pharmacia sur Ambien® le 16 avril 2002 à l'occasion du rachat à 100 % des parts de la joint-venture Lorex Pharmaceuticals.

RESULTAT FINANCIER

Le résultat financier net est passé de 102 millions d'euros en 2001 à 85 millions d'euros en 2002.

Cette diminution tient compte des trois éléments suivants :

- une dotation aux provisions constatée sur l'année à hauteur de 46 millions d'euros sur les titres autodétenus alloués aux plans de stock options, correspondant uniquement à l'écart défavorable évalué plan par plan entre le prix moyen d'acquisition des titres et la moyenne (57,10 euros) des cours de bourse du mois de décembre 2002,
- les produits financiers nets liés au placement de la trésorerie qui ont diminué sous l'effet de la baisse des taux d'intérêts (-1,1 point en moyenne), la trésorerie moyenne placée au cours des deux exercices ayant été équivalente,
- le résultat provenant des opérations de couverture de change qui a notamment bénéficié de la baisse du dollar par rapport à l'euro (+47 millions d'euros contre +5 millions d'euros en 2001).

RESULTAT COURANT

Le résultat courant s'élève à 2 570 millions d'euros, en croissance de +20,1 % par rapport à 2001. A taux de change 2001, la progression aurait été de +23,3 %.

CHARGES ET PRODUITS EXCEPTIONNELS

Les charges et produits exceptionnels de la période montrent un produit à 10 millions d'euros contre un produit à 281 millions d'euros pour l'année 2001. En 2002, il s'agit notamment des plus-values de cession de titres de placement aux Etats-Unis. L'exercice 2001 avait enregistré la cession de la participation de Sanofi-Synthélabo dans les Laboratoires de Biologie Végétale Yves Rocher, dégageant une plus-value de 158 millions d'euros ainsi que la cession de différentes activités et produits.

IMPÔTS SUR LES RESULTATS

L'impôt sur les résultats diminue de 96 millions d'euros, passant de 842 millions d'euros en 2001 à 746 millions d'euros en 2002. Les taux d'impôt apparents (impôt sur résultat avant impôt) s'élèvent respectivement à 34,8 % au 31 décembre 2001 et 28,9 % au 31 décembre 2002.

Leur évolution provient notamment :

- en France, des effets de la taxation à taux réduit principalement sur les redevances et de la baisse du taux de l'impôt,
- de l'effet des réévaluations des situations fiscales latentes du Groupe qui a notamment conduit à une reprise nette de 53 millions d'euros après la finalisation des principaux contrôles fiscaux au cours du 1^{er} semestre 2002,
- de l'impact de l'intégration de la joint-venture Lorex Pharmaceuticals, société fiscalement transparente pour laquelle la ligne "impôts" n'inclut que la charge imputable au Groupe.

Le taux d'impôt du 1^{er} semestre 2002, qui avait enregistré l'effet des deux derniers éléments mentionnés ci-dessus, était de 26 %. Il s'est élevé à 32 % au cours du deuxième semestre.

PART DANS LE RESULTAT NET DES SOCIETES MISES EN EQUIVALENCE

La part dans le résultat net des sociétés mises en équivalence s'élève à 20 millions d'euros au 31 décembre 2002 et correspond pour l'essentiel à la quote-part de résultat net 2001 revenant à Sanofi-Synthélabo au titre de sa participation dans le Groupe Yves Rocher.

PART DES ACTIONNAIRES MINORITAIRES

La part des actionnaires minoritaires est de 87 millions d'euros au 31 décembre 2002 et représente essentiellement la quote-part de résultat de la joint-venture Lorex Pharmaceuticals revenant à Pharmacia au titre de la période du 1^{er} janvier au 16 avril 2002. Cette société étant fiscalement transparente, la ligne "part des actionnaires minoritaires" ne comprend pas l'impôt correspondant.

RESULTAT NET

Le résultat net consolidé part du Groupe s'établit à 1 759 millions d'euros, en croissance de +11 % par rapport à 2001 (1 585 millions d'euros).

Le résultat net consolidé part du Groupe avant éléments exceptionnels et amortissements des écarts d'acquisition ressort à 1 758 millions d'euros en croissance de +27,8 % sur l'an dernier. A taux de change 2001, cette progression aurait été de +31,2 %. Le résultat net par action s'établit à 2,42 euros contre 1,88 euros sur 2001, soit une progression de +28,7 %.

FLUX DE TRESORERIE CONSOLIDES

La marge brute d'autofinancement s'élève en 2002 à 2 260 millions d'euros, en croissance de +30,5 % par rapport au niveau atteint en 2001 (1 732 millions d'euros).

Le besoin en fonds de roulement augmente de 584 millions d'euros, contre une diminution de 86 millions d'euros au 31 décembre 2001. Cette variation provient essentiellement de l'accroissement des impôts payés tant au titre de l'exercice 2001 que des acomptes au titre de l'exercice 2002 ainsi que des modalités de règlements liés aux opérations réalisées avec les partenaires. Le besoin en fonds de roulement directement lié à l'exploitation est en ligne avec le niveau d'activité, il progresse de 173 millions d'euros.

Les investissements, qui intègrent le rachat des intérêts de Pharmacia dans la joint-venture Lorex Pharmaceuticals, le paiement du solde lié à la montée dans les droits d'Avapro® aux Etats-Unis et les investissements industriels atteignent 1 435 millions d'euros contre 619 millions d'euros en 2001.

Le produit des cessions d'actifs, net d'impôts, s'élève à 22 millions d'euros contre 492 millions d'euros au cours de l'année 2001. Les dividendes versés aux actionnaires de Sanofi-Synthelabo représentent 473 millions d'euros contre 317 millions d'euros en 2001, en augmentation de +49,2 %.

La variation des autres placements financiers correspond :

- à l'achat des actions destinées au plan de stock options à hauteur de 207 millions d'euros. Ces titres sont classés au bilan en valeurs mobilières de placement,
- à la mise en œuvre du programme de rachat d'actions autorisé par l'assemblée générale et le conseil d'administration du 22 mai 2002 qui s'est traduit par l'achat net de 16 411 795 actions pour un montant global de 963 millions d'euros. Ces titres sont inscrits en diminution des capitaux propres consolidés.

Compte tenu de ces éléments, la trésorerie figurant dans le tableau de flux de trésorerie et correspondant à la notion de liquidités, hors actions propres figurant en titres de placement, diminue de 1 340 millions d'euros au cours de l'exercice 2002.

BILAN CONSOLIDE

Le total du bilan s'élève à 9 459 millions d'euros au 31 décembre 2002 en baisse de 508 millions d'euros par rapport au 31 décembre 2001. Le bilan consolidé du Groupe au 31 décembre 2002 fait apparaître des capitaux propres de 6 035 millions d'euros en augmentation de 267 millions d'euros par rapport au 31 décembre 2001.

Les principaux postes du bilan ayant fait l'objet d'une évolution significative par rapport au 31 décembre 2001 sont :

A l'actif

- Les immobilisations incorporelles, qui ont augmenté de 486 millions d'euros suite notamment au rachat des droits d'Ambien® provenant de l'acquisition des 51 % de la joint-venture Lorex Pharmaceuticals à Pharmacia le 16 avril 2002.

Au passif

- Les provisions et autres passifs long terme qui ont baissé de 267 millions d'euros suite au reclassement à court terme des dettes liées aux opérations réalisées avec les partenaires, à l'application du nouveau règlement relatif aux passifs, à la reprise des provisions constatées dans le bilan d'ouverture et devenues sans objet, et à la ré-estimation et l'utilisation des provisions figurant à la clôture de l'exercice précédent.
- Les autres passifs circulants, qui ont diminué de 395 millions d'euros, principalement en raison de la liquidation sur l'exercice du solde d'impôt dû au titre de l'exercice précédent et de la diminution de la dette d'impôt sur le résultat de la période liée au paiement d'acomptes en relation avec la charge de l'exercice.

La situation financière du Groupe se traduit par une trésorerie nette positive de 2 672 millions d'euros contre 3 885 millions d'euros au 31 décembre 2001, en tenant compte des titres autodétenus pour les plans de stocks options pour un montant global de 623 millions d'euros.

ENGAGEMENTS HORS BILAN

Le Groupe n'a pas de structures déconsolidantes et l'ensemble de ses opérations est reflété dans les comptes consolidés. L'ensemble des engagements hors bilan significatifs du Groupe sont identifiés et présentés dans les états financiers consolidés.

PERSPECTIVES

En 2003, les ventes et les résultats du Groupe devraient continuer à croître à un rythme soutenu. Les facteurs supportant cette croissance seront :

- la bonne performance anticipée sur les trois produits phares, Plavix®, Stilnox®, Aprovel®,
- le développement des ventes d'Eloxatine® aux Etats-Unis, après le lancement intervenu le 30 août 2002,
- le maintien de la bonne performance du reste du portefeuille grâce notamment à Dépakine®, Solian® et Xatral®.

Les efforts de Recherche et Développement se poursuivront à un niveau élevé notamment au travers des études cliniques de phase III sur rimonabant, dronédarone, idraparinux et zolpidem MR.

La richesse du portefeuille de recherche, conjuguée à la solidité des positions de l'ensemble des produits rend le Groupe confiant dans sa capacité à développer ses activités et ses résultats.

Société Sanofi-Synthélabo

Les grandes caractéristiques des comptes de Sanofi-Synthélabo au 31 décembre 2002 sont les suivantes :

BILAN

Le total du bilan s'élève au 31 décembre 2002 à 8 980 millions d'euros contre 7 967 millions d'euros à fin décembre 2001. Il est principalement constitué, à l'actif, des immobilisations financières (participations et créances rattachées à des participations) qui totalisent 3 976 millions d'euros, soit 89 % de l'actif immobilisé (4 530 millions d'euros). L'actif circulant (4 429 millions d'euros) est principalement constitué de créances sur les sociétés du Groupe (1 182 millions d'euros au 31 décembre 2002) et des placements et dépôts à court terme (2 856 millions d'euros au 31 décembre 2002 contre 4 083 millions en 2001).

Au passif, les capitaux propres s'élèvent à 7 055 millions d'euros soit 78 % du total du bilan. La variation du poste passifs circulants correspond au paiement en 2002 du solde de l'impôt à payer au titre de l'exercice 2001 (281 millions d'euros) et la constatation d'une dette à payer sur un contrat de licence (392 millions d'euros).

COMPTE DE RESULTAT

Les produits et charges d'exploitation dégagent, en 2002, un solde de 396 millions d'euros contre 521 millions d'euros en 2001. Cette diminution est principalement due à l'augmentation des travaux de recherche effectués pour le compte de Sanofi-Synthélabo (802 millions d'euros en 2002 contre 657 millions d'euros en 2001). La société en participation se rapportant à l'activité chimique a été dissoute le 31 décembre 2001 : de ce fait la quote-part de résultat sur opérations faites en commun n'enregistre pas de produit en 2002.

Le résultat financier, s'élève à 793 millions d'euros contre 561 millions en 2001. Il est principalement composé de dividendes reçus des filiales (674 millions d'euros).

Les produits et charges exceptionnels se traduisent par un solde positif de 327 millions d'euros contre un produit de 581 millions d'euros en 2001. Le résultat exceptionnel 2002 est principalement constitué de reprises de provisions pour risques relatives aux garanties de passif et à l'évolution de contentieux fiscaux.

Compte tenu d'une charge d'impôts de 193 millions d'euros, le bénéfice net de l'exercice 2002 atteint 1 323 millions d'euros contre 1 442 millions d'euros l'exercice précédent.

PRISE DE PARTICIPATION

Au cours de l'exercice Sanofi-Synthélabo a acquis 1 811 940 actions de la société Sanofi-Synthélabo A.E. (Grèce) portant sa participation à 100 %, et 1 500 000 actions de la société Sanofi Torrent (Inde) portant sa participation également à 100 %.

Informations complémentaires

CAPITAL SOCIAL

Le montant du capital social arrêté au 31 décembre 2002 s'élève à 1 464 735 014 euros, divisé en 732 367 507 actions ayant toutes droit au dividende de l'exercice 2002, hormis les titres autodétenus, compte tenu de la création de 362 423 actions nouvelles provenant de l'exercice d'options de souscription d'actions.

DROITS DE VOTE ET ACTIONNARIAT SANOFI-SYNTHELABO

Actionnariat de Sanofi-Synthélabo au 31 décembre 2002

	Actions		Droits de Vote	
	Nombre	%	Nombre	%*
TotalFinaElf	179 586 513	24,52	359 173 026	33,74
L'Oréal	143 041 202	19,53	286 082 404	26,87
Actions autodétenues	30 376 375	4,15	-	-
Salariés	7 659 036	1,05	14 460 072	1,36
Public	371 704 381	50,75	404 824 601	38,03
Total	732 367 507	100,00	1 064 540 103	100,00

* Sur la base du nombre total de droits de vote publié à l'issue de l'assemblée générale ordinaire du 22 mai 2002, soit 1 064 540 103.

Au cours de l'exercice, la participation du Groupe TotalFinaElf, détenue directement et indirectement par Elf Aquitaine et sa filiale Valorisation et Gestion Financière, est passée de 26,07 % du capital et 34,90 % des droits de vote au 31 décembre 2001 à 24,52 % du capital et 33,74 % des droits de vote au 31 décembre 2002.

En application de l'article L. 233-7 du Code de commerce, la société State Street Bank and Trust a déclaré à plusieurs reprises, entre le 22 novembre et le 16 décembre 2002, avoir franchi alternativement à la hausse puis à la baisse le seuil légal de 5 % du capital de la Société pour le compte de ses clients. Le 16 décembre 2002, la société State Street Bank and Trust a déclaré détenir à cette date 36 638 351 titres de la Société soit 5,00 % du capital de la Société.

Aucune société contrôlée par Sanofi-Synthélabo ne détient d'actions Sanofi-Synthélabo.

DIVIDENDES DES TROIS DERNIERS EXERCICES

Exercice	Dividende net à l'encaissement (euros)	Impôt déjà payé au Trésor (avoir fiscal) (Taux 50 %) (euros)	Revenu global (euros)	Impôt déjà payé au Trésor (avoir fiscal) ⁽¹⁾ (euros)	Revenu global (euros)
1999	0,32	0,16	0,48	0,13	0,45
2000	0,44	0,22	0,66	0,11	0,55
2001	0,66	0,33	0,99	0,10	0,76

(1) Taux 15 % en 2001, 25 % en 2000 et 40 % en 1999.

PROPOSITION DE DIVIDENDE AU TITRE DE L'EXERCICE 2002

Le conseil d'administration proposera à l'assemblée générale du 19 mai 2003 de fixer le dividende net à 0,84 euro par action au titre de l'exercice 2002 contre 0,66 euro au titre de 2001, soit une progression de +27,3 %.

OPERATIONS REALISEES AU TITRE DES OPTIONS CONSENTIES SUR LES ACTIONS DE LA SOCIETE

Le 22 mai 2002, le conseil d'administration de Sanofi-Synthélabo a attribué 3 111 850 options d'achat en faveur de 1 162 bénéficiaires au prix de 69,94 euros par action.

Les tableaux figurant dans la note D12.6 des états financiers consolidés récapitulent, pour chaque plan en cours, les dates d'attribution, le nombre total d'options attribuées, les dates et le prix d'exercice.

Au cours de l'année 2002, 362 423 actions Sanofi-Synthélabo nouvelles ont été souscrites par les bénéficiaires d'options de souscription d'actions à des prix unitaires compris entre 10,26 et 14,56 euros. Il en est résulté une augmentation des capitaux propres de 4,2 millions d'euros.

Au 31 décembre 2002, 514 925 options de souscription d'actions étaient encore en cours de validité, représentant une augmentation potentielle des capitaux propres de 7,5 millions d'euros.

En 2002, 847 018 actions ont été souscrites ou achetées par l'ensemble des bénéficiaires.

Un rapport spécial du conseil d'administration rend compte des informations requises par l'article L.225-184 du Code de commerce.

PARTICIPATION DES SALARIES AU CAPITAL SOCIAL

En application de l'article L 225-102 du Code de commerce, nous vous indiquons que le personnel de la Société et des sociétés qui lui sont liées détenait, au 31 décembre 2002, 7 659 036 actions Sanofi-Synthélabo, soit 1,05 % du capital social, au travers du fonds commun de placement "Actions Sanofi-Synthélabo" du Plan d'Epargne Groupe.

AUTORISATION D'ACHETER ET DE VENDRE EN BOURSE DES ACTIONS DE LA SOCIETE

Au cours de l'exercice écoulé, la Société a fait usage des autorisations données le 22 mai 2001 et le 22 mai 2002 d'acheter en bourse des actions de la Société, en vue de doter le plan d'options d'achat du 22 mai 2002 et en fonction des situations de marché.

A ce titre, 19 550 679 actions ont été achetées à un cours unitaire moyen de 60,57 euros. Les frais de négociations à l'achat se sont élevés à 3 320 064 euros hors taxes, soit 0,17 euro par action.

Durant cette période 484 595 actions ont été vendues aux bénéficiaires d'options d'achat d'actions à un prix moyen de 14,49 euros et 109 000 actions ont été cédées sur le marché à un prix moyen de 59,29 euros.

A fin décembre 2002, votre Société détenait 13 964 580 actions sous la rubrique "Titres de placement (actions propres)" et 16 411 795 actions sous la rubrique "Titres immobilisés (actions propres)" pour un montant brut de 1 666 642 026 euros, représentant 4,15 % du capital social dont 13 836 580 actions affectées aux plans d'options d'achat consentis antérieurement.

AUTORISATIONS D'EMISSION DE VALEURS MOBILIERES AVEC OU SANS DROIT PREFERENTIEL DE SOUSCRIPTION

Il n'a pas été fait usage depuis l'assemblée du 22 mai 2002 des autorisations permettant à notre conseil d'administration, le cas échéant, de procéder, seul, à diverses émissions de valeurs mobilières emportant augmentation du capital de votre Société avec ou sans droit préférentiel de souscription.

REMUNERATION DES MANDATAIRES SOCIAUX

Rémunération totale versée à Monsieur Jean-François Dehecq, Président-Directeur Général, par Sanofi-Synthélabo : 1 902 885 euros dont partie fixe : 902 885 euros et partie variable : 1 000 000 euros.

Rémunération totale versée à Monsieur Gérard Le Fur, Directeur Général Délégué, par Sanofi-Synthélabo :

1 326 312 euros dont partie fixe : 643 373 euros et partie variable : 682 939 euros (dont 182 939 euros au titre de 2001).

Rémunération des autres administrateurs

Le tableau ci-après fait état des jetons de présence revenant à chaque administrateur au titre de l'année 2001 et versés en 2002 soit à l'intéressé soit à la société dans laquelle il exerce son activité principale.

Noms	Total en milliers d'euros
M. Robert Castaigne	29,24
M. Pierre Castres St Martin	29,24
M. Pierre-Gilles de Gennes	30,28
M. René Barbier de la Serre	55,35
M. Thierry Desmarest	30,28
Elf Aquitaine	29,24
M. Hervé Guérin	29,24
L'Oréal	33,42
M. Lindsay Owen-Jones	38,64
M. Bruno Weymuller	33,42
M. Régis Dufour (Censeur)	14,62
M. René Sautier (Censeur)	12,53

Données sociales

Les données sociales représentent la consolidation à l'échelle du Groupe des données des filiales figurant dans le périmètre de consolidation du Groupe.

EFFECTIFS

Effectifs inscrits

	Total	Europe	dont France	Etats-Unis	Autres pays
Effectifs inscrits 31.12.02	32 436	21 478	12 204	3 595	7 363
Répartition par contrat					
• en contrat à durée indéterminée	30 621	20 536	11 591	3 595	6 490
• en contrat à durée déterminée	1 815	942	613	0	873
Répartition par sexe					
• Femmes	16 339	11 112	6 434	1 861	3 366
• Hommes	16 097	10 366	5 770	1 734	3 997
Répartition par catégorie professionnelle					
• cadres	7 772	5 526	4 003	1 032	1 214
• autres	14 189	11 107	6 830	307	2 775
• itinérants	10 475	4 845	1 371	2 256	3 374

Les effectifs inscrits au 31/12/02 ont augmenté de + 6,1 % (30 571 au 31/12/01), soit une croissance de 1 865 salariés.

Sur ces 1 865 salariés, environ 680 proviennent de l'élargissement du périmètre (Indonésie, Egypte, Algérie et acquisition d'un établissement en Hongrie).

Hors variation de périmètre, l'augmentation des effectifs concerne principalement la force de vente (Chine, Europe hors France et Etats-Unis).

Les activités les plus représentées sont la force de vente (34 % de l'effectif total) et la recherche (21 % de l'effectif total).

L'essentiel de l'effectif du Groupe est implanté en Europe (66 % de l'effectif total).

La répartition femmes/hommes est respectée : 50 % de femmes et 50 % d'hommes.

Mouvement des effectifs

Effectifs inscrits 31.12.02	Total	Europe	dont France	Etats-Unis	Autres pays
Nombre total d'embauches	5 297	2 958	1 647	733	1 606
• en contrat à durée indéterminée	3 464	1 689	775	733	1 042
– dont femmes	1 759	826	368	423	510
– dont hommes	1 705	863	407	310	532
• en contrat à durée déterminée	1 833	1 269	872	0	564
Nombre total des sorties	4 089	2 244	1 326	361	1 484
• en contrat à durée indéterminée	2 609	1 063	371	361	1 185
• en contrat à durée déterminée	1 480	1 181	955	0	299
Nombre total de licenciements	762	338	144	41	383
• pour motif personnel	640	255	110	40	345
• pour motif économique	122	83	34	1	38

En 2002, le taux de recrutement CDI + CDD (16 %) est identique à 2001. Le taux de recrutement a été de 22 % sur la zone "Autres pays", de 14 % sur la zone Europe (13 % en France) et enfin 20 % sur les Etats-Unis ; cette dernière zone ayant connu un plan de recrutement très important de visiteurs médicaux (plus de 2000) en 2001.

Sur l'exercice 2002, les recrutements en CDI concernent 51 % de femmes et 49 % d'hommes.

ORGANISATION DU TEMPS DE TRAVAIL

Temps de travail

	Total	Europe	dont France	Etats-Unis	Autres pays
Horaire annuel théorique moyen	1 703	1 629	1 547	1 856	1 865
Temps partiel					
• Nombre de salariés inscrits au 31.12.02	1 516	1 476	1 278	0	40
• Effectif équivalent temps plein*	1 192	1 169	1 041	0	23
Intérim					
• Nombre d'heures	2 547 265	1 638 340	891 234	23 433	885 492
• Effectif équivalent temps plein*	1 497	1 001	576	13	483

*Effectif équivalent temps plein : heures payées / heures théoriques.

L'effectif à temps partiel représente 5 % de l'effectif inscrit dans le monde.

Le nombre d'heures supplémentaires en France ayant donné lieu à paiement de majoration et traitées en paye au cours de l'exercice 2002 représente 3 989 heures.

Absentéisme

	Total	Europe	dont France	Etats-Unis	Autres pays
Nombre total de jours d'absence	343 928	271 574	155 004	15 500	56 854
Répartition par motif					
• Maladie	203 970	168 332	107 746	8 889	26 749
• Accident de travail et de trajet	8 034	6 665	3 657	103	1 266
• Maternité	75 455	55 071	24 572	3 956	16 428
• Autres*	56 469	41 506	19 029	2 552	12 411
Taux de fréquence des accidents de travail**	4,1	4,6	4,5	2,4	3,7

*Autres : autres causes d'absence (absence pour événement familial, congé sans solde, congé parental, congé sabbatique...).

**Taux de fréquence des accidents de travail (données Hygiène, Sécurité, Environnement) : nombre d'accidents avec arrêt de travail supérieur à un jour, survenus au cours d'une période de 12 mois, rapporté à un million d'heures travaillées. Ces données sont consolidées sur la quasi totalité des sociétés du Groupe (97 % des effectifs).

Formation

	Total	Europe	dont France	Etats-Unis	Autres pays
Nombre total de salariés formés	26 288	17 699	10 021	3 170	5 419
Nombre total d'heures de formation	1 149 814	718 796	341 719	129 253	301 765
Nombre total d'heures de formation Hygiène, Sécurité, Environnement*	303 896	285 634	51 289	1 897	16 365

*Les heures de formation Hygiène, Sécurité, Environnement concernent uniquement les établissements industriels (chimie, pharmacie, distribution) et les établissements de recherche.

La formation a concerné 83 % de l'effectif moyen 2002. Le nombre total des heures de formation représente l'équivalent de 5 jours de formation par salarié au cours de l'année 2002.

Sous-traitance

Le Groupe Sanofi-Synthélabo a pour objectif d'assurer en interne l'essentiel de ses grands métiers, mais comme tout groupe industriel, il est amené à en externaliser une partie et donc à faire appel à la sous-traitance de spécialité ou de capacité. Dans ce cadre et afin de réduire au maximum les risques de pénurie, de qualité, de sécurité, d'environnement, d'éthique et de citoyenneté, les processus d'achats de sous-traitance sont pilotés par un réseau d'acheteurs professionnels et la sélection des fournisseurs est partagée avec les partenaires internes impliqués dans la gestion de ces risques.

ACTIVITES SOCIALES

Associations créées ou soutenues par le Groupe

Depuis 1986, le Groupe s'investit dans le mécénat humanitaire et tout particulièrement en faveur des enfants défavorisés. Dans plus de 100 pays, le Groupe exprime son engagement humanitaire et solidaire en cohérence avec son métier, la santé. Le partenariat proposé par le Groupe aux associations humanitaires consiste à leur allouer des ressources financières, techniques et humaines afin de résoudre des problèmes de santé, de détresse sociale, de prévention, d'exclusion et de drame de l'enfance, en mettant en place des programmes internationaux efficaces et durables.

INFORMATIONS SOCIALES FRANCE 2002

Rémunérations

Rémunérations individuelles

(en euros)

Salaire de base moyen annuel brut*	38 322
Salaire minimum brut annuel après 1 an d'ancienneté	18 000

*Salaire de base moyen annuel brut : moyenne des salaires de base (décembre 2002 multiplié par le nombre de mois de paye) de l'effectif permanent (effectif en CDI à temps complet présent du 1^{er} janvier au 31 décembre 2002).

Au 1^{er} janvier 2002, l'augmentation collective des salariés a été de 2 %, complétée éventuellement par une augmentation individuelle.

Rémunérations collectives

(en millions d'euros)

Participation

Montant 2001 versé en 2002	50,6
% de la masse salariale	10,3 %

Intéressement Groupe*

Montant 2001 versé en 2002	23,7
% de la masse salariale	4,8 %

*En complément, des intéressements spécifiques aux sociétés ont été versés en 2002.

Relations professionnelles

Les cinq organisations syndicales représentatives au plan national (CFTC, CFDT, CFE-CGC, CGT, CGT-FO) sont présentes dans le Groupe Sanofi-Synthélabo en France.

31 accords collectifs et avenants, en vigueur au cours de l'exercice 2002, ont été signés au niveau du Groupe depuis la fusion entre Sanofi et Synthélabo en 1999 ; les principaux accords sont les suivants : prévoyance et frais de soins de santé, retraite complémentaire, droit syndical, plan d'épargne Groupe, formation, mobilité, hygiène / sécurité / conditions de travail / environnement...

En 2002, un accord a été signé sur la mise en œuvre d'un dispositif de médiation relatif au harcèlement moral ou sexuel dans le groupe Sanofi-Synthélabo.

A la suite d'un accord sur la mise en place d'un Comité d'Entreprise Européen conclu en 2001, ce comité s'est réuni deux fois en 2002. Il est composé de 34 représentants des pays de l'Union Européenne et de six pays candidats à l'Union Européenne.

Travailleurs handicapés

Nombre de travailleurs handicapés : 289 (hors emplois indirects liés à la sous-traitance)

Sanofi-Synthélabo dispose d'une "Mission handicap", qui accompagne les sociétés du Groupe dans la mise en place d'une politique d'emploi des salariés ayant subi une atteinte à la santé. Celle-ci se décline selon deux axes : d'une part, le maintien dans l'emploi au travers d'actions de prévention et d'adaptation des postes et des organisations et d'autre part, l'insertion des travailleurs handicapés dans l'entreprise.

Des actions en amont de l'insertion sont développées : accueil de stagiaires, formation en alternance sous forme de contrat d'apprentissage et de contrat de qualification, jeunes et adultes.

Mesures sociales

Il n'y a pas eu, en 2002, de restructuration dans le Groupe en France. En cas de fermeture de site ou de transfert d'activité, le Groupe a mis en place un certain nombre de mesures d'accompagnement dont l'objectif est de limiter au maximum, pour le personnel concerné, les conséquences sociales de ces réorganisations. Ces mesures d'accompagnement traduisent la volonté du Groupe de respecter des principes et des valeurs qui inspirent depuis toujours sa politique sociale, de limiter ainsi le nombre de licenciements et de ne laisser personne seul face à son problème d'emploi.

Soucieux de la sécurité et de la santé physique et morale des enfants, le Groupe applique les dispositions des conventions OIT n°138 et 182 de 1973 et 1999.

Le Groupe participe à des actions de développement régional de l'emploi, au travers d'associations ou de structures créées à cet effet. Dans un même esprit, pour les collaborateurs désireux de créer leur propre activité, une "cellule essaimage" existe depuis plus de quinze ans dans le Groupe.

Dans tous les pays où il est implanté, le Groupe développe une politique d'intégration soucieuse de conserver les identités et les cultures de chaque pays. Par exemple, sont privilégiés le recrutement et la promotion des salariés issus du pays d'implantation pour tous les postes y compris les postes de direction, lorsque le marché local le permet.

Données environnementales

Les données environnementales représentent la consolidation à l'échelle du Groupe des données des établissements industriels ainsi que celles des centres de recherche. Elles ne présentent pas de variation ou de comparaison dans la mesure où seule l'année 2002 a fait l'objet d'une revue dans le cadre de la mise en place de la loi NRE.

CONSOMMATIONS, REJETS ET NUISANCES

L'eau utilisée pour les besoins de la production et pour des usages thermiques est puisée principalement dans les nappes phréatiques disponibles, pour l'essentiel en France. La mise en service d'équipements de refroidissement en boucles fermées ainsi qu'une gestion attentive des usages contribuent à la maîtrise des consommations.

m ³	2002
Eau	6 430 892

L'énergie est utilisée pour les procédés, pour la climatisation des bâtiments afin de respecter les bonnes pratiques de fabrication pharmaceutiques, ainsi que pour assurer le fonctionnement des installations de protection de l'environnement. Comparée à d'autres branches industrielles, l'industrie pharmaceutique en général n'est pas une activité de production requérant d'importantes quantités d'énergie.

MWh (Mégawattheures)	2002
Gaz	408 156
Electricité	374 005
Hydrocarbures liquides	20 218
Autres (vapeur)	115 201

L'énergie utilisée pour les déplacements professionnels de nos visiteurs médicaux et pour le transport du flux matière de nos établissements n'est pas incluse dans ces données.

MATIERES PREMIERES

Au nombre des matières premières, les solvants, utilisés principalement pour la synthèse de nos principes actifs, constituent la ressource ayant le plus d'effets potentiels secondaires sur l'environnement. Les régénérations lorsqu'elles sont possibles, ainsi que la valorisation thermique sont favorisées pour diminuer la consommation des matières premières non renouvelables. Parmi les critères de sélection ou de remplacement figure également la réduction des inconvénients qu'ils peuvent présenter pour la sécurité, la santé et l'environnement.

Tonnes mises en œuvre*	2002
Solvants	48 444

*Les tonnes mises en œuvre intègrent les quantités des solvants régénérés dans les usines du Groupe, la quantité achetée à l'extérieur étant de ce fait inférieure.

EMISSIONS, EFFLUENTS ET DEPÔTS

Les émissions de Composés Organiques Volatils (COV), issues de nos activités de synthèse et de fabrication des médicaments, sont en réduction depuis plusieurs années. En particulier, nos équipes de recherche et développement mettent au point des procédés sans solvant, et nos équipes techniques mettent en service des équipements de récupération ou d'incinération des vapeurs de solvants à Aramon, Ambarès, Budapest et Sisteron.

Tonnes	2002
COV	1 736

La combustion de gaz naturel et des faibles quantités d'hydrocarbures liquides dégage du gaz carbonique dans l'atmosphère (émissions directes). La consommation d'électricité induit des émissions chez nos fournisseurs d'électricité (émissions indirectes), elles sont calculées à partir des données du Greenhouse Gas Protocol Initiative.

Celles résultant de la vapeur achetée à l'extérieur, ainsi que celles provenant de la flotte de véhicules des visiteurs médicaux, et du transport de nos flux de matières, ne sont pas incluses dans ce total. Les effets d'autres gaz à effet de serre ne sont pas significatifs.

Equivalent tonnes de CO ₂	2002
Combustibles	79 485
Production d'électricité	72 032

Les rejets d'effluents industriels sont épurés soit dans nos unités de traitement des eaux, soit dans les stations de traitement municipales selon des conventions établies avec leurs opérateurs. La Demande Chimique en Oxygène (DCO) caractérise la principale charge environnementale de nos effluents. Des technologies innovantes, bio-réacteurs à membranes, ou plus classiques, stations biologiques et stations physico-chimiques, ont été employées.

Tonnes	2002
DCO	481

L'azote contenu dans les effluents industriels caractérise également la charge environnementale.

Tonnes	2002
N ₂	31,6

Le Groupe n'a pas de dépôt de surface de déchets ou de zone d'épandage de boues dans ses unités. Une de nos unités réinjecte de manière régulièrement autorisée ses effluents liquides aqueux à grande profondeur, le tonnage correspondant n'est pas comptabilisé dans ce rapport.

DECHETS

A souligner la valorisation très importante des déchets dangereux soit par recyclage retraitement, soit sous forme énergétique.

Deux événements exceptionnels ont occasionné cette année une augmentation du tonnage. Le principal concerne l'incinération des effluents liquides d'une de nos usines pendant une période de dysfonctionnement de la station de traitement des eaux, décision prise pour limiter l'impact sur le milieu naturel.

Une très faible part, en réduction constante, est encore éliminée en centre d'enfouissement technique lorsque les infrastructures de traitement par incinération ne sont pas disponibles.

Dangereux, tonnes	2002
Recyclé, valorisé	57 939
Incinéré sans valorisation	1 754
Total	59 693

Trois quarts des déchets non dangereux sont aujourd'hui réutilisés, recyclés ou valorisés thermiquement.

Non dangereux, tonnes	2002
Valorisé	21 342
Traité sans valorisation	6 254
Total	27 596

SOLS

Un programme systématique pluriannuel de surveillance préventive et d'étude des sols et sous-sols de nos propriétés est en cours, il a concerné dix établissements cette année.

PROTECTION SPECIFIQUE DES MILIEUX NATURELS

Un seul de nos établissements, à Csanyikvölgy en Hongrie, se situe en zone spécifique de protection des milieux naturels. Il héberge des activités peu polluantes pour l'environnement et fait l'objet d'un suivi particulier en rapport avec cette implantation.

EVALUATION ET CERTIFICATION ENVIRONNEMENTALE

Deux établissements, le centre de recherche d'Alnwick au Royaume-Uni et l'usine pharmaceutique de Veresegyhaz sont certifiés environnement selon la norme ISO 14001. Trois autres établissements en France viennent d'obtenir une recommandation favorable à leurs audits de certification : Aramon (chimie), Amilly (pharmacie) et Labège (recherche).

CONFORMITE REGLEMENTAIRE

Une veille juridique environnementale est organisée et assurée pour l'ensemble des activités industrielles et scientifiques en France. Les filiales des autres pays où sont également exercées des activités tant industrielles que scientifiques organisent et assurent leur veille juridique environnementale. L'efficacité de cette veille et le respect de la conformité aux dispositions administratives et réglementaires applicables sont évalués par un programme d'audit. Sur la période 2000 à 2002, l'ensemble des établissements a été audité, de manière générale HSE ou à défaut sur un plan particulier environnement, hygiène et sécurité ou protection incendie, sauf deux établissements de moins de 100 personnes.

DEPENSES ENGAGEES POUR PREVENIR LES CONSEQUENCES DE L'ACTIVITE DE LA SOCIETE SUR L'ENVIRONNEMENT

Les investissements ayant une dimension hygiène industrielle, sécurité, conditions de travail, sécurité des procédés, et environnement se sont élevés à 23 millions d'euros en 2002. Par ailleurs, les nouvelles réalisations intègrent la prévention à la source dans leur conception sans que les investissements correspondants puissent être comptabilisés de manière spécifique. Les dépenses d'exploitation HSE comprenant les frais de personnel HSE, les consommables, l'énergie, la main d'œuvre, le coût de traitement ou de recyclage des déchets, les taxes environnementales, les études et les prestations de contrôle se sont élevées à 40 millions d'euros en 2002.

SERVICES INTERNES DE GESTION HSE

La Direction Centrale HSE comprend 14 experts en technologies de l'environnement, hygiène industrielle, toxicologie industrielle, sécurité du travail, sécurité incendie, risques industriels, sciences de la vie et médecine du travail. Elle intervient dans l'ensemble des établissements du Groupe. Elle a la charge de préparer la politique et les objectifs généraux HSE, d'animer et de coordonner leur réalisation, de maintenir et développer les expertises et de rendre compte aux Directions des performances d'ensemble au moyen des tableaux de bord et des audits. Elle est relayée par :

- 59 animateurs HSE répartis dans les établissements qui mettent en œuvre les orientations et directives des services centraux.
- 57 autres collaborateurs, sur les sites les plus importants, qui complètent nos services internes de gestion HSE.
- 9 médecins du travail à temps plein ou à temps partiel, salariés du Groupe, ainsi que des médecins du travail des services interprofessionnels qui assurent le suivi médical dans les établissements. Ils sont assistés dans leur mission par les infirmiers du travail
- 3 établissements européens classés SEVESO II qui disposent en outre de leurs propres moyens humains et matériels de première intervention.

Enfin, chaque établissement a mis sur pied et maintient son plan d'urgence en fonction des risques à prévenir et des moyens internes ou externes qu'il mobiliserait ou solliciterait en conséquence.

MONTANT DES PROVISIONS ET GARANTIES POUR RISQUES EN MATIERE D'ENVIRONNEMENT

Des évaluations détaillées des risques de pollution des sols et sous-sols ont été menées dans 3 établissements ou anciens établissements en vue de leur remise en état. Nous avons également, associés à d'autres entreprises utilisatrices, participé à une investigation approfondie et à des travaux préliminaires dans une ancienne décharge de déchets dangereux. Au total, 21 millions d'euros ont été provisionnés au titre des remises en état.

MONTANT DES INDEMNITES

Nous n'avons enregistré aucune indemnité à caractère environnemental liée à l'exécution d'une décision judiciaire en 2002.

OBJECTIFS ASSIGNES AUX FILIALES À L'ETRANGER

Les programmes, moyens et résultats des filiales étrangères, sont inclus dans l'état des lieux précédent.

Mandats et fonctions exercés par les membres du Conseil d'Administration et le Directeur Général Délégué en France et à l'étranger dans toutes sociétés au cours de l'exercice 2002

René Barbier de la Serre

en France :

- Administrateur du Crédit Lyonnais, de Sanofi-Synthélabo et de Schneider Electric
- Membre du conseil de surveillance de la Compagnie Financière Edmond de Rothschild Banque (filiale de la Compagnie Financière Saint Honoré), de la Compagnie Financière Saint-Honoré et de Pinault-Printemps-Redoute
- Censeur de Fimalac et de Nord-Est

à l'étranger :

- Président de Tawa UK Ltd (Royaume Uni)
- Administrateur délégué d'Harwanne Compagnie de Participations Industrielles et Financières SA (Suisse)
- Membre du conseil de surveillance d'Euronext NV (Pays Bas)

Robert Castaigne

en France :

- Directeur financier de TotalFinaElf SA
- Président-Directeur Général de Total Chimie et de Total Nucléaire (filiale de Total Chimie)
- Administrateur d'Atofina (filiale d'Elf Aquitaine), de la Compagnie Générale de Géophysique, d'Elf Aquitaine, d'Eramet, d'Hutchinson (filiale de Total Chimie) et de Sanofi-Synthélabo

à l'étranger :

- Administrateur de l'Omnium Insurance & Reinsurance Company Ltd (Bermudes), de Petrofina (Belgique), de Total Nigeria Ltd (Nigéria), de Total Fina Elf Exploration Norge AS (Norvège), de Total Fina Elf Exploration Holdings UK (Royaume Uni) et de TotalFinaElf Exploration UK (Royaume Uni)

Pierre Castres Saint Martin

en France :

- Président du conseil de surveillance du Groupe Marc de Lacharrière
- Administrateur de Fimalac (filiale de la société Groupe Marc de Lacharrière), de SEB et de Sanofi-Synthélabo
- Membre du conseil de surveillance d'Arc International

Jean-François Dehecq

en France :

- Président-Directeur Général de Sanofi-Synthélabo
- Administrateur d'Air France, de Finance et Management, de la Société Financière des Laboratoires de Cosmétologie Yves Rocher et de Péchiney

- Représentant permanent de Sanofi-Synthélabo, administrateur de Sanofi-Synthélabo Recherche (filiale de Sanofi-Synthélabo)

à l'étranger :

- Président et administrateur de Sanofi-Synthelabo Daiichi Pharmaceuticals Co Ltd (Japon)
- Administrateur de Sanofi-Synthelabo Inc. (Etats Unis) et de Fujisawa Sanofi-Synthelabo (Japon)

Thierry Desmarest

en France :

- Président-Directeur Général de TotalFinaElf SA et d'Elf Aquitaine (filiale de TotalFinaElf SA)
- Administrateur de Sanofi-Synthélabo
- Membre du conseil de surveillance d'AREVA et de L'Air Liquide

Lord Douro

en France :

- Administrateur de Sanofi-Synthélabo

à l'étranger :

- Président de Richemont Holdings UK (Royaume Uni)
- Président de Framlington Group (Royaume Uni)
- Administrateur de la Compagnie Financière Richemont AG (Suisse) et de GAM Worldwide (Royaume Uni)

ELF AQUITAINE

en France :

- Administrateur d'Elf Aquitaine Exploration Production France, d'Elf Exploration Production, d'Elf Hydrocarbures Chine, d'Elf Neftegaz, d'Elf Petroleum Irak, d'Elf Petroleum Iran, d'Elf Union Océane, d'Eurotadia International, de Safrep, de Sanofi-Synthélabo, de Sofrea, de TotalFinaElf E & P Syrie et de TotalFinaElf Lubrifiants

à l'étranger :

- Administrateur d'Elf Aquitaine Algérie (Algérie), de TotalFinaElf E & P Congo (Congo), d'Elf Gabon (Gabon), de GPL (Gabon), de Reachim SA (Luxembourg), de SAR (Sénégal), de SIR (Côte d'Ivoire), de Sogara (Gabon), de Sonara (Cameroun) et de Total Fina Elf E & P (Cameroun)

représentée par **Jean-Paul Léon**

en France :

- Administrateur de la Société Financière des Laboratoires de Cosmétologie Yves Rocher
- Représentant permanent d'Elf Aquitaine, administrateur de Sanofi-Synthélabo

Pierre-Gilles de Gennes

Prix Nobel de Physique (1991)

en France :

- Professeur au Collège de France
- Directeur de l'Ecole Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de Paris
- Administrateur de Rhodia et de Sanofi-Synthélabo
- Membre du conseil de surveillance de L'Air Liquide

Hervé Guérin

en France :

- Président du conseil de surveillance d'Human Health Investments (H2i)
- Administrateur d'Ethypharm SA et de Sanofi-Synthélabo

Gérard Le Fur

en France :

- Vice-Président Exécutif Affaires Scientifiques
- Directeur Général Délégué de Sanofi-Synthélabo
- Président-Directeur Général de Sanofi-Synthélabo Recherche (filiale de Sanofi-Synthélabo)

à l'étranger :

- Administrateur de Sanofi-Synthélabo Inc. (Etats Unis)

L'OREAL

en France :

- Administrateur de Cospar, d'Ecopar, de Genfa, des Laboratoires Galderma, des Parfums Guy Laroche, de Regefi, de Sanofi-Synthélabo et de Semercli

à l'étranger :

- Administrateur de Biotherm (Monaco), de L'Oréal Hong Kong (Hong Kong) et de Sofamo (Monaco)

représentée par **Michel Somnolet**

en France :

- Vice-Président en charge de la Direction Générale, de l'Administration et des Finances de L'Oréal
- Président de Regefi
- Administrateur de L'Oréal
- Représentant permanent de L'Oréal, administrateur de Sanofi-Synthélabo

à l'étranger :

- Président et administrateur de Geral Inc. (Etats Unis)
- Administrateur de L'Oreal USA Inc. (Etats Unis)
- Membre du conseil de surveillance de L'Oréal Maroc (Maroc)

Lindsay Owen-Jones

en France :

- Président-Directeur Général de L'Oréal
- Administrateur de BNP Paribas, de Gesparal et de Sanofi-Synthélabo
- Vice-Président et membre du conseil de surveillance de L'Air Liquide

à l'étranger :

- Président et administrateur de L'Oreal USA Inc. (Etats Unis), de L'Oreal UK Ltd (Royaume Uni) et de Galderma-Pharma (Suisse)

Bruno Weymuller

en France :

- Directeur Stratégie, Evaluation des risques de TotalFinaElf SA
- Administrateur d'Elf Aquitaine et de Sanofi-Synthélabo
- Membre du conseil de surveillance de Technip-Coflexip

Censeurs

Régis Dufour

en France :

- Président de Mercure Pharmacie (SICAV)
- Membre du conseil de surveillance de Chevrillon Associés
- Censeur de Sanofi-Synthélabo

René Sautier

en France :

- Censeur de Sanofi-Synthélabo

Honoraires des commissaires aux comptes et des membres de leurs réseaux pris en charge par le Groupe (année 2002)

	PricewaterhouseCoopers		Ernst & Young	
	K€	%	K€	%
Audit				
• Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés :				
- France	2 757		2 527	
- Etranger	1 602		1 273	
	1 155		1 254	
• Missions accessoires	164		659	
Sous total	2 921	83 %	3 186	84 %
Autres prestations				
• Juridique, fiscal, social	548		527	
- France	-		69	
- Etranger	548		458	
• Technologies de l'information	-		-	
• Audit interne	-		-	
• Autres	43		92	
Sous-total	591	17 %	619	16 %
TOTAL	3 512	100 %	3 805	100 %

ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS

Rapport des commissaires aux comptes
sur les comptes consolidés 25

Bilans consolidés 26

Comptes de résultats consolidés 28

Tableaux des flux
de trésorerie consolidés 29

Variation des capitaux
propres consolidés 30

Notes aux états financiers consolidés 31

Résultats financiers consolidés 61

Réconciliation des comptes
en normes américaines (US GAAP) 61

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

Exercice clos le 31 décembre 2002

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous avons procédé au contrôle des comptes consolidés de la Société Sanofi-Synthélabo établis en euros, relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2002, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

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

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

Nous certifions que les comptes consolidés sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière, ainsi que du résultat de l'ensemble constitué par les entreprises comprises dans la consolidation.

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la note B2 de l'annexe qui expose l'incidence sur les comptes consolidés du changement de méthode comptable résultant de l'application, à compter du 1^{er} janvier 2002, du règlement CRC n° 2000-06 relatif aux passifs.

Par ailleurs, nous avons procédé à la vérification des informations relatives au Groupe données dans le rapport de gestion. Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Fait à Paris, le 18 février 2003

Les commissaires aux comptes

PricewaterhouseCoopers Audit

Ernst & Young Audit

Jacques Denizeau

Jean-Christophe Georghiou

Dominique Thouvenin

Valérie Quint

Bilans consolidés

Avant répartition

ACTIF

(en millions d'euros)	Note	au 31 décembre 2002	au 31 décembre 2001	au 31 décembre 2000
Immobilisations incorporelles nettes	D.2			
Ecart d'acquisition		134	141	82
Autres		1 161	668	319
		1 295	809	401
Immobilisations corporelles	D.3			
Valeurs brutes		1 989	1 630	1 417
Amortissements		(594)	(401)	(200)
Valeurs nettes		1 395	1 229	1 217
Immobilisations financières				
Participations et avances - sociétés en équivalence	D.4	109	100	86
Participations et avances - autres	D.5	27	110	274
Autres valeurs immobilisées		73	48	67
Total des valeurs immobilisées		2 899	2 296	2 045
Impôts différés	D.11	484	471	397
Stocks	D.7	823	805	737
Clients et comptes rattachés	D.8	1 311	1 566	1 234
Autres actifs circulants	D.9	854	540	553
Placements et dépôts à court terme	D.10	2 944	4 166	2 672
Disponibilités		144	123	207
Total de l'actif		9 459	9 967	7 845

Les notes jointes en pages 31 à 60 font partie intégrante des états financiers consolidés.

Bilans consolidés

Avant répartition

PASSIF

(en millions d'euros)	Note	au 31 décembre 2002	au 31 décembre 2001	au 31 décembre 2000
Capitaux propres	D.12			
Capital social (31 décembre 2002 : 732 367 507 actions, 31 décembre 2001 : 732 005 084 actions, 31 décembre 2000 : 731 441 746 actions)		1 465	1 464	1 463
Primes et Réserves consolidées		2 971	2 736	1 886
Résultat de l'exercice		1 759	1 585	985
Ecart de conversion		(160)	(17)	(30)
Total des capitaux propres		6 035	5 768	4 304
Intérêts minoritaires		17	21	28
Emprunts à long terme	D.13	65	119	121
Provisions et autres passifs à long terme	D.14	786	1 053	1 130
Impôts différés	D.11	10	10	4
Fournisseurs et comptes rattachés		596	717	667
Autres passifs circulants	D.15	1 599	1 994	1 300
Dettes financières à moins d'un an	D.16	351	285	291
Total du passif		9 459	9 967	7 845

Les notes jointes en pages 31 à 60 font partie intégrante des états financiers consolidés.

Comptes de résultats consolidés

(en millions d'euros)	Note	Exercice 2002	Exercice 2001	Exercice 2000
Ventes	D.28	7 448	6 488	5 963
Coût de revient des ventes		(1 378)	(1 253)	(1 442)
Marge Brute		6 070	5 235	4 521
Frais de recherche et développement		(1 218)	(1 031)	(945)
Frais commerciaux et généraux		(2 428)	(2 306)	(2 016)
Autres produits et charges		190	208	17
Résultat opérationnel	D.28	2 614	2 106	1 577
Incorporels (amortissements et provisions)		(129)	(68)	(35)
Résultat financier		85	102	18
Résultat courant		2 570	2 140	1 560
Charges et produits exceptionnels	D.22	10	281	46
Impôts sur les résultats	D.23	(746)	(842)	(611)
Résultat net des sociétés intégrées		1 834	1 579	995
Part dans le résultat net des sociétés mises en équivalence		20	14	8
Amortissements des écarts d'acquisition		(8)	(7)	(4)
Résultat net de l'ensemble consolidé		1 846	1 586	999
Part des actionnaires minoritaires	D.24	(87)	(1)	(14)
Résultat net consolidé – Part du Groupe		1 759	1 585	985
Nombre moyen d'actions en circulation		727 686 372	731 711 225	731 232 525
Résultat net consolidé par action dilué et non dilué (en euros)		2,42	2,17	1,35
Résultat net consolidé – Part du Groupe		1 759	1 585	985
Charges et produits exceptionnels et amortissements des écarts d'acquisition, nets d'impôts – Part du Groupe		(1)	(209)	(24)
Résultat net consolidé – Part du Groupe, avant éléments exceptionnels et écarts d'acquisition		1 758	1 376	961
Résultat net consolidé (par action) – Part du Groupe, avant éléments exceptionnels et écarts d'acquisition dilué et non dilué (en euros)		2,42	1,88	1,31

Les notes jointes en pages 31 à 60 font partie intégrante des états financiers consolidés.

Tableaux des flux de trésorerie consolidés

(en millions d'euros)	Note	Exercice 2002	Exercice 2001	Exercice 2000
Bénéfice net		1 759	1 585	985
Intérêts minoritaires		87	1	14
Résultats non distribués des sociétés mises en équivalence		(20)	(14)	(8)
Amortissements		379	301	241
Plus-values sur cessions d'actifs immobilisés, nettes d'impôt		(9)	(216)	(28)
Provisions, impôts différés à long terme et autres		64	75	91
Marge brute d'autofinancement		2 260	1 732	1 295
– Dividendes reçus des sociétés mises en équivalence		11	–	–
– (Augmentation) / diminution des stocks		(78)	(105)	31
– (Augmentation) / diminution des clients et comptes rattachés		(18)	(235)	(125)
– Augmentation / (diminution) des fournisseurs et comptes rattachés		(77)	70	10
– Variation des autres actifs / passifs d'exploitation (net)		(422)	356	(12)
Flux de trésorerie provenant de l'exploitation (A)		1 676	1 818	1 199
Acquisitions d'immobilisations corporelles et incorporelles	D.6	(1 403)	(565)	(372)
Acquisitions de titres		(32)	(54)	(93)
Sous-total investissements		(1 435)	(619)	(465)
Cessions d'actifs, nettes d'impôt		22	492	81
Variation des prêts, avances à long terme et autres flux d'investissement		4	14	(5)
Flux de trésorerie affectés aux investissements (B)		(1 409)	(113)	(389)
Augmentation de capital Sanofi-Synthélabo	D.12	4	7	3
Apports des actionnaires minoritaires		5	–	–
Dividendes versés :				
– aux actionnaires de Sanofi-Synthélabo		(473)	(317)	(231)
– aux actionnaires minoritaires des filiales		(3)	(6)	(10)
Nouveaux emprunts à long terme		1	9	–
Remboursements d'emprunts		(9)	(12)	(29)
Variation nette des emprunts à moins d'un an		54	(1)	(21)
Acquisition d'actions propres		(1 170)	(163)	(183)
Flux de trésorerie affectés aux opérations de financement (C)		(1 591)	(483)	(471)
Incidence sur la trésorerie de la variation des taux de change (D)		(16)	3	1
Variation nette de la trésorerie (A) + (B) + (C) + (D)		(1 340)	1 225	340
Trésorerie à l'ouverture	B.10	3 805	2 580	2 240
Trésorerie à la clôture	B.10	2 465	3 805	2 580

Les notes jointes en pages 31 à 60 font partie intégrante des états financiers consolidés.

Variation des capitaux propres consolidés

(en millions d'euros)	Nombre d'actions	Capital social	Primes et réserves consolidées	Ecart de conversion	Total
Solde au 31 décembre 1999	731 143 218	1 462	2 131	(15)	3 578
Paie ment du dividende au titre de l'exercice 1999 (0,32 € par action)	-	-	(231)	-	(231)
Augmentation de capital par exercice d'options de souscription d'actions	298 528	1	2	-	3
Bénéfice net de l'exercice 2000	-	-	985	-	985
Ajustements liés à la fusion (note D12.4)	-	-	(16)	-	(16)
Variation de l'écart de conversion	-	-	-	(15)	(15)
Solde au 31 décembre 2000	731 441 746	1 463	2 871	(30)	4 304
Paie ment du dividende au titre de l'exercice 2000 (0,44 € par action)	-	-	(317)	-	(317)
Augmentation de capital par exercice d'options de souscription d'actions	563 338	1	6	-	7
Bénéfice net de l'exercice 2001	-	-	1 585	-	1 585
Ajustements liés à la fusion Sanofi-Synthélabo (note D.12.4)	-	-	176	-	176
Variation de l'écart de conversion	-	-	-	13	13
Solde au 31 décembre 2001	732 005 084	1 464	4 321	(17)	5 768
Paie ment du dividende au titre de l'exercice 2001 (0,66 € par action)	-	-	(473)	-	(473)
Augmentation de capital par exercice d'options de souscription d'actions	362 423	1	3	-	4
Bénéfice net de l'exercice 2002	-	-	1 759	-	1 759
Ajustements liés à la fusion Sanofi-Synthélabo (note D.12.4)	-	-	59	-	59
Changement de méthode comptable (note D.12.3)	-	-	24	-	24
Rachat d'actions (note D.12.5)	-	-	(963)	-	(963)
Variation de l'écart de conversion	-	-	-	(143)	(143)
Solde au 31 décembre 2002	732 367 507	1 465	4 730	(160)	6 035

Les notes jointes en pages 31 à 60 font partie intégrante des états financiers consolidés.

Notes aux états financiers consolidés

Exercice clos le 31 décembre 2002

A. BASES D'ETABLISSEMENT DES COMPTES

Les états financiers consolidés de Sanofi-Synthélabo et de ses filiales ("Le Groupe") sont établis conformément au règlement CRC n°99-02 du 29 avril 1999. Conformément à la dérogation permise par le règlement, les acquisitions de sociétés antérieures au 1^{er} janvier 2000 n'ont pas été retraitées.

Les principes et méthodes de comptabilisation sont identiques à ceux appliqués pour l'établissement des comptes annuels de l'exercice 2001, à l'exception du nouveau règlement CRC n°2000-06 relatif aux passifs que le Groupe Sanofi-Synthélabo a mis en application à compter du 1^{er} janvier 2002.

Utilisation d'estimations

La préparation des états financiers requiert de la part de la Direction l'utilisation d'estimations et d'hypothèses susceptibles d'impacter les montants d'actifs, passifs, produits et charges figurant dans les comptes, ainsi que les informations figurant en annexe sur les actifs et passifs éventuels à la date de clôture des états financiers. Les estimations et hypothèses élaborées sur la base des informations disponibles à la date d'arrêt des comptes portent en particulier sur les provisions pour retour, pour créances douteuses, pour réclamations produits, sur l'obsolescence des stocks et la durée du cycle de vie des produits, sur les provisions pour restructuration, les risques fiscaux, les passifs environnementaux, les durées de vie estimées des écarts d'acquisition et des actifs incorporels, et les justes valeurs des instruments financiers dérivés. Les montants réels pourraient différer de ces estimations.

Comptabilisation de la fusion du 18 mai 1999

En 1999, Sanofi et Synthélabo ont fusionné par absorption dans Sanofi-Synthélabo, une entité légale distincte. La date effective de la fusion pour les besoins comptables est le 1^{er} juillet 1999.

La différence entre la valeur d'acquisition des titres comprenant les frais liés et la quote-part correspondante de l'actif net comptable, déterminée selon les normes du Groupe, a été comptabilisée selon les principes suivants :

- La partie attribuable à des éléments identifiés d'actif ou de passif a donné lieu, en consolidation, à une réévaluation des bilans des sociétés à leur valeur pour le Groupe. Cette valeur, déterminée à partir d'une évaluation effectuée au 30 juin 1999 en tenant compte des coûts de restructuration, a été actualisée au 31 décembre 1999 et finalisée au 31 décembre 2000.
- La partie résiduelle non affectée a été inscrite en réduction des capitaux propres consolidés, conformément au bulletin COB n°210. Conformément aux dispositions du règlement n°99-02 du CRC, la comptabilisation de cette opération n'a pas été retraitée selon les nouvelles règles applicables à compter du 1^{er} janvier 2000.

B. SYNTHESE DES PRINCIPES COMPTABLES SIGNIFICATIFS

B.1. Périmètre et critères de consolidation

Les états financiers consolidés comprennent en intégration globale les comptes de Sanofi-Synthélabo et des filiales qu'elle contrôle. La détermination du contrôle prend en compte l'existence de droits de vote potentiels effectivement exerçables ou convertibles.

Les sociétés pour lesquelles Sanofi-Synthélabo et d'autres actionnaires exercent un contrôle conjoint sur les principales politiques financières et opérationnelles sont consolidées selon la méthode de l'intégration proportionnelle. Dans ces sociétés, le Groupe reconnaît dans ses comptes sa quote-part dans les actifs et les passifs, les revenus et les dépenses ainsi que les flux de trésorerie sur les mêmes postes que ceux utilisés pour les filiales en intégration globale, au prorata de son pourcentage d'intérêt.

Le Groupe diffère la reconnaissance de sa part de marge réalisée résultant de l'achat de produits du Groupe jusqu'à ce que ces produits soient revendus à des tiers indépendants. Toutefois, s'il est probable que la perte sur une transaction se traduise par une diminution de la valeur nette réalisable desdits produits ou une perte de valeur définitive, cette perte est immédiatement constatée dans les comptes du Groupe.

Les sociétés dans lesquelles Sanofi-Synthelabo exerce une influence notable sont consolidées selon la méthode de mise en équivalence.

Toutes les transactions entre les sociétés du Groupe et tous les soldes de bilan réciproques significatifs ont été éliminés dans les états financiers consolidés.

La quote-part de résultat post-acquisition est enregistrée en résultat et les variations post-acquisition des réserves de la société sont enregistrées dans les réserves consolidées. Les résultats provenant des transactions avec des sociétés consolidées ou mises en équivalence sont éliminés au prorata du pourcentage d'intérêt que le Groupe détient dans la société, jusqu'à ce que les actifs soient revendus à un tiers indépendant.

La liste des sociétés comprises dans le périmètre de consolidation figure dans la section E. des notes annexes aux états financiers.

Les sociétés sont consolidées à partir de la date à laquelle le contrôle (exclusif, conjoint) ou l'influence notable est transféré au Groupe, et sont exclues du périmètre dès la date à laquelle le Groupe a transféré le contrôle ou l'influence notable.

B.2. Changement de méthode comptable

L'application à compter du 1^{er} janvier 2002 du règlement CRC n°2000-06 a conduit le Groupe à revoir l'ensemble de ses passifs existant au 1^{er} janvier 2002 pour déterminer s'ils étaient conformes aux nouvelles règles.

L'incidence de l'application de ce nouveau règlement s'est traduite par un ajustement des capitaux propres pour un montant net d'impôt de 24 millions d'euros.

L'application du règlement CRC n°2000-06 est sans incidence significative sur le résultat des exercices présentés.

B.3. Méthodes de conversion

Chaque filiale étrangère détermine son résultat dans la monnaie la plus représentative de son environnement économique, la monnaie fonctionnelle.

a) Comptabilisation des opérations en devises dans les comptes des sociétés

Les valeurs immobilisées et les stocks acquis en devises sont convertis en monnaie fonctionnelle aux cours de change en vigueur aux dates d'acquisition.

L'ensemble des créances et dettes libellées en devises est converti aux cours de change en vigueur à la date du bilan ou aux cours de couverture lorsque des opérations de couverture ont été réalisées sur le marché. Les gains et pertes de change qui en résultent sont enregistrés en résultat ; toutefois, les différences de change qui résultent de la conversion des avances capitalisables consenties à des filiales consolidées sont portées directement au poste "Ecart de conversion" dans les capitaux propres.

b) Conversion des comptes des filiales étrangères

La conversion en euros de l'ensemble des actifs et passifs est effectuée au cours de la monnaie fonctionnelle de la filiale étrangère en vigueur à la date du bilan, et la conversion des comptes de résultats est effectuée sur la base d'un cours moyen pondéré annuel. L'écart de conversion qui en résulte est porté directement en capitaux propres et n'est repris en résultat qu'au moment de la cession de la filiale. Par exception à cette règle générale, lorsqu'une filiale est située dans un pays où le taux d'inflation dépasse cent pour cent sur trois ans, les valeurs immobilisées et les stocks sont convertis aux cours de change en vigueur à leur date d'acquisition. Les éléments correspondants du compte de résultat, tels que la dotation aux amortissements, sont convertis aux mêmes taux que les actifs auxquels ils se rattachent ; la différence de conversion est enregistrée en résultat financier.

B.4. Ecart d'acquisition

Lors de la prise de contrôle d'une entreprise, les actifs et les passifs identifiés sont inscrits dans le bilan consolidé à leur juste valeur pour le Groupe déterminée à la date de première consolidation. La différence entre le coût d'acquisition des titres comprenant les frais afférents et la juste valeur de la quote-part du Groupe dans les actifs et les passifs identifiés à la date d'acquisition est comptabilisée en écart d'acquisition. Les écarts d'acquisition sont amortis sur des durées n'excédant pas 40 années, et déterminées en fonction du pays et de l'activité dans lesquels l'investissement a été réalisé ; les écarts d'acquisition peuvent faire

l'objet de tests de dépréciation lorsque des événements ou des circonstances surviennent, indiquant qu'un risque de perte de valeur pourrait exister. De tels événements ou circonstances existent lorsqu'interviennent des modifications significatives remettant en cause de manière durable la substance de l'investissement initial.

B.5. Autres immobilisations incorporelles

Les brevets sont amortis sur la durée de protection légale ou sur leur durée de vie économique lorsqu'elle est inférieure.

Les licences sont amorties sur la durée du contrat ou sur leur durée de vie économique lorsqu'elle est inférieure.

Les marques, droits au bail et autres actifs incorporels sont enregistrés à leur coût d'acquisition. Ils sont amortis linéairement sur leur durée de vie économique et peuvent éventuellement faire l'objet de provisions pour dépréciation déterminées sur la base des critères objectifs qui ont servi à leur première estimation.

Les acquisitions de droits relatifs à des spécialités pharmaceutiques auprès de tiers et n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché sont comptabilisées en charges immédiatement et classées en frais de recherche et de développement. Par exception, les montants qui sont attribuables à des brevets ou droits assimilés sur la molécule sont immobilisés s'ils ont une valeur de marché. Dans ce cas, ils sont amortis linéairement sur leur durée de vie économique et peuvent faire l'objet de provisions pour dépréciation lorsque la valeur d'usage est inférieure à la valeur nette comptable.

B.6. Perte de valeur sur les actifs incorporels

La valeur des actifs incorporels est revue de manière régulière dès qu'un risque de perte de valeur est identifié. Le test consiste à rapprocher la valeur nette comptable de ces actifs des flux de trésorerie futurs.

Les flux de trésorerie futurs sont établis par la Direction du Groupe sur la base des plans à moyen terme de chaque activité.

Lorsque la valeur nette comptable est supérieure à la valeur des flux de trésorerie non actualisés, une provision pour dépréciation est comptabilisée, correspondant à l'écart entre les flux de trésorerie actualisés et la valeur nette comptable. Les taux d'actualisation retenus sont déterminés en fonction des risques associés à ces activités et de la situation économique des pays dans lesquels elles s'exercent.

B.7. Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées au coût d'acquisition pour le Groupe ou à leur valeur estimée à la date de première consolidation et sont amorties selon le mode linéaire sur les durées de vie économique.

Les intérêts financiers intercalaires relatifs au financement d'immobilisations corporelles sont capitalisés pour la part encourue au cours de la période de construction.

Les immobilisations prises en location sont comptabilisées à l'actif du bilan, assorties d'une dette au passif, lorsque les conditions du contrat sont telles qu'elles transfèrent effectivement au Groupe les risques et les droits attachés à la propriété du bien.

Les durées d'amortissement des immobilisations corporelles sont les suivantes :

Constructions	20 ans
Matériel et outillage	8 à 10 ans
Autres immobilisations corporelles	4 à 10 ans

B.8. Autres participations et avances

Les titres de participations sont inscrits au bilan à leur coût d'acquisition. Cette valeur est comparée en fin de période à la valeur d'usage de ces mêmes titres après prise en compte de la quote-part de capitaux propres correspondant à la participation, des perspectives de rentabilité, de la position sur le marché et, le cas échéant, de leur valeur en bourse. Une provision est constatée lorsque la valeur d'usage est inférieure au coût d'acquisition.

B.9. Stocks

Les stocks sont évalués au plus bas du prix de revient ou de leur valeur nette de réalisation. Le prix de revient est calculé selon la méthode du prix moyen pondéré ou selon la méthode FIFO "premier entré, premier sorti". Les retours de produits sont enregistrés au coût standard de la période au cours de laquelle le retour s'est produit. Les retours attendus sont provisionnés à la date de clôture sur la base de l'expérience passée du Groupe.

B.10. Placements et dépôts à court terme

Les valeurs mobilières de placement sont évaluées au plus bas du prix d'achat ou du prix du marché. Elles comprennent les actions propres détenues aux fins des plans d'achat d'actions. Les actions propres détenues dans le cadre de plans d'options d'achat d'actions sont affectées à ces plans pour la durée de ceux-ci et sont évaluées au plus bas du prix d'acquisition ou du prix d'exercice de l'option. Les dotations aux provisions correspondantes sont enregistrées, le cas échéant, dans le résultat de la période. Une provision complémentaire sur les actions propres destinées aux plans de stock-option est comptabilisée lorsque la valeur boursière des titres, déterminée en fonction de la moyenne des 20 derniers cours de bourse précédant la clôture, selon un calcul plan par plan, est inférieure à leur valeur comptable.

La trésorerie figurant au tableau des flux de trésorerie représente les liquidités effectivement disponibles, incluant caisses, soldes bancaires disponibles, dépôts à court terme à échéance de moins de trois mois à l'origine, valeurs mobilières de placement, à l'exception des actions propres.

B.11. Reconnaissance du chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires du Groupe provient principalement de la vente de produits pharmaceutiques. Le chiffre d'affaires est reconnu dès lors que tous les critères suivants sont remplis : la preuve peut être faite de l'existence d'un accord entre les parties ; la livraison du bien a eu lieu ou la prestation a été effectuée ; le prix est fixe ou déterminable. Le chiffre d'affaires généré par les ventes de produits est reconnu lors du transfert au client des risques et des avantages liés à la propriété. Les revenus de licences sont comptabilisés en augmentation de la marge brute sur la période au cours de laquelle ils sont acquis. Les ventes de droits relatifs à des spécialités pharmaceutiques sont enregistrées en résultat exceptionnel lors de la cession, lorsqu'il n'existe pas d'obligation ou d'engagement résiduel de la part du Groupe. Les paiements reçus à la signature sur des accords de recherche et développement ou de commercialisation sont reconnus immédiatement dans le compte de résultat lorsqu'ils sont non remboursables.

Les rabais, remises et ristournes consentis aux clients et les retours de produits sont comptabilisés simultanément à la reconnaissance des ventes. Ils sont classés en réduction du chiffre d'affaires consolidé.

B.12. Coût de revient des ventes

Le coût de revient des ventes comprend principalement le coût de revient industriel des produits vendus, les revenus et charges de licences, les coûts de distribution ainsi que les contributions spécifiques au secteur pharmaceutique payées dans un certain nombre de pays à l'Etat.

B.13. Recherche et Développement

Les frais de recherche et de développement sont enregistrés en charges dans la période où ils sont engagés.

B.14. Autres produits et charges

Les autres produits et charges sont principalement constitués des rétrocessions sur opérations faites en collaboration avec des partenaires. Les rétrocessions correspondent à des ajustements du résultat opérationnel liés aux résultats à rétrocéder aux partenaires et aux résultats à recevoir de ceux-ci au titre d'accords portant sur la commercialisation de produits (note C.).

B.15. Amortissements et provisions sur immobilisations incorporelles

Les amortissements et provisions sur immobilisations incorporelles sont relatifs aux immobilisations incorporelles autres que les écarts d'acquisition, à l'exception des logiciels dont les amortissements sont inclus dans le résultat opérationnel.

B.16. Résultat financier

Le résultat financier comprend essentiellement les intérêts perçus et payés ainsi que les pertes et profits de change. Il exclut les escomptes à caractère commercial, comptabilisés en réduction du chiffre d'affaires consolidé.

B.17. Charges et produits exceptionnels

Les charges et produits exceptionnels comprennent les plus et moins-values de cession d'immobilisations corporelles, incorporelles et financières, les coûts de restructuration liés à un redimensionnement stratégique et les coûts ou provisions sur litiges se traduisant par des impacts significatifs.

B.18. Impôts

La ligne "Impôts sur les résultats" comprend l'impôt exigible et les impôts différés des sociétés consolidées. Les retenues à la source sur redevances tant intra-groupe que provenant des tiers sont comptabilisées en impôt exigible.

Le Groupe provisionne les impôts non récupérables en cas de distribution des réserves des filiales, sauf lorsque cette distribution n'est pas probable.

Le Groupe comptabilise les impôts différés selon la méthode du report variable.

Les impôts différés sont notamment constatés sur :

- les différences entre la base fiscale et la base comptable des actifs et des passifs,
- les déficits reportables.

Les actifs et passifs d'impôts différés sont calculés en utilisant le taux d'impôt voté qui sera en vigueur au moment du reversement de la différence temporaire. Une provision est enregistrée lorsque la récupération des actifs d'impôt est plus improbable que probable.

Conformément à l'application du règlement CRC 99-02, les impôts différés au bilan sont présentés en position nette par entité fiscale, à l'actif et au passif du bilan consolidé.

B.19. Engagements envers les salariés

Les engagements de Sanofi-Synthélabo en matière de retraites et indemnités assimilées sont provisionnés sur la base d'une estimation actuarielle des droits potentiels acquis par les salariés ou retraités à la date du bilan, diminués de l'évaluation des fonds disponibles.

Cette estimation, effectuée annuellement, tient compte notamment d'hypothèses d'espérance de vie, de rotation des effectifs, d'évolution des salaires et d'une actualisation des sommes à verser.

Les autres avantages sociaux postérieurs à l'emploi (soins médicaux, assurances vie) que les sociétés du Groupe ont consentis aux salariés sont également provisionnés sur la base d'une estimation actuarielle des droits potentiels acquis par les salariés à la date du bilan.

Les écarts actuariels inférieurs à 10 % de la valeur la plus élevée entre le montant de l'engagement futur et la valeur de marché des fonds investis ne sont pas comptabilisés.

B.20. Instruments financiers

Le Groupe applique une politique de couverture sécurisée de ses risques, fondée sur des instruments financiers diversifiés et liquides, visant à réduire son exposition aux risques de fluctuation des parités de change et des taux d'intérêt et à préserver les marges opérationnelles dégagées par l'activité. Les transactions portant sur des instruments financiers dérivés sont faites uniquement avec des contreparties de premier rang. Le Groupe n'exige pas de garantie sur ces transactions.

Les instruments dérivés utilisés par le Groupe pour atteindre ses objectifs en matière de couverture peuvent comprendre des contrats de change à terme, des options sur des devises étrangères ainsi que des contrats de swaps de taux d'intérêt. Ces instruments portent sur des actifs et des passifs existant à la clôture de la période ainsi que, dans certains cas, sur des engagements concernant ses transactions futures évaluées dans le cadre de son cycle annuel de planification prévisionnelle.

Les résultats relatifs aux opérations de couverture sont déterminés et comptabilisés de manière symétrique à la prise en compte des produits et charges sur les éléments couverts. Dans les cas où ces instruments ne constituent pas des couvertures, les gains ou pertes résultant de l'évaluation à leur valeur de marché à la clôture sont inscrits en résultat.

B.21. Résultat net par action

Le résultat net par action et le résultat net part du Groupe avant éléments exceptionnels et écarts d'acquisition par action sont calculés sur la moyenne pondérée du nombre d'actions en circulation durant chaque période considérée retraité au prorata temporis de leur date d'acquisition, du nombre de titres Sanofi-Synthélabo auto-détenu par le Groupe et acquis à des fins de régulation de cours. Lorsqu'il y a division du nominal ou attribution d'actions gratuites, le résultat net par action et le résultat net part du Groupe avant éléments exceptionnels et écarts d'acquisition par action des années antérieures sont ajustés en conséquence.

Le résultat net par action dilué et le résultat net par action dilué avant éléments exceptionnels et écarts d'acquisition sont calculés en supposant, d'une part l'exercice des options et des bons de souscription d'action existants et d'autre part la conversion des instruments financiers donnant accès au capital après prise en compte dans les résultats des incidences financières théoriques de ces opérations.

C. ACCORDS

C.1. Accords avec Bristol-Myers Squibb (BMS)

Deux des principaux médicaments du Groupe ont été co-développés avec Bristol-Myers Squibb : l'antihypertenseur irbésartan (Aprovel®/Avapro®/Karvea®) et l'anti-athérombotique clopidogrel (Plavix®/Iscover®).

En tant qu'inventeur des deux molécules, Sanofi-Synthélabo perçoit une redevance de découvreur sur l'ensemble du chiffre d'affaires généré par ces produits. Cette redevance est comptabilisée en diminution du coût de revient des ventes.

En tant que co-développeurs des produits, Sanofi-Synthélabo et BMS perçoivent à parité des redevances de développement de leurs deux licenciés, à qui ils ont confié dès 1997 la commercialisation des produits au travers de leurs réseaux de distribution locaux, constitués par les filiales des deux groupes. Ces licenciés couvrent des territoires distincts correspondant d'une part à l'Europe, l'Afrique et l'Asie, placés sous la responsabilité opérationnelle de Sanofi-Synthélabo, et d'autre part au reste du monde à l'exclusion du Japon, placé sous la responsabilité opérationnelle de BMS. Au Japon, Sanofi-Synthélabo a concédé une licence à BMS et au laboratoire pharmaceutique japonais Shionogi.

Le mode de commercialisation locale peut prendre différentes formes.

La co-promotion consiste à mettre en commun les moyens commerciaux et à vendre sous une seule marque. Elle est réalisée de préférence de façon contractuelle ou au travers de structures juridiques adaptées et transparentes. Chaque partenaire retient directement dans ses comptes la quote-part de résultat imposable qui lui revient.

En cas de co-marketing, chaque filiale locale commercialise les produits sous son propre nom et avec ses propres ressources, avec une marque différente.

Enfin, dans un certain nombre de pays d'Europe de l'Est, d'Afrique, d'Asie, d'Amérique latine et du Moyen Orient, les produits sont commercialisés exclusivement soit par Sanofi-Synthélabo soit par BMS.

Dans le territoire géré par Sanofi-Synthélabo, le Groupe reconnaît les opérations comme suit :

- (i) Dans la plupart des pays d'Europe de l'Ouest et d'Asie (hors Japon) y compris au Portugal pour irbésartan (Aprovel®/Avapro®/Karvea®), la commercialisation des deux produits est réalisée en co-promotion. Les structures juridiques retenues sont des sociétés en participation ou des entités fiscalement transparentes dont la majorité des parts est détenue par le Groupe et qui sont sous son leadership opérationnel. Sanofi-Synthélabo consolide l'intégralité des ventes des médicaments, ainsi que les charges correspondantes. La quote-part de résultat revenant aux filiales de BMS est comptabilisée en résultat opérationnel sur la ligne "Autres produits et charges".
- (ii) En Allemagne, Italie, Espagne, au Portugal (pour clopidogrel - Plavix®/Iscover®) et en Grèce, la commercialisation des deux produits est effectuée en co-marketing et Sanofi-Synthélabo consolide dans ses comptes les recettes et les charges de son exploitation propre.
- (iii) Dans les pays d'Europe de l'Est, d'Afrique, d'Asie, du Moyen-Orient, où les produits sont commercialisés exclusivement par Sanofi-Synthélabo, le Groupe consolide dans ses comptes les recettes et les charges de son exploitation propre.

Dans le territoire géré par BMS, le Groupe reconnaît les opérations comme suit :

- (i) Aux Etats-Unis et au Canada, la commercialisation est réalisée par l'intermédiaire d'entités de co-promotion dont la majorité des parts est détenue par BMS et qui sont sous son leadership opérationnel. Sanofi-Synthélabo ne comptabilise pas les ventes, refacture ses charges de promotion, enregistre ses revenus de licence en marge brute et reconnaît sa quote-part de résultat en résultat opérationnel sur la ligne "Autres produits et charges".
- (ii) Au Brésil, Mexique, Argentine, Colombie et Australie, la commercialisation est effectuée en co-marketing et Sanofi-Synthélabo consolide dans ses comptes les recettes et les charges de son exploitation propre.
- (iii) Dans certains autres pays d'Amérique latine, où les produits sont commercialisés exclusivement par Sanofi-Synthélabo, le Groupe consolide dans ses comptes les recettes et les charges de son exploitation propre.

Ainsi, la présentation des opérations faite par Sanofi-Synthélabo dans ses comptes, conforme à la nature juridique des accords, permet de publier un résultat opérationnel et un résultat courant consolidés qui présentent directement la quote-part de Sanofi-Synthélabo dans l'ensemble des opérations.

C.2. Accords avec Pharmacia-Searle

Jusqu'au 29 décembre 2001

L'hypnotique zolpidem (Ambien®) était commercialisé aux Etats-Unis par le biais de la joint-venture Lorex Pharmaceuticals, détenue à 49 % par le Groupe et à 51 % par Pharmacia-Searle. Cette entité était consolidée selon la méthode de l'intégration proportionnelle dans la mesure où les deux Groupes avaient signé un accord afin d'exercer un contrôle conjoint sur ses politiques financières et opérationnelles. Le Groupe percevait également des redevances de Lorex Pharmaceuticals, dont la quote-part hors Groupe était comptabilisée en augmentation de la marge brute.

La convention de partage de résultat stipulait qu'en 2000, 40 % du résultat revenait à Sanofi-Synthélabo (contre 60 % à Pharmacia-Searle). Le pourcentage a été porté à 47 % en 2001 et prévoyait 49 % du 1^{er} janvier au 15 avril 2002. L'écart entre le résultat de Lorex Pharmaceuticals et la part revenant contractuellement à Sanofi-Synthélabo a été comptabilisé en "Autres produits et charges".

La convention de partage du résultat prévoyait également le rachat par le Groupe des parts (51 %) détenues par Pharmacia-Searle le 16 avril 2002.

A partir du 30 décembre 2001

Le 30 décembre 2001, les deux partenaires ont signé un avenant à la convention de partage du résultat par lequel Pharmacia-Searle a transféré le contrôle de Lorex Pharmaceuticals au Groupe à compter de cette date. En conséquence, le bilan de Lorex Pharmaceuticals a été intégré globalement au 31 décembre 2001. En 2002, le Groupe a intégré globalement le compte de résultat de Lorex Pharmaceuticals à compter du 1^{er} janvier. Pharmacia-Searle a bénéficié de ses 51 % d'intérêts dans les résultats jusqu'au 16 avril 2002, date à laquelle le Groupe a exercé ses droits à l'acquisition des parts détenues par Pharmacia-Searle. Ces droits figurent pour un montant total de 697 millions de dollars en immobilisations incorporelles.

C.3. Accords avec Organon

L'alliance avec Organon, filiale d'Akzo Nobel, couvre la commercialisation d'Arixtra® au niveau mondial. Arixtra® a été lancé sur les marchés américain et européen en 2002. Les modalités de commercialisation varient en fonction des zones géographiques, comme suit :

- (i) Amérique du Nord : aux Etats-Unis, au Mexique et au Canada, Arixtra® est vendu par les sociétés contrôlées conjointement avec Organon. Les ventes et les charges relatives à Arixtra® sont consolidées par intégration proportionnelle sur la base de la participation de 50 % de Sanofi-Synthélabo dans la joint-venture.
- (ii) Europe et autres pays (hors Japon) : Sanofi-Synthélabo commercialise et vend Arixtra® de la même façon que ses autres produits, et l'ensemble des ventes est inclus pour ces pays dans son chiffre d'affaires consolidé. Sanofi-Synthélabo bénéficie d'une licence exclusive pour la commercialisation d'Arixtra® dans ces territoires. La redevance versée à Organon sur la base de ces ventes est comptabilisée en coût de revient des ventes.

D. PRESENTATION DES ETATS FINANCIERS

D.1. Impact des variations de périmètre

Changements significatifs intervenus au cours de l'exercice 2002

Acquisitions

Les trois principales acquisitions sur la période sont :

- l'acquisition au 16 avril 2002 de la part de 51 % de Pharmacia-Searle dans la joint-venture Lorex Pharmaceuticals (note C.2). A partir de cette date le Groupe bénéficie de 100 % des résultats de cette entité,
- l'acquisition au 1^{er} janvier 2002 de 100 % de la société Institut Médical Algérien,
- au cours de l'exercice 2002, le Groupe a également acquis les participations minoritaires détenues par des tiers dans deux sociétés en Inde et en Grèce.

Les acquisitions de l'exercice se sont traduites par la constatation d'écarts d'acquisition d'un montant brut global de 13 millions d'euros au 31 décembre 2002.

Cessions

Aucune cession significative n'a eu lieu au cours de l'exercice 2002.

Changement de méthode de consolidation

Compte tenu des nouveaux accords intervenus en 2002, la joint-venture Fujisawa Sanofi-Synthélabo (Japon) est intégrée proportionnellement au taux de 51 %. Cette entité était consolidée par intégration globale au taux de 51 % au 31 décembre 2001.

Changements significatifs intervenus au cours de l'exercice 2001

Acquisitions

En vertu de l'accord conclu entre Sanofi-Synthélabo et Pharmacia-Searle le 30 décembre 2001 (note C.2), le bilan de Lorex Pharmaceuticals a été intégré globalement au 31 décembre 2001.

L'impact du passage à la consolidation en intégration globale de Lorex Pharmaceuticals sur le bilan consolidé du Groupe au 31 décembre 2000 aurait été comme suit :

(en millions d'euros)	31 décembre 2000
Stocks	11
Clients et comptes rattachés	118
Autres actifs circulants	(44)
Total actif	85
Capitaux propres	1
Fournisseurs et comptes rattachés	16
Autres passifs circulants	68
Total passif	85

L'impact sur les autres actifs circulants provient de l'élimination à 100 % des opérations réciproques de Lorex Pharmaceuticals avec les autres sociétés du Groupe.

Les chiffres d'affaires et résultats avant impôt à 100 % réalisés par Lorex Pharmaceuticals en 2001 et 2000 s'élevaient respectivement à 905 millions de dollars et à 709 millions de dollars pour le chiffre d'affaires et 576 millions de dollars et à 420 millions de dollars pour les résultats.

Au cours de l'exercice 2001, le Groupe a également acquis les participations minoritaires détenues par des tiers dans quatre sociétés en Suède, en Turquie, au Chili et en Algérie ainsi qu'une participation majoritaire dans une société en Colombie. Ces acquisitions se sont traduites par la constatation d'écarts d'acquisition d'un montant brut global de 59 millions d'euros au 31 décembre 2001.

Cessions

Les trois principales cessions intervenues durant la période ont été les suivantes :

- le 8 février 2001, le Groupe a signé un accord de cession de sa filiale de chimie fine Sylachim à la société Dynamit Nobel, filiale du groupe allemand MG Technologies. La transaction a été valorisée à 99 millions d'euros en valeur d'entreprise (prix de cession hors endettement de la société cédée).
- le 9 février 2001, le Groupe a signé un accord de cession de la société de matériel bio-médical en urologie Porgès ainsi que de ses filiales à Mentor Corporation. La transaction a été valorisée à 35 millions d'euros en valeur d'entreprise (prix de cession hors endettement du sous-groupe cédé).
- le 15 mars 2001, le Groupe a signé un accord de cession de la société de matériel médical en cardiologie Ela Médical ainsi que de ses filiales au groupe Snia. La transaction a été valorisée à 138 millions d'euros en valeur d'entreprise (prix de cession hors endettement du sous-groupe cédé).

La valeur des actifs et passifs des activités cédées au cours de la période se présente comme suit dans le bilan consolidé au 31 décembre 2000 :

(en millions d'euros)	31 décembre 2000
Immobilisations corporelles et incorporelles	83
Impôts différés	3
Stocks	67
Clients et comptes rattachés	65
Autres actifs circulants	88
Trésorerie	6
Total actif	312
Capitaux propres	48
Dettes et passifs long terme	14
Fournisseurs	35
Autres passifs circulants	103
Dettes financières court terme	112
Total passif	312

La contribution des activités cédées aux résultats des périodes présentées est détaillée comme suit :

(en millions d'euros)	Exercice 2001	Exercice 2000
Chiffre d'affaires	39	243
Résultat opérationnel	(8)	20
Résultat net – Part du Groupe	(10)	8
Résultat net – Part du Groupe avant éléments exceptionnels et écarts d'acquisition	(10)	8

La cession de la participation dans les Laboratoires de Biologie Végétale Yves Rocher est intervenue fin décembre 2001 pour un montant de 316 millions d'euros. La plus-value nette consolidée réalisée par Sanofi-Synthelabo dans cette opération s'élève à 125 millions d'euros, au titre de l'exercice 2001.

Après cette cession, le Groupe, sur la base des informations disponibles, détient 39,1 % de la Financière des Laboratoires de Cosmétologie Yves Rocher. Cette société holding détient une participation de 51,3 % des Laboratoires de Biologie Végétale Yves Rocher. De ce fait, le Groupe possède indirectement au 31 décembre 2001 un intérêt financier de 20,1 % dans le groupe Yves Rocher.

Changements significatifs intervenus au cours de l'exercice 2000

Acquisitions

En 2000, le Groupe a acquis les participations minoritaires détenues par des tiers dans deux sociétés en Pologne et en Finlande. Ces acquisitions se sont traduites par la constatation d'écarts d'acquisition d'un montant brut global de 83 millions d'euros au 31 décembre 2000.

Cessions

Aucune cession significative n'a eu lieu au cours de l'exercice 2000.

D.2. Immobilisations incorporelles

Les immobilisations incorporelles aux 31 décembre 2002, 2001 et 2000 s'analysent comme suit :

(en millions d'euros)	31 décembre 2002	31 décembre 2001	31 décembre 2000
Écarts d'acquisition	153	153	86
Marques	53	51	40
Brevets, concessions, licences et autres	1 282	697	282
Logiciels et progiciels	135	103	77
Sous-total – autres incorporels	1 470	851	399
Total valeurs brutes	1 623	1 004	485
Amortissements et dépréciations	(328)	(195)	(84)
Valeurs nettes	1 295	809	401

L'augmentation du poste "Brevets, concessions, licences et autres" s'explique principalement par le rachat des droits sur Ambien® aux États-Unis.

Des dépréciations exceptionnelles non significatives ont été constatées sur la base de tests de perte de valeur effectués au 31 décembre 2002 selon la méthode décrite en note B.6.

D.3. Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles aux 31 décembre 2002, 2001 et 2000 s'analysent comme suit :

(en millions d'euros)	31 décembre 2002	31 décembre 2001	31 décembre 2000
Terrains	52	50	54
Constructions	611	507	445
Matériel et outillage	797	679	578
Agencements, installations et autres	311	249	205
Immobilisations en cours	218	145	135
Total valeurs brutes	1 989	1 630	1 417
Amortissements et dépréciations	(594)	(401)	(200)
Valeurs nettes	1 395	1 229	1 217

La dotation aux amortissements des immobilisations corporelles s'est élevée à 217 millions d'euros au 31 décembre 2002, contre 194 millions d'euros au 31 décembre 2001 et 181 millions d'euros au 31 décembre 2000.

Le tableau ci-dessous présente les soldes relatifs aux biens détenus en crédit-bail inclus dans les immobilisations corporelles aux 31 décembre 2002, 2001 et 2000 :

(en millions d'euros)	31 décembre 2002	31 décembre 2001	31 décembre 2000
Terrains	9	9	9
Constructions	105	107	120
Matériel et outillage	–	–	8
Total valeurs brutes	114	116	137
Amortissements et dépréciations	(56)	(51)	(52)
Valeurs nettes	58	65	85

D.4. Sociétés mises en équivalence (participations et avances)

Les participations et avances concernant les sociétés mises en équivalence s'analysent comme suit aux 31 décembre 2002, 2001 et 2000 :

(en millions d'euros)	31 décembre 2002	31 décembre 2001	31 décembre 2000
Groupe Yves Rocher	92	84	73
Autres participations et avances	17	16	13
Total	109	100	86

Au 31 décembre 2002, les participations et avances mises en équivalence correspondent principalement à la participation de 39,1 % dans la Financière des Laboratoires de Cosmétologie Yves Rocher, société mère du groupe de cosmétologie Yves Rocher.

D.5. Autres participations et avances

Aux 31 décembre 2001 et 31 décembre 2000, les autres participations et avances comprennent des créances à recevoir sur les opérations réalisées avec les partenaires qui figurent en autres actifs circulants au 31 décembre 2002.

Au 31 décembre 2000, les autres participations et avances comprennent principalement la participation directe dans les Laboratoires de Biologie Végétale Yves Rocher pour 159 millions d'euros. Comme décrit dans la note D.19, ces titres ont été cédés en décembre 2001 consécutivement à l'exercice de l'option de rachat par Yves Rocher.

D.6. Investissements

Les investissements en immobilisations corporelles et incorporelles figurant dans le tableau des flux de trésorerie consolidés comprennent :

(en millions d'euros)	Exercice 2002	Exercice 2001	Exercice 2000
Acquisitions d'immobilisations incorporelles	980	282	119
Acquisitions d'immobilisations corporelles	423	283	253
Total	1 403	565	372

En 2002, les acquisitions d'immobilisations incorporelles incluent principalement le rachat des droits sur Ambien® aux Etats-Unis provenant de l'acquisition des 51 % d'intérêts de Pharmacia-Searle dans Lorex Pharmaceuticals (voir note C.2) ainsi que le paiement du solde des droits Avapro® aux Etats-Unis.

En 2001, elles comprennent en particulier le montant décaissé dans le cadre de l'augmentation de la quote-part du Groupe dans les résultats liés à la commercialisation d'Avapro® aux Etats-Unis.

En 2000, elles correspondent d'une part à des acquisitions de produits pharmaceutiques et d'autre part à des rachats de droits de commercialisation.

Les acquisitions d'immobilisations corporelles concernent principalement les installations industrielles (chimie et fabrications pharmaceutiques) ainsi que les sites de recherche.

L'accélération du rythme d'investissements corporels en 2002 est liée aux accroissements de capacité de production pour les nouveaux produits.

D.7. Stocks

Les stocks aux 31 décembre 2002, 2001 et 2000 se décomposent comme suit :

(en millions d'euros)	31 décembre 2002	31 décembre 2001	31 décembre 2000
Matières premières	288	305	196
Travaux en-cours	144	113	178
Produits finis	474	442	396
Valeur brute	906	860	770
Provision	(83)	(55)	(33)
Valeur nette	823	805	737

Compte tenu de la diversité des activités du Groupe, certains produits vendus tant dans le Groupe qu'à l'extérieur peuvent être considérés alternativement comme des matières premières, des travaux en-cours ou des produits finis, selon les circonstances. Dans le tableau ci-dessus, les stocks sont classés selon leur nature telle que définie dans les différentes filiales qui les détiennent.

La variation de la provision sur stocks est présentée dans le tableau ci-dessous pour les exercices 2002, 2001 et 2000 :

(en millions d'euros)	Exercice 2002	Exercice 2001	Exercice 2000
Solde à l'ouverture	(55)	(33)	(4)
Variation des provisions constatées dans le résultat de la période	(85)	(66)	(42)
Utilisation des provisions constituées	53	37	14
Variation de périmètre	(2)	8	-
Effet de la variation des devises	6	(1)	(1)
Solde à la clôture	(83)	(55)	(33)

D.8. Clients et comptes rattachés

Les clients s'analysent comme suit aux 31 décembre 2002, 2001 et 2000 :

(en millions d'euros)	31 décembre 2002	31 décembre 2001	31 décembre 2000
Valeur brute	1 348	1 585	1 246
Provision	(37)	(19)	(12)
Valeur nette	1 311	1 566	1 234

La provision sur créances clients, tant en solde qu'en mouvement, n'est pas significative aux 31 décembre 2002, 2001 et 2000.

D.9. Autres actifs circulants

Les autres actifs circulants s'analysent comme suit aux 31 décembre 2002, 2001 et 2000 :

(en millions d'euros)	31 décembre 2002	31 décembre 2001	31 décembre 2000
Impôts et taxes	335	215	240
Autres créances	462	282	265
Charges constatées d'avance	57	43	48
Valeur nette	854	540	553

Le solde des autres actifs circulants au 31 décembre 2002 comprend les créances à recevoir sur les opérations réalisées avec les partenaires présentées en 2000 et 2001 en autres participations et avances (voir note D.5). Le reclassement des soldes au 1^{er} janvier 2002 s'élève à 83 millions d'euros.

Au 1^{er} janvier 2001 le solde des créances à recevoir sur les opérations réalisées avec les partenaires s'élevait à 60 millions d'euros.

D.10. Placements et dépôts à court terme

La trésorerie disponible est placée sous forme de SICAV de trésorerie et de dépôts à terme auprès de contreparties de premier rang.

Au 31 décembre 2002, Sanofi-Synthelabo détient des actions propres, essentiellement affectées aux plans d'options d'achat consentis à des membres du personnel, pour une valeur nette de 623 millions d'euros. Aux 31 décembre 2001 et 2000, le montant des actions propres s'élevait respectivement à 462 millions d'euros et 299 millions d'euros. La valeur boursière de ces titres s'élève à 813 millions d'euros au 31 décembre 2002, contre 957 millions d'euros au 31 décembre 2001 et 635 millions d'euros au 31 décembre 2000. Ces actions figurent au poste "Placements et dépôts à court terme".

Compte tenu de l'évolution du cours de bourse au cours des 20 jours précédant la clôture, ce poste inclut au 31 décembre 2002 une provision pour dépréciation d'un montant de 46 millions d'euros.

D.11. Impôts différés actifs nets

Les impôts différés actifs nets s'analysent comme suit aux 31 décembre 2002, 2001 et 2000 :

(en millions d'euros)	31 décembre 2002	31 décembre 2001	31 décembre 2000
Impôts différés sur :			
• Retraitements de consolidation	237	207	133
• Provision pour retraites et autres avantages sociaux	35	55	43
• Autres provisions non fiscalisées et divers	202	199	217
Total des impôts différés actifs nets	474	461	393

Les actifs d'impôts différés non pris en compte parce que leur récupération est jugée incertaine s'élèvent à 243 millions d'euros au 31 décembre 2002, contre 313 millions d'euros au 31 décembre 2001 et 361 millions d'euros au 31 décembre 2000.

Au 31 décembre 2002, le total des pertes fiscales reportables du Groupe s'élève à 97 millions d'euros. Leur échéancier par date d'expiration est présenté ci-dessous :

(en millions d'euros)	Déficits
2003	9
2004	6
2005	3
2006	13
2007	19
2008 et au-delà	47
Total	97

Les déficits fiscaux reportables ne pourront être utilisés que par les sociétés à l'origine des déficits fiscaux correspondants. Dans les pays ayant opté pour un régime d'intégration fiscale, les déficits fiscaux peuvent être imputés sur les bénéfices fiscaux générés par les autres sociétés du groupe fiscal consolidé.

Dans certains pays, le Groupe supporte une retenue à la source en cas de distribution de dividendes. Compte tenu des besoins d'investissements locaux la distribution d'une partie des réserves n'est pas jugée probable. Pour cette partie, qui représente respectivement 1 001 millions d'euros au 31 décembre 2002 contre 652 millions d'euros au 31 décembre 2001 et 649 millions d'euros au 31 décembre 2000, aucun impôt différé n'a été constaté.

D.12. Capitaux propres

D.12.1. Capital social

Le capital social est constitué de 732 367 507 actions de 2 euros.

Le Groupe détient 30 376 375, 11 419 291 et 8 946 924 actions propres respectivement aux 31 décembre 2002, 2001 et 2000.

D.12.2. Réserves soumises à restrictions quant à leur distribution

Au 31 décembre 2002, les réserves consolidées du Groupe ne pouvant faire l'objet d'une distribution s'élèvent à 591 millions d'euros, dont 193 millions d'euros correspondant à la réserve légale et 398 millions d'euros correspondant principalement à la réserve des plus-values à long terme, dont la distribution conduirait à un complément d'imposition.

D.12.3. Changement de méthode comptable

En application du nouveau règlement CRC n°2000-06 relatif aux passifs, des provisions non compatibles ont fait l'objet d'une reprise par la situation nette pour un montant total de 24 millions d'euros nets d'impôt.

D.12.4. Ajustements des capitaux propres liés à la fusion entre Sanofi et Synthélabo

En 2002, 2001 et 2000, un ajustement des capitaux propres lié à la fusion entre Sanofi et Synthélabo a été comptabilisé pour des montants respectifs de 59, 176 et (16) millions d'euros.

L'ajustement comprend la partie excédentaire des provisions constatées dans le bilan d'ouverture, devenue sans objet du fait de l'évolution favorable au cours de la période des risques correspondants. En 2001, il comprend également l'allocation au résultat de cession des principales cessions de la période d'une partie de la survaleur liée à la fusion entre Sanofi et Synthélabo imputée initialement sur les capitaux propres du Groupe.

Les ajustements s'analysent comme suit :

(en millions d'euros)	2002	2001	2000
Réévaluation d'actifs	-	-	88
Variations des provisions pour risques et charges et des impositions différées comptabilisées dans le bilan d'ouverture	59	90	(64)
Sortie de l'écart d'acquisition affecté aux activités cédées	-	34	-
Correction des engagements envers les salariés	-	52	(40)
Total	59	176	(16)

En 2002 et 2001, les variations des provisions pour risques et charges et des impositions différées correspondent en particulier à la résolution de certains litiges fiscaux notamment en France et aux Etats-Unis. En 2000, elles correspondent pour l'essentiel à la réévaluation de certaines situations fiscales latentes existantes à la date de la fusion.

D.12.5. Rachat d'actions

En 2002, le Groupe a mis en œuvre une politique de gestion patrimoniale et financière comprenant la possibilité de conserver, céder, transférer ou annuler les titres rachetés dans le cadre du programme de rachat d'actions portant sur 10 % des actions composant le capital autorisé par l'assemblée générale du 22 mai 2002. Les titres rachetés dans le cadre de ce programme sont inscrits en diminution des capitaux propres pour une valeur égale au prix d'achat. Les résultats de cession nets d'impôts relatifs aux transactions sur ces titres sont de même inscrits en capitaux propres. Dans ce cadre en 2002, le Groupe a racheté 16 520 795 actions pour un montant de 970 millions d'euros.

Au 31 décembre 2002, le Groupe possède 16 411 795 actions pour un montant de 963 millions d'euros.

D.12.6. Options de souscription et d'achats d'actions

Plans d'options de souscription d'actions

L'assemblée générale du 21 mai 1992 de Sanofi avait autorisé la société à consentir des options de souscription d'actions permettant aux bénéficiaires de souscrire un nombre fixe d'actions à un prix déterminé au cours d'une période donnée. Les options consenties pouvaient être exercées un an après la date d'attribution et expiraient sept ans après cette même date.

Les conditions des options de souscription d'actions accordées dans le cadre de cette autorisation sont présentées ci-dessous (en équivalent actions Sanofi-Synthélabo) :

Origine	Date de l'attribution	Nombre d'options attribuées	Date de départ d'exercice des options	Date d'expiration	Prix de souscription (euros)	Nombre d'options souscrites au 31/12/02
Sanofi	20/09/1995	1 056 000	21/09/1996	20/09/2002	10,26	1 025 640
Sanofi	18/09/1996	1 056 000	19/09/1997	18/09/2003	14,56	539 675

L'augmentation des capitaux propres qui résulterait de la levée des options exerçables à la clôture représenterait environ 7 millions d'euros.

Les levées d'options correspondant aux plans ci-dessus ont conduit à créer 362 423 actions de 2 euros au cours de l'exercice 2002 pour un montant global de 4 millions d'euros, primes comprises.

Plans d'options d'achat d'actions

Le Groupe a consenti plusieurs plans d'options d'achat d'actions. Ces plans permettent à leurs bénéficiaires d'acheter un nombre fixe d'actions à un prix déterminé au cours d'une période donnée. Les options consenties par les plans peuvent être en général exercées entre deux et cinq ans après la date d'attribution et expirent entre sept et vingt ans après cette même date. Les actions acquises par le biais de ces plans ne peuvent, en général, pas être vendues avant une période de cinq ans suivant la date d'attribution, ramenée à quatre ans à compter du plan Sanofi-Synthélabo du 24 mai 2000.

L'assemblée générale du 18 mai 1999 de Sanofi-Synthélabo avait donné la possibilité au Groupe d'attribuer à ses salariés 14 611 740 actions.

Les conditions des options d'achat d'actions accordées dans le cadre des différents plans d'options d'achat d'actions sont présentées ci-dessous (en équivalent actions Sanofi-Synthélabo) :

Origine	Date de l'attribution	Nombre d'options attribuées	Date de départ d'exercice des options	Date d'expiration	Prix d'achat (euros)	Nombre d'options levées au 31/12/02
Synthélabo	15/12/93	364 000	15/12/98	15/12/13	6,36	348 400
Synthélabo	18/10/94	330 200	18/10/99	18/10/14	6,01	305 200
Synthélabo	15/12/94	49 400	15/12/99	15/12/14	5,86	49 400
Synthélabo	15/12/95	442 000	15/12/00	15/12/15	8,50	378 400
Synthélabo	12/01/96	208 000	12/01/01	12/01/16	8,56	133 630
Synthélabo	05/04/96	228 800	05/04/01	05/04/16	10,85	114 040
Sanofi	22/09/97	1 120 000	23/09/99	22/09/04	21,46	194 020
Synthélabo	14/10/97	262 080	14/10/02	14/10/17	19,73	49 760
Synthélabo	25/06/98	296 400	26/06/03	25/06/18	28,38	-
Sanofi	10/12/98	1 200 000	11/12/00	10/12/05	34,95	24 720
Synthélabo	30/03/99	716 040	31/03/04	30/03/19	38,08	-
Sanofi-Synthélabo	24/05/00	4 292 000	25/05/04	24/05/10	43,25	-
Sanofi-Synthélabo	10/05/01	2 936 500	11/05/05	10/05/11	64,50	-
Sanofi-Synthélabo	22/05/02	3 111 850	23/05/06	22/05/12	69,94	-

Les titres offerts en options proviendront de rachats effectués en Bourse. En conséquence, ces plans d'options sont sans incidence sur les capitaux propres du Groupe au 31 décembre 2002.

En 2002, le Groupe a racheté 3 029 884 actions pour un montant de 214 millions d'euros pour l'attribution des plans d'option d'achat.

Synthèse des plans d'options de souscription et d'achat d'actions

Une synthèse des options en circulation aux 31 décembre 2002, 2001 et 2000 ainsi que des mouvements intervenus sur ces options au cours de ces exercices, est présentée ci-dessous :

	Nombre d'options	Prix d'exercice (euros)	
		Prix moyen d'exercice par action	Total (en millions)
Options en circulation au 1^{er} janvier 2000	6 392 174	21,45	137
Options attribuées	4 292 000	43,25	186
Options exercées	(499 928)	9,76	(5)
Options devenues caduques	(5 200)	19,73	-
Options en circulation au 31 décembre 2000	10 179 046	31,21	318
Options attribuées	2 936 500	64,50	189
Options exercées	(881 313)	10,98	(10)
Options devenues caduques	(76 260)	43,71	(3)
Options en circulation au 31 décembre 2001	12 157 973	40,64	494
Options attribuées	3 111 850	69,94	218
Options exercées	(847 018)	13,27	(11)
Options devenues caduques	(71 300)	36,87	(3)
Options en circulation au 31 décembre 2002	14 351 505	48,63	698

Au 31 décembre 2002, il y a 3 108 635 options exerçables ; leur prix moyen d'exercice s'élève à 24,15 euros par action. Au 31 décembre 2002, 4 271 390 options sont disponibles pour attribution. Le tableau ci-dessous synthétise les informations concernant les options en circulation et en particulier les options exerçables au 31 décembre 2002 :

Fourchette de prix d'exercice par action	En circulation			Exerçables	
	Nombre d'options	Durée de vie moyenne résiduelle (en années)	Prix moyen d'exercice par action (en euros)	Nombre d'options	Prix moyen d'exercice par action (en euros)
De 5,86 à 10,85 euros par action	288 130	12,93	9,16	288 130	9,16
De 14,56 à 28,38 euros par action	1 944 425	4,95	20,50	1 648 025	19,09
De 34,95 à 69,94 euros par action	12 118 950	8,23	54,08	1 172 480	34,95
Total	14 351 505	7,88	48,63	3 108 635	24,15

D.13. Emprunts à long terme (partie à plus d'un an)

Les emprunts à long terme du Groupe s'analysent comme suit aux 31 décembre 2002, 2001 et 2000 :

(en millions d'euros)	31 décembre 2002	31 décembre 2001	31 décembre 2000
Dettes correspondant à des contrats de crédit-bail	51	57	65
Autres emprunts à long terme	14	62	56
Total	65	119	121

Les contrats d'emprunt signés par le Groupe ne contiennent aucune clause imposant des restrictions significatives sur les activités du Groupe, notamment pour ce qui concerne sa capacité à verser des dividendes, à acquérir ou à céder d'autres activités, ou à souscrire à des emprunts supplémentaires. Il n'y a par ailleurs aucune disposition contractuelle particulière associée à ces emprunts susceptible de modifier les conditions de remboursement ou la charge financière y afférent.

Le tableau ci-après présente une analyse des emprunts long terme par échéance aux 31 décembre 2002, 2001 et 2000 :

(en millions d'euros)	31 décembre 2002	31 décembre 2001	31 décembre 2000
2002	–	–	8
2003	–	55	55
2004	11	11	9
2005	8	9	8
2006	7	8	6
2007	4	4	5
Au-delà	35	32	30
Total	65	119	121

Le tableau ci-après présente une analyse des emprunts long terme par taux d'intérêt aux 31 décembre 2002, 2001 et 2000 après prise en compte des instruments de couverture. La répartition par taux d'intérêt a été effectuée en fonction des taux à la clôture de l'exercice.

(en millions d'euros)	31 décembre 2002	31 décembre 2001	31 décembre 2000
Moins de 5 %	8	54	54
5 à 7,5 %	51	53	52
7,5 à 10 %	6	12	15
Total	65	119	121
<i>Dont :</i>			
– taux fixe	15	21	22
– taux variable	50	98	99

Le tableau ci-après présente une analyse des emprunts long terme par monnaie d'endettement aux 31 décembre 2002, 2001 et 2000 après prise en compte des instruments de couverture :

(en millions d'euros)	31 décembre 2002	31 décembre 2001	31 décembre 2000
Euro	58	110	118
Dollar US	2	2	3
Autres devises	5	7	–
Total	65	119	121

Les intérêts sur les emprunts (parts à court terme et long terme) et sur les lignes de crédit payés au cours de chacune des périodes sont résumés dans le tableau ci-dessous :

(en millions d'euros)	Exercice 2002	Exercice 2001	Exercice 2000
Intérêts payés	22	18	19

D.14. Provisions et autres passifs à long terme

Les provisions et autres passifs à long terme s'analysent comme suit aux 31 décembre 2002, 2001 et 2000 :

(en millions d'euros)	31 décembre 2002	31 décembre 2001	31 décembre 2000
Provisions pour retraites et autres avantages (D.14.1)	427	474	474
Provisions pour restructurations (D.14.2)	8	46	61
Autres provisions pour risques (1) (D.14.3)	347	431	469
Autres passifs à long terme (D.14.4)	4	102	126
Total	786	1 053	1 130
(1) Dont :			
– Risques environnementaux	21	30	23
– Risques produits	20	25	21

D.14.1. Provisions pour retraites et autres avantages

Le Groupe et ses filiales ont un nombre important de plans de retraite au bénéfice d'une majorité de salariés. Les caractéristiques spécifiques de ces plans (formules de prestations, politique d'investissement dans les fonds et actifs détenus) varient en fonction des lois et des réglementations applicables dans chaque pays où travaillent les salariés. Plusieurs de ces plans sont à prestations définies et couvrent, outre les salariés, certains administrateurs.

Une évaluation actuarielle des engagements a été effectuée pour les clôtures des 31 décembre 2002, 2001 et 2000.

Ces calculs intègrent :

- des hypothèses de rotation des effectifs, des probabilités de mortalité et des hypothèses d'évolution des salaires,
- une hypothèse de départ à la retraite variant entre 60 et 65 ans pour une durée d'activité professionnelle totale permettant des droits à retraite à taux plein pour le personnel des sociétés françaises, des hypothèses de départ à la retraite pour le personnel des sociétés étrangères qui tiennent compte des contextes économiques et démographiques locaux,
- des taux d'actualisation permettant de déterminer la valeur actuelle des engagements. Le taux d'actualisation utilisé pour l'évaluation actuarielle aux dates de clôture se situe aux valeurs et fourchettes suivantes :
 - pour les sociétés de la zone Euro, 5,25 % au 31 décembre 2002 et 2001 contre 5,5 % au 31 décembre 2000
 - pour les régimes de retraite américains, 6,75 % au 31 décembre 2002 contre 7 % aux 31 décembre 2001 et 2000
 - pour les régimes de retraite anglais, 5,50 % au 31 décembre 2002 contre 5,75 % au 31 décembre 2001 et 6 % au 31 décembre 2000
 - pour les autres régimes, entre 2 % et 12 % au 31 décembre 2002 et entre 2,5 % et 14,5 % au 31 décembre 2001 et entre 2,5 % et 15 % au 31 décembre 2000.
- une hypothèse de rentabilité à long terme pour les fonds investis en garantie des plans de retraite. Cette hypothèse de rentabilité des fonds varie selon les sociétés de 5 % à 10 % au 31 décembre 2002, 4 % à 15 % au 31 décembre 2001 et de 5,15 % à 15 % au 31 décembre 2000. L'essentiel des fonds investis sont aux Etats-Unis et au Royaume Uni. Les taux retenus de la rentabilité à long terme sont les suivants :
 - pour les régimes de retraite américains, 8,5 % au 31 décembre 2002 contre 8,75 % aux 31 décembre 2001 et 2000
 - pour les régimes de retraite anglais, 6,50 % aux 31 décembre 2002 et 2001 et 7 % au 31 décembre 2000.

D.14.2. Provisions pour restructurations

Le tableau ci-dessous présente les mouvements intervenus sur 2002, 2001 et 2000 sur les provisions pour restructurations classées en autres passifs à long terme et en autres passifs circulants (note D.15) :

(en millions d'euros)	Exercice 2002	Exercice 2001	Exercice 2000
Solde à l'ouverture	82	149	323
Dont :			
- classé en autres passifs à long terme	46	61	135
- classé en autres passifs circulants	36	88	188
Dotations constatées dans le résultat de la période	1	6	-
Reprises de provisions en application du règlement CRC n° 2000-06	(20)	-	-
Reprises de provisions comptabilisées dans le bilan d'ouverture	(4)	(16)	(14)
Utilisation des provisions	(30)	(57)	(159)
Effet de la variation des devises	(2)	-	(1)
Solde à la clôture	27	82	149
Dont :			
- classé en autres passifs à long terme	8	46	61
- classé en autres passifs circulants	19	36	88

Suite à la fusion entre Sanofi et Synthélabo en 1999, le Groupe a mis en œuvre des actions de restructuration portant essentiellement sur le regroupement des sièges au niveau mondial, la réorganisation des forces de vente ainsi que la fermeture ou le redimensionnement de sites industriels à travers le monde. Ces actions de restructuration démarrées en 1999 ont été majoritairement réalisées sur 2000 et 2001. En France, le programme de restructuration concernant la réduction des effectifs s'est traduit par la mise en place d'un plan volontaire de départ en retraite anticipé pour les personnes âgées de 55 ans au 31 décembre 1999.

En 2000, le Groupe a finalisé l'évaluation de ses coûts de restructuration engagés suite à la fusion entre Sanofi et Synthélabo. Une reprise de provision nette a été constatée à hauteur de (14) millions d'euros, correspondant pour 18 millions d'euros à la révision des plans initiaux de capacités industrielles notamment en termes de coûts de réduction d'effectifs et pour (32) millions d'euros à la limitation des coûts restant à engager relatifs aux autres actions de restructuration concernant en particulier des mises au rebut ou dépréciation d'actifs corporels.

Les dépenses engagées en 2002, 2001 et 2000 correspondant aux utilisations de provisions portent principalement sur les réductions d'effectifs pour respectivement 11, 56 et 145 millions d'euros et sont localisées essentiellement en Europe de l'Ouest.

D.14.3. Autres provisions pour risques

Le tableau ci-dessous présente pour les exercices 2002, 2001 et 2000 les mouvements par nature intervenus sur les autres provisions pour risques, incluant les provisions pour risques et litiges environnementaux, fiscaux, commerciaux, produits et propriété intellectuelle :

(en millions d'euros)	Exercice 2002	Exercice 2001	Exercice 2000
Solde à l'ouverture	431	469	302
Dotations constatées dans le résultat de la période	88	77	70
Reprises de provisions en application du règlement CRC n° 2000-06	(11)	-	-
Reprises de provisions comptabilisées dans le bilan d'ouverture	(32)	(96)	63
Utilisation des provisions	(14)	(35)	(13)
Reclassements de compte à compte	(92)	12	44
Effet de la variation des devises	(23)	4	3
Solde à la clôture	347	431	469

Des procès et réclamations, dans lesquels le Groupe est partie prenante, sont actuellement en cours. Ils portent notamment sur des litiges commerciaux ou de propriété intellectuelle, des contrôles fiscaux et autres sujets ayant une incidence sur le cours normal de son activité.

Des provisions pour risques fiscaux sont constituées lorsque le Groupe estime que l'Administration Fiscale pourrait être amenée à remettre en cause une position fiscale prise par le Groupe ou l'une de ses filiales.

Une évaluation de ces risques a été effectuée avec le concours des avocats du Groupe et des provisions ont été enregistrées lorsque les circonstances les rendaient nécessaires.

En 2002, les reclassements correspondent principalement au transfert à court terme des provisions constituées qui feront l'objet d'un décaissement en 2003 et qui figurent en "autres dettes".

D.14.4. Autres passifs à long terme

Aux 31 décembre 2001 et 2000, les autres passifs à long terme comprennent des dettes liées aux opérations réalisées avec les partenaires qui figurent en autres passifs circulants au 31 décembre 2002 (voir note D.15).

D.15. Autres passifs circulants

Les autres passifs circulants s'analysent comme suit aux 31 décembre 2002, 2001 et 2000 :

(en millions d'euros)	31 décembre 2002	31 décembre 2001	31 décembre 2000
Impôts et taxes	472	597	317
Dettes sociales	384	418	352
Provisions pour restructurations (D.14.2)	19	36	88
Autres dettes	724	943	543
Total	1 599	1 994	1 300

En 2001, les autres dettes comprennent notamment la partie non payée des acquisitions de la période ainsi que l'impact de la consolidation en intégration globale du bilan de Lorex Pharmaceuticals.

En 2002, les autres dettes comprennent également le reclassement du solde au 1^{er} janvier 2002 des dettes liées aux opérations réalisées avec les partenaires pour un montant de 85 millions d'euros.

Au 1^{er} janvier 2001, le solde des dettes liées aux opérations réalisées avec les partenaires s'élevait à 89 millions d'euros.

La partie non payée des acquisitions de la période, qui figure en autres dettes, s'élève à 24 millions d'euros au 31 décembre 2002, 170 millions d'euros au 31 décembre 2001 et est non significative au 31 décembre 2000.

D.16. Dettes financières à moins d'un an

Les dettes financières à moins d'un an s'analysent comme suit aux 31 décembre 2002, 2001 et 2000 :

(en millions d'euros)	31 décembre 2002	31 décembre 2001	31 décembre 2000
Emprunts à long terme, part à moins d'un an	55	9	12
Autres dettes financières à moins d'un an	146	156	145
Banques créditrices	150	120	134
Total	351	285	291

D.17. Instruments financiers dérivés

Le tableau ci-dessous présente les valeurs notionnelles des instruments financiers dérivés du Groupe non utilisés aux 31 décembre 2002, 2001 et 2000 :

(en millions d'euros)	31 décembre 2002	31 décembre 2001	31 décembre 2000
Contrats d'échange de taux d'intérêt	46	46	46
Options sur les devises – ventes de Put ⁽¹⁾	51	24	12
Options sur les devises – ventes de Call ⁽²⁾	758	705	314
Options sur les devises – achats de Put ⁽³⁾	448	413	164
Options sur les devises – achats de Call ⁽⁴⁾	90	40	39
Contrats de vente à terme de devises – financier ⁽⁵⁾	1 033	1 016	741
Contrats d'achat à terme de devises – financier ⁽⁶⁾	131	254	248

(1) dont 51 millions d'euros sur la couronne norvégienne au 31 décembre 2002 ; 18 millions d'euros sur le dollar US au 31 décembre 2001 ; 6 millions d'euros sur le franc suisse et 6 millions d'euros sur le dollar US au 31 décembre 2000.

(2) dont 568 millions d'euros sur le dollar US et 163 millions d'euros sur le yen au 31 décembre 2002 ; 527 millions d'euros sur le dollar US et 157 millions d'euros sur le yen au 31 décembre 2001 ; 220 millions d'euros sur le dollar US et 74 millions d'euros sur le yen au 31 décembre 2000.

(3) dont 321 millions d'euros sur le dollar US et 96 millions d'euros sur le yen au 31 décembre 2002 ; 326 millions d'euros sur le dollar US et 77 millions d'euros sur le yen au 31 décembre 2001 ; 113 millions d'euros sur le dollar US et 43 millions d'euros sur le yen au 31 décembre 2000.

(4) dont 45 millions d'euros sur le dollar US, 19 millions d'euros sur le yen et 26 millions d'euros sur la couronne norvégienne au 31 décembre 2002 ; 16 millions d'euros sur le yen, 10 millions d'euros sur le dollar US et 9 millions d'euros sur la couronne norvégienne au 31 décembre 2001 ; 31 millions d'euros sur le dollar US et 6 millions d'euros sur le yen au 31 décembre 2000.

(5) dont 798 millions d'euros sur le dollar US, 79 millions d'euros sur le yen, 60 millions d'euros sur la livre sterling, 26 millions d'euros sur le dollar canadien, 16 millions d'euros sur la couronne tchèque et 10 millions d'euros sur la couronne norvégienne au 31 décembre 2002 ; 812 millions d'euros sur le dollar US, 87 millions d'euros sur le yen, 45 millions d'euros sur la livre sterling et 29 millions d'euros sur le dollar canadien au 31 décembre 2001 ; 593 millions d'euros sur le dollar US, 83 millions d'euros sur le yen, 29 millions d'euros sur la livre sterling et 20 millions d'euros sur le dollar canadien au 31 décembre 2000.

(6) dont 68 millions d'euros sur le franc suisse, 33 millions d'euros sur la couronne norvégienne et 10 millions d'euros sur la livre sterling au 31 décembre 2002 ; 118 millions d'euros sur le dollar US, 88 millions d'euros sur le franc suisse, 30 millions d'euros sur la couronne norvégienne au 31 décembre 2001 ; 103 millions d'euros sur le dollar US, 83 millions d'euros sur le franc suisse, 36 millions d'euros sur la livre sterling et 14 millions d'euros sur le yen au 31 décembre 2000.

Juste valeur des instruments financiers

La valeur nette comptable et les estimations de la juste valeur de certains des instruments financiers du Groupe aux 31 décembre 2002, 2001 et 2000 sont présentées ci-dessous :

(en millions d'euros)	2002		2001		2000	
	Valeur nette comptable	Juste valeur	Valeur nette comptable	Juste valeur	Valeur nette comptable	Juste valeur
Dette à long terme (hors engagement de crédit-bail)	14	14	62	62	56	56
Contrats de vente à terme de devises	23	48	2	23	21	49
Contrats d'achat à terme de devises	1	4	2	3	-	(3)
Options sur les devises – ventes de Put	1	-	-	-	-	-
Options sur les devises – ventes de Call	19	3	17	10	8	3
Options sur les devises – achats de Put	21	36	17	20	8	14
Options sur les devises – achats de Call	1	2	-	2	-	-

Les valeurs nettes comptables des disponibilités, comptes clients, découverts bancaires, comptes fournisseurs et autres dettes à court terme sont considérées par le Groupe comme proches de leurs justes valeurs en raison de leur échéance à court terme et de l'existence de marchés pour ces instruments.

Les méthodes et hypothèses suivantes ont été retenues par le Groupe pour l'estimation de la juste valeur des instruments financiers :

- dette à long terme (hors engagement de crédit-bail) – La valeur nette comptable de la dette à long terme à taux variables du Groupe est proche de sa juste valeur. La juste valeur de la dette à long terme à taux fixes a été estimée sur la base des taux d'intérêts disponibles pour des instruments d'endettement présentant des conditions, risques et échéances similaires. La dette à long terme du Groupe est essentiellement composée de dettes à taux variables,
- contrats à terme sur les devises (achats et ventes) – La juste valeur des contrats à terme sur les devises a été estimée sur la base des montants potentiellement réalisables, en fonction des taux des marchés à terme,
- options sur les devises (achats et ventes) – La juste valeur des options sur les devises a été obtenue sur la base des cotations des banques. Ces valeurs représentent le montant net estimé que le Groupe recevrait ou paierait pour dénouer ces accords.

D.18. Obligations contractuelles et autres engagements commerciaux

Obligations contractuelles données

(en millions d'euros)	Total	Paiements dus par période		
		- d'1 an	De 1 à 5 ans	+ de 5 ans
Dettes à long terme hors crédit-bail (Notes D.13 et D.16)	63	49	8	6
Obligations en matière de location-financement – Crédit-bail ou location avec rachat (y compris les intérêts)	72	9	29	34
Contrats de locations simples	425	70	191	164
Obligations d'achat irrévocables	65	60	5	-
Autres obligations à long terme	202	33	128	41
Total	827	221	361	245

Autres engagements commerciaux donnés

(en millions d'euros)	Total	Engagements par période		
		- d'1 an	De 1 à 5 ans	+ de 5 ans
Lignes de crédit	-	-	-	-
Lettres de crédit	-	-	-	-
Garanties :				
- données	66	37	9	20
- reçues	(60)	(60)	-	-
Obligations de rachat	-	-	-	-
Autres engagements commerciaux	-	-	-	-
Total	6	(23)	9	20

Locations

Contrats de crédit-bail

Les loyers minimaux futurs relatifs aux contrats de crédit-bail au 31 décembre 2002 s'élevaient à 72 millions d'euros, incluant des intérêts pour 15 millions d'euros. L'échéancier de paiement se présente comme suit :

(En millions d'euros)	Intérêts	Nominal	Total
2003	3	6	9
2004	3	7	10
2005	2	6	8
2006	1	5	6
2007	1	4	5
2008 et au-delà	5	29	34
Total	15	57	72

Locations simples

Le Groupe loue certains de ses locaux et équipements utilisés dans le cadre de ses activités ordinaires. Les loyers futurs minimaux sur la durée de prise ferme des locations simples au 31 décembre 2002 s'élevaient à 425 millions d'euros, avec un échéancier de paiement comme suit :

(en millions d'euros)	au 31 décembre 2002
2003	70
2004	63
2005	47
2006	41
2007	40
2008 et au-delà	164
Total	425

La charge de loyer comptabilisée par le Groupe pour chacun des exercices clos aux 31 décembre 2002, 2001 et 2000 s'élève respectivement à 87 millions d'euros, 79 millions d'euros et 87 millions d'euros.

Obligations d'achat irrévocables

Elles comprennent essentiellement des engagements fermes vis-à-vis de fournisseurs d'immobilisations.

Autres obligations à long terme

Au 31 décembre 2002, elles comprennent les redevances à payer sur la commercialisation du produit Arixtra® dans le cadre des accords avec NV Organon hors Etats-Unis, Canada, Japon et Mexique. En contrepartie de la reprise des droits, Sanofi-Synthélabo s'est en effet engagé à effectuer des paiements échelonnés en fonction de l'approbation d'indications complémentaires. Organon pourra percevoir à ce titre au maximum 100 millions de dollars. En outre, Sanofi-Synthélabo s'est engagé à payer des redevances minimum (75 millions de dollars).

Par ailleurs, dans le cadre de trois contrats de licence pharmaceutique, Sanofi-Synthélabo devra payer des redevances minimum d'un montant de 17 millions d'euros.

Sanofi-Synthélabo a souscrit en 2002 à une augmentation de capital réservée de la société Immuno-Designed Molecules (IDM) pour un montant de 20 millions d'euros. Sanofi-Synthélabo s'est engagé à réaliser dans le futur un investissement complémentaire de 10 millions d'euros sous forme d'augmentation de capital. Au 31 décembre 2002, Sanofi-Synthélabo détient 1 700 145 actions d'IDM soit 12,7 % du capital. Ce pourcentage pourrait varier dans le futur en fonction de cet engagement et de la conversion d'instruments financiers existants dans le capital d'IDM.

Garanties données

Il s'agit de cautions pour 50 millions d'euros et de sûretés réelles pour 16 millions d'euros.

Garanties reçues

Elles sont constituées essentiellement de cautions.

Périmètre de consolidation

Le Groupe n'a pas de structure déconsolidante et l'ensemble de ses opérations est reflété dans les comptes des sociétés consolidées pour chacune des périodes présentées.

Hormis les engagements mentionnés ci-dessus (notes D.17 et D.18), il n'existe pas d'autres engagements significatifs ou qui pourraient le devenir dans le futur, à l'exception des engagements relatifs aux accords de collaboration et des compléments de prix éventuels sur Avapro® aux Etats-Unis décrits en note D.19.

D.19. Autres engagements et aléas

Complément de prix

Dans le cadre de l'augmentation de la quote-part du Groupe dans les résultats liés à la commercialisation d'Avapro® aux Etats-Unis (note D.6), le Groupe pourrait devoir effectuer un paiement complémentaire dépendant du niveau des ventes nettes de ce produit aux Etats-Unis en 2003. Ce paiement serait effectué en 2004 sur la base d'un pourcentage appliqué à la fraction des ventes excédant un seuil défini contractuellement.

Accords de recherche et de développement

Certains versements pourraient devoir être effectués à nos partenaires de recherche et de développement au titre des accords de collaboration. Ces accords couvrent généralement plusieurs produits et donnent à Sanofi-Synthélabo la possibilité de participer au développement produit par produit. Lorsque Sanofi-Synthélabo exerce un droit relatif à un produit donné, il verse une indemnité à son partenaire dans le cadre de la collaboration et reçoit, en contrepartie, les droits de propriété intellectuelle sur le produit. Sanofi-Synthélabo doit aussi généralement financer certains, voire tous les frais de développement des produits qu'il a choisis et effectuer des versements à ses partenaires lorsque ces produits atteignent certaines étapes clés du développement.

Les principaux accords de collaboration sont :

- un accord de collaboration avec Organon pour développer des oligosaccharides anti-thrombotiques (dans la continuation du travail résultant du développement d'Arixtra®),
- un accord de collaboration avec Cephalon pour le développement d'inhibiteurs de l'angiogénèse, au titre duquel les paiements pour le premier produit pourraient atteindre 32 millions de dollars US,
- un accord avec IDM pour le développement de traitements d'immunothérapie cellulaire dans le domaine du cancer, au titre duquel IDM a accordé à Sanofi-Synthélabo 20 options de développement sur ses programmes de recherche et développement en-cours et futurs. Au titre d'une option aboutissant à un produit commercialisé, IDM pourrait percevoir un montant global entre 17 et 32 millions d'euros, en fonction du potentiel de marché ainsi que le remboursement des frais de développement. Sanofi-Synthélabo pourra contractuellement et sans pénalité interrompre à tout moment le programme de développement pour chaque option exercée. En 2002, Sanofi-Synthélabo n'a exercé qu'une option sur un programme pour le traitement du mélanome.
- Par ailleurs, deux autres contrats relatifs à des travaux de recherche pourraient donner lieu à des paiements différés (1 à 4 millions d'euros par molécule).

En raison de la nature incertaine des travaux de développement, il est impossible de prévoir si Sanofi-Synthélabo exercera son option pour un produit ou si les stades de développement prévus seront atteints ou de prévoir le nombre de molécules pouvant atteindre les différentes phases. Pour cette raison, il est impossible d'estimer le montant maximum total que Sanofi-Synthélabo paiera effectivement à l'avenir au titre des accords de collaboration en vigueur. Etant donné la nature de son activité, il est improbable que Sanofi-Synthélabo exerce l'ensemble des options pour tous les produits ou que tous les stades clés de développement soient atteints.

Litiges et réclamations

Suite à la fusion entre Sanofi et Synthélabo, le Groupe était en litige avec les autres actionnaires du Groupe Yves Rocher qui rejetaient l'inscription en compte au nom du nouveau Groupe fusionné Sanofi-Synthélabo des actions détenues antérieurement à cette date par Sanofi dans les sociétés Financière des Laboratoires de Cosmétologie Yves Rocher et Laboratoires de Biologie Végétale Yves Rocher.

Suite aux conclusions rendues par l'expert en novembre 2001, et en accord avec le jugement, les Laboratoires de Biologie Végétale Yves Rocher ont fait acquérir la participation de Sanofi-Synthélabo dans leur capital.

Conformément à l'arrêt de la Cour d'Appel de Rennes du 10 janvier 2001, Sanofi-Synthélabo reste actionnaire de la Financière des Laboratoires de Cosmétologie Yves Rocher à hauteur de 39,1 %. Cette société holding détient une participation de 51,3 % dans les Laboratoires de Biologie Végétale Yves Rocher. De ce fait, le Groupe possède indirectement, au 31 décembre 2001 un intérêt financier de 20,1 % dans le groupe Yves Rocher.

Au cours du premier semestre 2001, Sanofi-Synthélabo d'une part, et la Financière des Laboratoires de Cosmétologie Yves Rocher d'autre part, ont formé des pourvois en cassation à l'encontre des arrêts susvisés.

En plus du litige décrit ci-dessus, le Groupe est partie prenante dans un certain nombre d'autres actions en justice ou de réclamations (note D.14.3).

Risques environnementaux

Le Groupe est impliqué à différents niveaux dans des investigations ou dans des activités d'assainissement liées à des sujets d'ordre environnementaux sur certains sites. Lorsqu'un risque est identifié, la pratique du Groupe est de déterminer la nature et l'étendue des actions à mener pour remise en état d'un site, puis d'obtenir une estimation des coûts de remise en état et de les provisionner. Pour chacune des périodes présentées, les estimations des coûts de remise en état ont été provisionnées. Dans la mesure où le Groupe poursuit ses efforts pour se conformer aux lois et règlements en matière d'environnement, des coûts potentiels supplémentaires peuvent être identifiés. Le Groupe ne pense pas que les coûts supplémentaires qui pourraient s'avérer nécessaires au titre des travaux de remise en état puissent avoir des conséquences dommageables significatives sur la position financière ou sur les résultats du Groupe.

D.20. Frais de personnel

Les frais de personnel, qui intègrent les indemnités de départ versées durant la période, se sont élevés à 1 937 millions d'euros au cours de l'exercice 2002, contre 1 708 millions d'euros au cours de l'exercice 2001 et 1 541 millions d'euros au cours de l'exercice 2000.

Les effectifs étaient respectivement de 32 436, 30 514 et 29 200 salariés aux 31 décembre 2002, 2001 et 2000.

Les effectifs par fonction se répartissent de la façon suivante aux 31 décembre 2002, 2001 et 2000 :

	31 décembre 2002	31 décembre 2001	31 décembre 2000
Recherche et développement	6 718	6 273	6 203
Force de vente	11 015	10 336	8 636
Production	8 043	7 651	8 288
Autres	6 660	6 254	6 073
Total	32 436	30 514	29 200

Le montant des rémunérations versées aux 12 principaux dirigeants du Groupe au cours de l'exercice 2002 est de 7,5 millions d'euros contre 6,2 millions d'euros au 31 décembre 2001 et 5,6 millions d'euros au 31 décembre 2000 pour les 13 principaux dirigeants.

D.21. Résultat de change

Le Groupe a comptabilisé un produit net de change de 48 millions d'euros pour 2002 contre 5 millions d'euros pour 2001 et une perte nette de change de 25 millions d'euros pour 2000.

D.22. Charges et produits exceptionnels

Les charges et produits exceptionnels s'analysent comme suit pour les exercices 2002, 2001 et 2000 :

(en millions d'euros)	Exercice 2002	Exercice 2001	Exercice 2000
Plus et moins-values de cessions	10	281	46
Autres éléments exceptionnels	-	-	-
Total	10	281	46

Aucune cession significative n'est intervenue au cours de l'année 2002.

En 2001, les plus et moins-values de cession correspondent principalement aux quatre cessions majeures de la période – Sylachim, Porgès, Ela Médical et la participation directe dans Laboratoires de Biologie Végétale Yves Rocher (notes D.1 et D.5). Le profit dégagé sur ces quatre cessions inclut l'affectation d'une partie de l'écart d'acquisition généré par la fusion entre Sanofi et Synthélabo, qui a été enregistré à l'origine directement en réduction des capitaux propres.

En 2000, les plus et moins-values de cession correspondent à la cession de participations dans deux sociétés cotées.

D.23. Impôts sur les résultats

Le Groupe a opté pour des régimes d'intégration fiscale dans un certain nombre de pays dont principalement la France, l'Allemagne et les Etats-Unis.

Le résultat avant impôt et l'impôt correspondant du Groupe pour chacun des exercices clos aux 31 décembre 2002, 2001 et 2000 se décomposent comme suit :

(en millions d'euros)	Exercice 2002	Exercice 2001	Exercice 2000
Résultat avant impôt			
France	1 357	1 317	806
Etranger	1 215	1 097	796
Total	2 572	2 414	1 602
Impôt			
France	(335)	(473)	(296)
Etranger	(411)	(369)	(315)
Total	(746)	(842)	(611)

La charge d'impôt s'analyse comme suit pour les exercices 2002, 2001 et 2000 :

(en millions d'euros)	Exercice 2002	Exercice 2001	Exercice 2000
Impôt courant	(794)	(906)	(491)
Impôt différé	48	64	(120)
Total	(746)	(842)	(611)

(en millions d'euros)	Exercice 2002	Exercice 2001	Exercice 2000
Impôt sur le résultat courant	(745)	(778)	(593)
Impôt sur amortissements d'écarts d'acquisition et autres éléments exceptionnels	(1)	(64)	(18)
Total	(746)	(842)	(611)

L'écart entre le taux effectif d'imposition sur le résultat courant et le taux de l'impôt sur les sociétés en vigueur en France s'analyse comme suit pour les exercices 2002, 2001 et 2000 :

(en %)	Exercice 2002	Exercice 2001	Exercice 2000
Taux de l'impôt en vigueur en France	35	36	38
Effet de la taxation à taux réduit en France	(4)	(3)	(4)
Loxex Pharmaceuticals	(1)	-	-
Autres	(1)	3	4
Taux effectif d'imposition sur le résultat courant	29	36	38
Impact des éléments exceptionnels	-	(1)	-
Taux effectif d'imposition global	29	35	38

Comme indiqué en note C.2, à compter du 1^{er} janvier 2002, le Groupe intègre globalement Lorex Pharmaceuticals. Le résultat courant comprend donc la totalité des résultats de cette société y compris la part de résultat revenant à Pharmacia-Searle sur la période du 1^{er} janvier 2002 au 15 avril 2002. Celle-ci étant une société fiscalement transparente, la ligne "Impôts sur les résultats" n'inclut que la charge imputable au Groupe. Ceci se traduit par une minoration du taux effectif d'imposition de 1,2 point.

Le poste "Autres" comprend notamment l'écart entre le taux français et les taux applicables à l'étranger et pour les exercices 2000, 2001 et 2002 l'impact de la réestimation de certains risques fiscaux du Groupe.

Le montant effectivement décaissé au cours de l'exercice relatif au paiement des impôts sur les résultats s'élève à 1 120 millions d'euros pour l'exercice 2002 contre 449 millions d'euros pour 2001 et 378 millions d'euros pour 2000.

D.24. Part des actionnaires minoritaires

Au 31 décembre 2002, le poste "Part des actionnaires minoritaires" comprend principalement la quote-part de résultat de Lorex Pharmaceuticals revenant à Pharmacia-Searle au titre de la période du 1^{er} janvier au 15 avril 2002 (voir note C.2).

D.25. Relations avec les entreprises liées

Les relations à caractère financier existant avec les Groupes TotalFinaElf et L'Oréal préalablement à la fusion ont été pour la plupart d'entre elles dénouées au 31 décembre 1999 et restent non significatives aux 31 décembre 2002, 2001 et 2000.

D.26. Evénements postérieurs

A la date d'arrêté des comptes, le Groupe n'a connaissance d'aucun événement postérieur à la clôture du 31 décembre 2002 susceptible d'avoir un impact significatif sur les comptes présentés.

D.27. Ventilation du chiffre d'affaires

Le Groupe n'est pas dépendant d'un seul de ses clients ni d'un groupe de clients pour ses ventes. Les produits sont vendus dans le monde entier à une clientèle variée, qui comprend des pharmacies, des hôpitaux, des centres répartiteurs, des administrations, des médecins, des grossistes et autres distributeurs.

Les ventes des principaux produits s'établissent comme suit pour chacun des exercices clos aux 31 décembre 2002, 2001 et 2000 :

(en millions d'euros)	Exercice 2002	Exercice 2001	Exercice 2000
Stilnox®/Ambien®/Myslee®	1 424	786	582
Plavix®	987	705	437
Aprovel®/Avapro®	562	423	300
Eloxatine®	389	196	141
Fraxiparine®	324	297	255
Dépakine®	267	243	211
Xatral®	182	148	120
Cordarone®	162	162	156
Tildiem®	141	152	154
Ticlid®	137	205	235
Solian®	135	116	93
Corotrope®/Primacor®	127	237	180
Aspégic® et dérivés	108	100	100
Dogmatil®	78	124	134
Kerlone®	77	82	77

D.28. Information sectorielle

Le Groupe n'opère que dans un seul secteur – la Recherche et Développement, la production et la vente de produits pharmaceutiques.

Le Groupe a agrégé toutes ses lignes de produits éthiques dans la mesure où elles présentent de fortes similarités en terme d'environnement réglementaire, de processus de production, de méthodes de distribution et de types de clients. Les opérations concernant les activités génériques et OTC sont non significatives et ont été agrégées avec les activités éthiques.

L'activité du Groupe est principalement localisée dans trois zones géographiques : "Europe", "Etats-Unis" et "Autres pays".

Le tableau ci-après fournit l'analyse du chiffre d'affaires, du résultat opérationnel, du total de l'actif et des actifs à long terme par zone géographique. Le chiffre d'affaires et le résultat opérationnel sont affectés par destination en fonction de la nationalité du client final. Le total de l'actif et les actifs à long terme sont ventilés selon la localisation géographique des filiales.

Exercice 2002

(en millions d'euros)	Total	Europe	Etats-Unis	Autres Pays	Frais non affectés ⁽¹⁾
Chiffre d'affaires	7 448	4 297	1 689	1 462	-
Résultat opérationnel	2 614	1 633	1 781	522	(1 322)
Total de l'actif	9 459	6 968	1 814	677	-
Dont actifs à long terme	2 899	1 715	1 052	132	-

Le chiffre d'affaires réalisé en France et les actifs à long terme situés en France, où est domicilié le Groupe, s'élèvent respectivement à 1 584 millions d'euros et 1 182 millions d'euros au 31 décembre 2002.

Exercice 2001

(en millions d'euros)	Total	Europe	Etats-Unis	Autres pays	Frais non affectés ⁽¹⁾
Chiffre d'affaires	6 488	3 877	1 098	1 513	-
Résultat opérationnel	2 106	1 427	1 311	456	(1 088)
Total de l'actif	9 967	7 924	1 321	722	-
Dont actifs à long terme	2 296	1 558	602	136	-

Le chiffre d'affaires réalisé en France et les actifs à long terme situés en France, où est domicilié le Groupe, s'élèvent respectivement à 1 487 millions d'euros et 1 096 millions d'euros au 31 décembre 2001.

Exercice 2000

(en millions d'euros)	Total	Europe	Etats-Unis	Autres pays	Frais non affectés ⁽¹⁾
Chiffre d'affaires	5 963	3 597	888	1 478	-
Résultat opérationnel	1 577	1 190	835	440	(888)
Total de l'actif	7 845	6 558	603	684	-
Dont actifs à long terme	2 045	1 756	177	112	-

Le chiffre d'affaires réalisé en France et les actifs à long terme situés en France, où est domicilié le Groupe, s'élèvent respectivement à 1 507 millions d'euros et 1 335 millions d'euros au 31 décembre 2000.

(1) Les frais non affectés comprennent essentiellement les coûts de la recherche amont et du développement mondial des molécules pharmaceutiques, ainsi qu'une part des frais des fonctions supports.

E. LISTE DES SOCIÉTÉS COMPRISSES DANS LE PÉRIMÈTRE DE CONSOLIDATION DURANT L'EXERCICE 2002

E.1. Sociétés intégrées globalement

		Intérêt financier %			Intérêt financier %
JV Omnipharma (Pty) Limited	Afrique du Sud	100	Lakor Farmaceutica SA	Colombie	85
Sanofi-Synthélabo (Pty) Ltd	Afrique du Sud	100	Pacifico Pharma	Colombie	100
Synthélabo (South Africa) (Pty) Ltd ⁽²⁾	Afrique du Sud	100	Sanofi-Synthélabo de Colombie SA	Colombie	100
Institut Médical Algérien (IMA)	Algérie	100	Sanofi-Synthélabo Korea Co Ltd	Corée	100
Lichtenstein GmbH	Allemagne	100	Sanofi-Synthélabo A/S	Danemark	100
Lichtenstein Verwaltungs GmbH	Allemagne	100	Sanofi Winthrop BMS partnership ⁽¹⁾	Danemark	51
Sanofi-Synthélabo GmbH	Allemagne	100	Sanofi-Synthélabo del Ecuador SA	Equateur	100
Sanofi-Synthélabo Holding GmbH	Allemagne	100	Sanofi-Synthélabo SA	Espagne	100
Sanofi-Synthélabo de Argentina SA	Argentine	100	Synthélabo SA	Espagne	100
Sanofi-Synthélabo Australia Pty Ltd	Australie	100	Sanofi Winthrop BMS partnership ⁽¹⁾	Finlande	51
Sanofi-Synthélabo GmbH / Bristol-Myers Squibb GesmbH OHG ⁽¹⁾	Autriche	51	Sanofi-Synthélabo OY	Finlande	100
Sanofi-Synthélabo GmbH	Autriche	100	Sanofi Chimie (Ex SaSy 1)	France	100
Sanofi-Synthélabo SA/ NV	Belgique	100	Dakota Pharm	France	100
Sanofi-Synthélabo do Brasil Ltda	Brésil	100	Europar ⁽²⁾	France	100
Sanofi-Synthélabo Ltda	Brésil	100	Francopia	France	100
Sanofi-Synthélabo Canada Inc	Canada	100	Groupement Fabrication Pharmaceutique	France	100
Sanofi-Synthélabo de Chile	Chili	100	Institut d'édition Sanofi-Synthélabo	France	100
Hangzhou Sanofi-Synthélabo Minsheng Pharma Co Ltd	Chine	55	Laboratoires Irex	France	100
			Sanofi Développement Pharma	France	100
			Sanofi Participation	France	100

(1) joint-venture avec Bristol-Myers Squibb consolidée selon les principes décrits en note C.1

(2) société déconsolidée en cours d'année

		Intérêt financier %
Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb ⁽¹⁾	France	51
Sanofi-Synthélabo	France	100
Sanofi-Synthélabo France	France	100
Sanofi-Synthélabo Groupe	France	100
Sanofi-Synthélabo OTC	France	100
Sanofi-Synthélabo Recherche	France	100
Sanofi Winthrop Industries	France	100
Secipe	France	100
SPI	France	100
Synthélabo Biomédical	France	100
Sanofi-Synthélabo A.E	Grèce	100
Sanofi-Synthélabo HK Ltd	Hong Kong	100
Sanofi BMS Hong-Kong ⁽¹⁾	Hong Kong	51
Chinoi	Hongrie	99
Sanofi-Synthélabo RT	Hongrie	100
Sanofi-Synthélabo India Ltd	Inde	100
PT Sanofi-Synthélabo Combiphar	Indonésie	70
Sanofi-Synthélabo Ireland Ltd	Irlande	100
Inverni Della Beffa Spa	Italie	100
Sanofi-Synthélabo OTC Spa	Italie	100
Sanofi-Synthélabo Spa	Italie	100
Sanofi-Synthélabo Meiji Pharmaceuticals Co Ltd	Japon	51
Sanofi-Synthélabo Taisho Pharmaceuticals Co Ltd	Japon	51
Sanofi-Synthélabo Yamanouchi Pharmaceuticals KK	Japon	51
Sanofi-Synthélabo KK	Japon	100
Sanofi-Synthélabo (Malaysia) SDN-BHD	Malaisie	100
Sanofi-Synthélabo BMS Malaysia partnership ⁽¹⁾	Malaisie	51
Laboratoires Maphar	Maroc	81
Sanofi-Synthélabo Maroc	Maroc	100
Rudefsa	Mexique	100
Sanofi-Synthélabo de Mexico SA	Mexique	100
Sanofi-Synthélabo AS	Norvège	100
Sanofi Winthrop BMS partnership ANS ⁽¹⁾	Norvège	51
Sanofi-Synthélabo (NZ) Ltd	Nouvelle Zélande	100
Sanofi-Synthélabo Panama	Panama	100
Sanofi-Synthélabo BV	Pays-Bas	100
Sanofi-Synthélabo Polholding BV	Pays-Bas	100
Sanofi-Synthélabo Row BV	Pays-Bas	100
Sanofi Winthrop BMS VOF ⁽¹⁾	Pays-Bas	51
Synthélabo Netherlands BV	Pays-Bas	100
Sanofi-Synthélabo del Peru SA	Pérou	51
Synthélabo Delagrange del Peru	Pérou	100
Sanofi-Synthélabo Philippines Inc	Philippines	100
Sanofi-Synthélabo Sp Zoo	Pologne	100
Irex Promocao e Comercializacao de produtos farmaceuticos Lda	Portugal	100
Sanofi-Synthélabo Produtos Farmaceuticos SA	Portugal	100
Sanofi Winthrop BMS AEIE ⁽¹⁾	Portugal	51
Sanofi-Synthélabo de la Republica Dominicana	Rép. Dom.	100
Sanofi-Synthélabo sro	Rép. Tchèque	100
Laboratoires Irex Sro	Rép. Tchèque	100

		Intérêt financier %
Sanofi-Synthélabo Ltd	Royaume-Uni	100
Sanofi-Synthélabo UK Ltd	Royaume-Uni	100
Sterwin Medicines Ltd	Royaume-Uni	100
Sanofi BMS ⁽¹⁾	Singapour	51
Sanofi-Synthélabo (Singapore) Pte Ltd	Singapour	100
Sanofi-Synthélabo Slovakia s.r.o.	Slovaquie	100
Sanofi Winthrop BMS partnership ⁽¹⁾	Suède	51
Sanofi-Synthélabo AB	Suède	100
Sanofi SA-AG (Genève)	Suisse	100
Sanofi-Synthélabo (Suisse) SA	Suisse	100
Synthélabo Pharma Suisse	Suisse	100
Sanofi-Synthélabo CIS & Eastern countries SA	Suisse	100
Fujisawa Sanofi-Synthélabo Pharmaceuticals Co Ltd ⁽²⁾	Taiwan	51
Sanofi-Synthélabo Taiwan Limited	Taiwan	100
Sanofi-Synthélabo (Thailand) Ltd	Thaïlande	100
Synthélabo (Thailand) Ltd	Thaïlande	100
Sanofi-Synthélabo Adwya SA	Tunisie	51
Sanofi-Synthélabo Tunisie	Tunisie	70
Sanofi-Synthélabo Ilac.	Turquie	100
Sanofi-Dogu BMS ADI Ortakligi partnership ⁽¹⁾	Turquie	51
Sanofi-Synthélabo Uruguay SA	Uruguay	100
Lorex Pharmaceuticals Inc. ⁽³⁾	USA	100
Sanofi-Synthélabo Inc	USA	100
Lorex Inc	USA	100
Sanocore de Venezuela S.A	Venezuela	100
Sanofi-Synthélabo de Venezuela SA	Venezuela	100
Sanofi-Synthélabo Vietnam	Vietnam	70

E.2. Sociétés mises en équivalence

CKW Pharma-Extrakt	Allemagne	50
Belgopia SA NV	Belgique	49
Alcaliber SA	Espagne	40
Groupe Yves Rocher	France	20
Mediline Ltd ⁽²⁾	Israël	27
Sofarimex	Portugal	40

E.3. Sociétés intégrées proportionnellement

Organon Sanofi-Synthélabo Canada Partnership	Canada	50
Synthélabo Tanabe Chimie	France	50
Fujisawa Sanofi-Synthélabo	Japon	51
Organon Sanofi-Synthélabo Mexico SA de CV	Mexique	50
Fonda BV	Pays-Bas	50
Fujisawa Sanofi-Synthélabo Pharmaceuticals company Limited	Taiwan	51
Organon – Sanofi-Synthélabo LLC	USA	50

(1) joint-venture avec Bristol-Myers Squibb consolidée selon les principes décrits en note C.1

(2) société déconsolidée en cours d'année

(3) société consolidée selon la méthode décrite dans les notes C.2 et D.1

Résultats financiers consolidés

(en millions d'euros)	Exercice 2002	Exercice 2001	Exercice 2000	2 ^e semestre 1999
Situation financière en fin d'exercice				
Capital	1 465	1 464	1 463	1 462
Nombre d'actions émises	732 367 507	732 005 084	731 441 746	731 143 218
Ventes	7 448	6 488	5 963	2 658
Résultat opérationnel	2 614	2 106	1 577	531
Marge brute d'autofinancement	2 260	1 732	1 295	466
Résultat net des sociétés intégrées	1 834	1 579	995	344
Résultat net consolidé – Part du Groupe	1 759	1 585	985	342
Résultat net consolidé – Part du Groupe avant éléments exceptionnels et écarts d'acquisition	1 758	1 376	961	340
Dividendes		473	317	-
Résultat des opérations réduit à une seule action (en euros)				
Résultat net des sociétés intégrées	2,52	2,16	1,36	0,47
Résultat net consolidé – Part du Groupe	2,42	2,17	1,35	0,47
Résultat net consolidé – Part du Groupe avant éléments exceptionnels et écarts d'acquisition	2,42	1,88	1,31	0,47
Dividende attribué à chaque action (montant net)		0,66	0,44	-

Réconciliation des comptes en normes américaines (US GAAP)

Les comptes abrégés en normes américaines (US GAAP) et la réconciliation des comptes en normes françaises et en normes américaines seront disponibles sur notre site internet www.sanofi-synthelabo.com lors de la publication de notre document 20-F enregistré annuellement auprès de la S.E.C. (Securities and Exchange Commission).

COMPTES DE LA SOCIÉTÉ

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes de la société	64
Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées	65
Bilan	66
Compte de résultat	68
Tableaux des flux de trésorerie	69
Annexe des comptes annuels	70
Résultats financiers de la Société Sanofi-Synthélabo	86
Relations Mère-Filiales	87

Exercice clos le 31 décembre 2002

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2002, sur :

- le contrôle des comptes annuels de la Société Sanofi-Synthélabo, tels qu'ils sont joints au présent rapport,
- les vérifications spécifiques et les informations prévues par la loi.

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

I. Opinion sur les comptes annuels

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

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

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur les notes 1 et 6 de l'annexe qui exposent l'incidence sur les comptes annuels du changement de méthode comptable résultant de l'application, à compter du 1er janvier 2002, du règlement CRC n° 2000-06 relatif aux passifs.

II. Vérifications et informations spécifiques

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

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

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

Fait à Paris, le 18 février 2003

Les commissaires aux comptes

PricewaterhouseCoopers Audit

Ernst & Young Audit

Jacques Denizeau

Jean-Christophe Georghiou

Dominique Thouvenin

Valérie Quint

Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées

Exercice clos le 31 décembre 2002

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre Société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées.

Il ne nous appartient pas de rechercher l'existence de 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 vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention conclue au cours de l'exercice et visée à l'article L. 225-38 du Code de Commerce.

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 dans la société Synthélabo absorbée par votre Société en date du 18 mai 1999, s'est poursuivie au cours du dernier exercice.

Un prêt et une avance en compte-courant non rémunérés ont été accordés à la société AO Synthélabo Russie. La position des comptes au 31 décembre 2002 est la suivante :

	<u>Euros</u>
Prêt	25 709,15
Compte-courant	574 738,89

Nous avons effectué nos travaux selon les normes de la profession 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.

Fait à Paris, le 18 février 2003

Les commissaires aux comptes

PricewaterhouseCoopers Audit

Ernst & Young Audit

Jacques Denizeau

Jean-Christophe Georghiou

Dominique Thouvenin

Valérie Quint

Bilan

ACTIF

(en millions d'euros)	2002	2001	2000
Immobilisations Incorporelles	453	65	126
Immobilisations Corporelles	101	74	63
Immobilisations Financières	3 976	2 611	2 149
Actif immobilisé (note 3)	4 530	2 750	2 338
Créances (notes 4, 15 et 16)			
Avances et acomptes versés sur commandes	1	2	1
Clients et comptes rattachés	614	365	306
Autres actifs circulants	928	753	1 431
Placements et dépôts à court terme (note 5)	2 856	4 083	2 619
Disponibilités	30	3	3
Actif circulant	4 429	5 206	4 360
Comptes de régularisation actif	19	3	7
Ecart de conversion actif	2	8	5
Total de l'actif	8 980	7 967	6 710

Les notes jointes en pages 70 à 85 font partie intégrante des comptes annuels.

PASSIF			
(en millions d'euros)	2002	2001	2000
Capital	1 465	1 464	1 463
Primes	1 578	1 485	1 479
Réserves et report à nouveau	2 688	1 717	1 404
Résultat	1 323	1 442	630
Provisions réglementées	1	1	3
Capitaux propres (note 6)	7 055	6 109	4 979
Provisions pour risques et charges (note 7)	239	496	492
Dettes (notes 4, 15 et 16)			
Emprunts et dettes financières divers	777	735	804
Fournisseurs et comptes rattachés	254	207	225
Autres passifs circulants	624	388	191
Banques créditrices	15	1	8
Autres dettes	1 670	1 331	1 228
Comptes de régularisation passif	13	20	1
Ecart de conversion passif	3	11	10
Total du passif	8 980	7 967	6 710

Les notes jointes en pages 70 à 85 font partie intégrante des comptes annuels.

Compte de résultat

(en millions d'euros)	2002	2001	2000
Produits d'exploitation (note 8)	1 574	1 180	876
Chiffre d'affaires net	273	176	194
Autres produits	1 301	1 004	682
Charges d'exploitation (note 9)	(1 178)	(962)	(908)
Autres achats et charges externes	(947)	(742)	(690)
Impôts, taxes et versements assimilés	(47)	(33)	(29)
Salaires et charges sociales	(14)	(15)	(17)
Dotations d'exploitation	(111)	(82)	(80)
Autres charges	(59)	(90)	(92)
Quote-part de résultat sur opérations faites en commun (note 10)	-	303	183
Résultat d'exploitation	396	521	151
Produits financiers nets	796	415	746
Dotations / reprises nettes sur provisions et transferts de charges	(88)	128	(31)
Différences de change (note 11)	85	18	(40)
Résultat financier (note 12)	793	561	675
Résultat courant avant impôts	1 189	1 082	826
Résultat exceptionnel (note 2 et 13)	327	581	(140)
Participation des salariés aux résultats de l'entreprise	-	1	(6)
Impôts sur les bénéfices (notes 2 et 14)	(193)	(222)	(50)
Résultat net	1 323	1 442	630

Les notes jointes en pages 70 à 85 font partie intégrante des comptes annuels.

Tableau des flux de trésorerie

(en millions d'euros)	2002	2001	2000
EXPLOITATION			
Résultat net	1 323	1 442	630
Dotations aux amortissements	53	21	25
Dotations aux provisions (nettes de reprises) (*)	(140)	(65)	289
Plus-values sur cessions d'actifs immobilisés (**)	2	(647)	(24)
Autres	4	(13)	1
Marge brute d'autofinancement	1 242	738	921
(Augmentation) diminution du besoin en fonds de roulement	(417)	41	(124)
Flux de trésorerie provenant de l'exploitation	825	779	797
INVESTISSEMENTS			
Acquisitions d'immobilisations incorporelles et corporelles	(86)	(25)	(29)
Acquisitions de titres	(36)	(34)	(75)
Octroi de prêts et avances long terme	(6)	(1)	-
Cessions d'immobilisations incorporelles et corporelles	9	53	24
Cessions de titres	5	382	11
Remboursements de prêts et avances à long terme et autres flux d'investissement	-	-	4
Flux de trésorerie affectés aux investissements	(114)	375	(65)
FINANCEMENT			
Augmentation de capital	4	7	3
Dividendes versés	(473)	(317)	(231)
Variation des dettes financières à moins d'un an (***)	(55)	(70)	134
Variation des placements financiers à moins d'un an (***)	(378)	690	(119)
Acquisitions nettes d'actions propres (cf. note 3)	(1 170)	(****)	(****)
Flux de trésorerie provenant des opérations de financement	(2 072)	310	(213)
Variation de la trésorerie	(1 361)	1 464	519
Trésorerie à l'ouverture	3 624 ⁽²⁾	2 622	2 103
Trésorerie à la clôture ⁽¹⁾	2 263	4 086	2 622

(*) hors reprises de provisions afférentes aux cessions d'actifs.

(**) y compris reprises de provisions afférentes aux cessions d'actifs.

(***) y compris comptes courants des filiales.

(****) acquisitions nettes d'actions propres pour 163 millions d'euros en 2001 et 183 millions d'euros en 2000.

(1) Au 31 décembre 2002, la Trésorerie comprend les disponibilités et valeurs mobilières de placement à l'exception des Actions Propres. Au 31 décembre 2001 et 2000, la Trésorerie intégrait les actions propres pour respectivement 462 et 299 millions d'euros. Les concours bancaires et soldes créditeurs des banques figurent dans les dettes financières à moins d'un an.

(2) L'écart de 462 millions d'euros entre la Trésorerie à la clôture de l'exercice 2001 et à l'ouverture 2002 correspond aux actions propres précédemment incluses dans la Trésorerie.

PRÉAMBULE

- l'assemblée générale extraordinaire de Sanofi-Synthélabo du 22 mai 2001 a décidé la fusion-absorption de sa filiale Laboratoires Synthélabo. Sanofi-Synthélabo détenant 100 % des actions de cette société, celles-ci ont été annulées et cette opération ne s'est pas traduite par l'émission de nouveaux titres.
- le 30 juin 2001, la société Sanofi-Synthélabo a fait apport de biens immobiliers de deux sites industriels (Amilly et Tours) à sa filiale Sanofi-Winthrop Industrie, pour une valeur vénale de 27 millions d'euros.
- l'assemblée générale extraordinaire de Sanofi-Synthélabo du 22 mai 2002 a décidé la fusion-absorption des trois sociétés Sasy3, Laboratoire CEDRE et Sanofi Concept. Sanofi-Synthélabo détenant 100 % des actions de cette société, celles-ci ont été annulées et cette opération ne s'est pas traduite par l'émission de nouveaux titres.

CONSOLIDATION

Le Groupe Sanofi-Synthélabo est consolidé par mise en équivalence dans les comptes consolidés des sociétés TotalFinaElf et L'Oréal.

Note 1 : Principes comptables appliqués

Les comptes annuels de l'exercice 2002 sont présentés conformément aux prescriptions légales et réglementaires en vigueur et aux hypothèses de base :

- continuité de l'exploitation,
- permanence des méthodes,
- indépendance des exercices.

Les principes et méthodes de comptabilisation sont identiques à ceux appliqués pour l'établissement des comptes annuels de l'exercice 2001, à l'exception du nouveau règlement CRC n° 2000-06 relatif aux passifs que Sanofi-Synthélabo a mis en application à compter du 1er janvier 2002.

a) Immobilisations incorporelles

Concessions, brevets, licences, marques, procédés, droits et valeurs similaires :

Ces immobilisations sont amorties ou dépréciées sur une période correspondant à leur durée de protection juridique ou à défaut à leur durée de vie estimée.

b) Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition : prix d'achat et frais accessoires nécessaires à la mise en état d'utilisation du bien.

Les amortissements pour dépréciation sont calculés suivant le mode linéaire. Les possibilités fiscales d'amortissements autorisées (amortissements dégressifs et exceptionnels) sont utilisées. L'écart entre les amortissements pour dépréciation et les amortissements fiscaux est comptabilisé au passif du bilan dans les provisions réglementées sous la rubrique " Amortissements dérogatoires " .

Les durées et modes d'amortissements des immobilisations sont les suivants :

	Nombre d'années d'amortissement	Mode d'amortissement
Constructions et aménagements des terrains	15 à 20 ans	Linéaire
Agencements, installations	10 à 20 ans	Linéaire

c) Participations, autres titres immobilisés, valeurs mobilières de placement

La valeur d'entrée dans le patrimoine est constituée par le coût d'acquisition, hors frais accessoires. Lorsque la valeur d'inventaire est inférieure à la valeur d'acquisition, une provision pour dépréciation est constituée pour la différence. La valeur d'inventaire est elle-même déterminée conformément aux principes prévus par le Plan Comptable Général.

Participations et autres titres immobilisés non cotés

Les éléments suivants peuvent notamment être pris en considération pour cette estimation : rentabilité et perspectives de rentabilité, utilité pour le Groupe, capitaux propres, perspectives de réalisation, conjoncture économique ainsi que les motifs d'appréciation sur lesquels repose la transaction d'origine.

La règle adoptée a pratiquement conduit à distinguer :

- les participations détenues dans les sociétés dont l'activité s'exerce quasi-exclusivement à l'intérieur du Groupe (sociétés de moyens et sociétés de services) pour lesquelles la valeur nette retenue dans les comptes ne saurait en aucun cas être supérieure à la quote-part des capitaux propres.
- les participations détenues dans les sociétés dont l'acquis industriel et commercial assure une part significative de marché dans une activité suffisamment porteuse, pour lesquelles la position de la société sur son marché, sa clientèle et ses immobilisations incorporelles, peuvent éventuellement justifier le maintien d'une valeur nette supérieure à la quote-part des capitaux propres.

Autres titres immobilisés cotés et valeurs mobilières de placement

La valeur d'inventaire est déterminée par rapport aux cours moyens du dernier mois.

d) Opérations en devises

Les charges et produits en devises sont enregistrés pour leur contre-valeur à la date de l'opération. Les dettes, créances et disponibilités en devises figurent au bilan pour leur contre-valeur au cours de fin d'exercice. La différence résultant de l'actualisation des dettes et créances en devises à ce dernier cours est portée au bilan en "écarts de conversion". La perte latente de change résultant de la détermination d'une position globale de change sur les actifs, passifs et engagements hors bilan existant à la clôture fait l'objet d'une provision pour risque de change.

Les avances en devises capitalisables accordées aux filiales restent évaluées pour leur valeur nominale au cours historique.

Les achats et ventes de devises à terme figurent dans les engagements hors bilan au cours historique.

e) Engagements de retraite

Les engagements de Sanofi-Synthélabo en matière de retraites et indemnités assimilées sont provisionnés sur la base d'une estimation actuarielle des droits potentiels acquis par les salariés à la date du bilan diminués de l'évaluation des fonds disponibles.

Les engagements vis-à-vis d'anciens salariés sont également provisionnés.

L'évaluation actuarielle des engagements a été calculée en intégrant :

- des probabilités de maintien dans le Groupe du personnel actif, des probabilités de mortalité et des hypothèses d'évolution des salaires,
- une hypothèse de départ à la retraite variant entre 60 et 65 ans pour une durée d'activité professionnelle totale donnant droit à la retraite à taux plein,
- des taux d'actualisation permettant de déterminer la valeur actuelle des engagements. Le taux d'actualisation au 31 décembre 2002 est de 5,25 %.

Note 2: Fiscalité

La société Sanofi-Synthélabo a opté pour le régime fiscal des groupes tel que prévu par les articles 223 A à Q du Code Général des Impôts.

Au 31 décembre 2002, 25 filiales françaises détenues à plus de 95 % par Sanofi-Synthélabo étaient comprises dans le périmètre. L'option est effective pour la période 1999-2003.

Chacune des sociétés qui composent le Groupe comptabilise sa propre charge d'impôt. L'économie définitive d'impôt générée par le régime est comptabilisée en résultat exceptionnel par la société Sanofi-Synthélabo, y compris les conséquences des contrôles fiscaux sur l'intégration. (cf. note 13)

Note 3: Actif immobilisé

Tableau des mouvements de l'actif immobilisé de l'exercice 2002

(en millions d'euros)	Valeurs brutes						
	Montants au début de l'exercice	Fusions (⁽¹⁾)	Acquisitions et autres augmentations	Cessions et autres diminutions	Montants à la fin de l'exercice	Amortissements et provisions	Valeurs nettes comptables
Immobilisations incorporelles	229	14	443	(21)	665	(212)	453
Fonds de Commerce	19	14	–	–	33	(18)	15
Brevets	59	–	46	–	105	(63)	42
Marques	65	–	1	(1)	65	(39)	26
Autres immobilisations incorporelles	86	–	396*	(20)	462	(92)	370
Immobilisations corporelles	163	–	59	(29)	193	(92)	101
Terrains	13	–	1	(0)	14	–	14
Constructions	135	–	26	(4)	157	(88)	69
Autres immobilisations corporelles	5	–	–	–	5	(4)	1
En cours	10	–	32	(25)	17	–	17
Immobilisations financières	2 727	366	1055	(25)	4 123	(147)	3 976
Participations (⁽²⁾)	2 694	366	53	(15)	3 098	(94)	3 004
Créances rattachées à des participations	5	–	12	(2)	15	(8)	7
Autres titres immobilisés (⁽³⁾)	25	–	20	(1)	44	(19)	25
Actions propres (⁽⁴⁾)	–	–	970	(7)	963	(26)	937
Prêts	3	–	–	–	3	–	3

* Conformément à l'instruction fiscale du 26 novembre 1996, Sanofi-Synthélabo a immobilisé 392 millions d'euros au titre des redevances à payer sur la durée de vie estimée d'un produit, en contrepartie une dette du même montant a été constatée au bilan (cf note 4).

(en millions d'euros)	Amortissements et provisions				
	Montants au début de l'exercice	Fusions (⁽¹⁾)	Dotations et autres augmentations	Cessions et reprises	Montants à la fin de l'exercice
Immobilisations incorporelles	164	10	76	(38)	212
Fonds de Commerce	5	10	3	–	18
Brevets	55	–	9	(1)	63
Marques	36	–	3	–	39
Autres immobilisations incorporelles	68	–	61	(37)	92
Immobilisations corporelles	89	–	7	(4)	92
Constructions	84	–	7	(3)	88
Autres immobilisations corporelles	5	–	–	(1)	4
Immobilisations financières	116	–	68	(37)	147
Participations (⁽²⁾)	114	–	17	(37)	94
Créances rattachées à des participations	–	–	8	–	8
Autres titres immobilisés (⁽³⁾)	2	–	17	–	19
Actions propres (⁽⁴⁾)	–	–	26	–	26

(1) (cf. préambule)

(2) Le détail de la variation des titres de participation et des provisions pour dépréciation est donné ci-après.

(3) Cf Viropharma Inc et IDM.

(4) Actions de la société Sanofi-Synthélabo.

Viropharma Inc :

Au 31 décembre 2002, Sanofi-Synthélabo détient 750 000 actions Viropharma Inc, société cotée au Nasdaq. Ces actions ont été reçues durant l'exercice 2001 dans le cadre de la renégociation de l'accord de licence de Pleconaril. Ces titres ont été valorisés à 19 millions d'euros et compte tenu du cours moyen de bourse de décembre 2002 ont été dépréciés à hauteur de 18 millions d'euros.

Immuno-Designed Molecules (IDM) :

En 1999, Sanofi-Synthélabo a conclu avec IDM un accord de partenariat concernant l'utilisation par IDM de l'Interleukine 13 issue de la recherche de Sanofi-Synthélabo. En contrepartie, Sanofi-Synthélabo a reçu 145 660 actions et des bons de souscription d'actions. Cet apport a été évalué à 0,8 million d'euros.

En 2001, Sanofi-Synthélabo et IDM ont élargi ce partenariat en signant un accord de collaboration stratégique au titre duquel IDM a accordé à Sanofi-Synthélabo 20 options de développement sur ses programmes de recherche et développement en-cours et futurs. Au titre d'une option aboutissant à un produit commercialisé, IDM pourrait percevoir un montant global entre 17 et 32 millions d'euros, en fonction du potentiel du marché ainsi que le remboursement des frais de développement. Sanofi-Synthélabo pourra contractuellement et sans pénalité interrompre à tout moment le programme de développement pour chaque option exercée. Au 31 décembre 2002, Sanofi-Synthélabo n'a exercé qu'une option sur un programme pour le traitement du mélanome.

Par ailleurs, Sanofi-Synthélabo a souscrit en 2002 à une augmentation de capital réservée pour un montant de 20 millions d'euros. Sanofi-Synthélabo s'est engagé à réaliser dans le futur un investissement complémentaire de 10 millions d'euros sous forme d'augmentation de capital. Au 31 décembre 2002, Sanofi-Synthélabo détient 1 700 145 actions d'IDM soit 12,7 % du capital. Ce pourcentage pourrait varier dans le futur en fonction de cet engagement et de la conversion d'instruments financiers existants dans le capital d'IDM.

Actions de la société Sanofi-Synthélabo :

Au cours de l'exercice écoulé, la société a fait usage des autorisations d'acheter en bourse des actions de la société, en vue de doter le plan d'options d'achat et en fonction des situations de marché.

A ce titre, 19 550 679 actions ont été achetées à un cours unitaire moyen de 60,57 euros.

A fin décembre 2002, votre société détenait :

– 13 964 580 actions sous la rubrique Valeurs Mobilières de Placement pour une valeur nette de 623 millions d'euros. Compte tenu du cours moyen de bourse de décembre 2002, une dotation à la provision pour dépréciation de 45,6 millions d'euros a été constatée durant l'exercice. Ces actions qui représentent 1,91 % du capital social sont affectées à hauteur de 13 836 580 actions aux plans d'options d'achat consentis à des membres du personnel.

– 16 411 795 actions sous la rubrique Immobilisations Financières pour un montant brut de 963 millions d'euros, représentant 2,24 % du capital social. Compte tenu du cours moyen de bourse de décembre 2002, une dotation à la provision pour dépréciation de 25,8 millions d'euros a été constatée durant l'exercice.

Variation des titres de participation en 2002

(en millions d'euros)

Situation au 1^{er} Janvier 2002		2 694
Investissements de l'exercice		16
Sanofi-Synthélabo A.E. (Grèce)	10	
Sanofi-Synthélabo (India) Ltd	6	
Augmentations de capital par compensation de créances		37
Sanofi-Synthélabo (India) Ltd	5	
Sanofi Concept	6	
Laboratoires Irex	9	
Sanofi Développement Pharma	8	
Sanofi-Synthélabo Yamanouchi Pharma KK	5	
Autres	4	
Cessions et autres diminutions		(15)
Europar	(7)	
Synthélabo South Africa	(4)	
Sanofi-Synthélabo Philippines Inc	(4)	
Fusions		366
Incidences fusions absorptions de trois filiales Laboratoires Cèdre, Sasy3 et Sanofi Concept ⁽¹⁾		
Situation au 31 Décembre 2002 (montants bruts)		3 098

(1) (cf. Préambule).

Variation des provisions pour dépréciation des titres de participation en 2002

(en millions d'euros)

Situation au 1^{er} Janvier 2002		114
1. Reprise nette de l'exercice		(11)
Dotations		17
- Sanofi-Synthélabo Panama	1	
- Sanofi-Synthélabo Ecuador	5	
- Synthélabo Biomédical	3	
- Sanofi Développement Pharma	4	
- Sanofi-Synthélabo Yamanouchi	4	
Reprises		(28)
- Synthélabo Pharma Suisse	(1)	
- Sanofi-Synthélabo Koréa Co Ltd	(25)	
- Autres	(2)	
2. Reprises de provisions liées à des liquidations, fusions ou cessions		(9)
- Synthélabo South-Africa	(2)	
- Europar	(5)	
- Sanofi-Synthélabo Ilac (Turquie)	(2)	
Situation au 31 Décembre 2002 (dépréciations)		94

Note 4 : Etat des créances et des dettes

(en millions d'euros)	Brut	Dépréciation	Net	Un an au plus	Plus d'un an
Créances					
<i>Actif immobilisé</i>					
Créances rattachées à des participations	15	(8)	7	–	7
Autres titres immobilisés	43	(18)	25	–	25
Prêts	3	–	3	–	3
<i>Actif circulant</i>					
Avances et acomptes sur commandes	1	–	1	1	–
Créances clients et comptes rattachés	616	(2)	614	609	5
Autres créances	929	(1)	928	916	12
Total	1 607	(29)	1 578	1 526	52
Dettes					
Emprunts et dettes financières divers (voir note 15)	–	–	777	775	2
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	–	–	254	254	–
<i>Autres passifs circulants :</i>					
– Dettes fiscales et sociales	–	–	187	187	–
– Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	–	–	3	3	–
– Autres dettes*	–	–	434	112	322
Total	–	–	1 655	1 331	324

* Conformément à l'instruction fiscale du 26 novembre 1996, Sanofi-Synthelabo a immobilisé 392 millions d'euros au titre des redevances à payer sur la durée de vie estimée d'un produit, en contrepartie une dette du même montant a été constatée au bilan (cf note 3).

Note 5 : Valeurs mobilières de placement

Au 31 décembre 2002, Sanofi-Synthelabo détient :

- des SICAV monétaires pour 1 579 millions d'euros,
- des certificats de dépôts pour 650 millions d'euros,
- des dépôts bancaires à court terme pour 3 millions d'euros,
- des bons du trésor pour 1 million d'euros,
- 13 964 580 actions propres pour une valeur nette de 623 millions d'euros (cf note 3).

Note 6 : Variation des capitaux propres

(en millions d'euros)	Nombre d'actions	Capital social	Primes d'apport et d'émission	Réserves et report à nouveau	Résultat de l'exercice	Provisions réglementées et subventions d'investissement	Total
Solde au 31 décembre 1999 avant affectation du résultat	731 143 218	1 462	1 477	1 147	488	5	4 579
Affectation du résultat 1999 aux réserves et aux reports à nouveau	-	-	-	257	(257)	-	-
Dividendes distribués au titre de l'exercice 1999 (0,32 euro par action)	-	-	-	-	(231)	-	(231)
Augmentation de capital par exercice d'options de souscription d'actions	298 528	1	2	-	-	-	3
Résultat de l'exercice 2000	-	-	-	-	630	-	630
Variation des provisions réglementées	-	-	-	-	-	(2)	(2)
Solde au 31 décembre 2000 avant affectation du résultat	731 441 746	1 463	1 479	1 404	630	3	4 979
Affectation du résultat 2000 aux réserves et aux reports à nouveau	-	-	-	313	(313)	-	-
Dividendes distribués au titre de l'exercice 2000 (0,44 euro par action)	-	-	-	-	(317)	-	(317)
Augmentation de capital par exercice d'options de souscription d'actions	563 338	1	6	-	-	-	7
Résultat de l'exercice 2001	-	-	-	-	1 442	-	1 442
Variation des provisions réglementées	-	-	-	-	-	(2)	(2)
Solde au 31 décembre 2001 avant affectation du résultat	732 005 084	1 464	1 485	1 717	1 442	1	6 109
Affectation du résultat 2001 aux réserves et aux reports à nouveau	-	-	-	969	(969)	-	-
Dividendes distribués au titre de l'exercice 2001 (0,66 euro par action)	-	-	-	-	(473)	-	(473)
Fusion Sasy3 (boni de fusion)	-	-	90	-	-	-	90
Augmentation de capital par exercice d'options de souscription d'actions	362 423	1	3	-	-	-	4
Changement de méthode ⁽¹⁾	-	-	-	2	-	-	2
Résultat de l'exercice 2002	-	-	-	-	1 323	-	1 323
Solde au 31 décembre 2002 avant affectation du résultat	732 367 507	1 465	1 578	2 688	1 323	1	7 055

(1) En application du nouveau règlement CRC 2000-06 relatif aux passifs, les provisions non compatibles ont fait l'objet d'une reprise en report à nouveau.

Le capital est constitué de 732 367 507 actions de 2 euros.

Les levées d'options correspondent aux plans accordés à des membres du personnel préalablement à la fusion.

L'augmentation des capitaux propres qui résulterait de la levée des options, non exercées au 31.12.2002, s'élèverait à environ 7 millions d'euros.

Note 7 : Provisions inscrites au bilan

(en millions d'euros)	Montants au début de l'exercice	Fusion Sasy3	Dotation de l'exercice	Reprise provisions utilisées	Reprise provisions non utilisées	Changement de méthode ⁽¹⁾	Montants à la fin de l'exercice
Provisions pour risques et charges							
Provisions pour risques divers ⁽²⁾	425	3	25	(103)	(148)	(1)	201
Provisions pour charges	23	-	7	(19)	(1)	-	10
Provisions pour engagements de retraite et de pré-retraite	48	-	15	(34)	-	(1)	28
Total	496	3	47	(156)	(149)	(2)	239
Dotations et reprises constatées par le résultat :							Total
- D'exploitation			40	(1)	-	-	39
- Financier			4	(1)	-	-	3
- Exceptionnel			3	(154)	(149)	-	(300)
Total			47	(156)	(149)	-	(258)

(1) Repris par le report à nouveau, en application du nouveau règlement CRC 2000-06 relatif aux passifs des provisions (cf note 6).

(2) Ce poste comprend, principalement, des provisions relatives à des litiges de propriété industrielle, des contrôles fiscaux et à des garanties de passif.

Note 8 : Produits d'exploitation

Chiffre d'affaires net

Ce poste intègre principalement :

- *Fourniture de principe actif chimique* :

Au cours de l'exercice, la société Sanofi-Synthelabo a facturé 123 millions d'euros.

- *Facturation de dépenses de développement et de recherche* :

En application des contrats conclus avec ses principales filiales d'exploitation françaises pour le partage des charges et fruits se rapportant à des dépenses de recherche et de développement afférentes aux spécialités pharmaceutiques futures, Sanofi-Synthelabo facture à ses filiales une quote-part desdites dépenses. Au titre de l'exercice 2002, ces produits s'élèvent à 77 millions d'euros contre 118 millions d'euros au titre de l'exercice 2001. Cette baisse est liée à la fin d'un accord entre Sanofi-Synthelabo et deux de ses filiales le 31 décembre 2001.

- *Loyers* :

Sanofi-Synthelabo qui est propriétaire, en France, d'un patrimoine immobilier qu'elle loue à ses filiales, perçoit à ce titre des loyers (29 millions d'euros).

Autres produits

Ils représentent essentiellement les redevances que Sanofi-Synthelabo perçoit :

- de ses filiales pharmaceutiques françaises et étrangères auxquelles elle a concédé la licence de brevets, de know-how de fabrication et les marques qu'elle possède,
- de sociétés tierces auxquelles elle a concédé la licence de plusieurs spécialités pharmaceutiques majeures.

Note 9 : Charges d'exploitation

Autres achats et charges externes

Ce poste comprend principalement :

– *Travaux de fabrication de principe actif :*

Sanofi-Synthélabo confie la fabrication de principe actif à une filiale. Au titre de l'exercice, ces frais s'élèvent à 62 millions d'euros.

– *Frais de recherche :*

Sanofi-Synthélabo, en liaison avec ses principales filiales d'exploitation, assume à l'intérieur du Groupe la responsabilité de la Recherche et du Développement, elle en définit les grands axes, coordonne les travaux, effectue les choix en matière d'investissements, prend à son nom et à ses frais toute protection de propriété industrielle sur les produits de la recherche.

Pour remplir ces fonctions, Sanofi-Synthélabo sous-traite les travaux de recherche et de développement à ses filiales disposant des moyens nécessaires et accessoirement à des tiers.

Les frais de recherche s'élèvent à 802 millions d'euros en 2002, contre 657 millions d'euros en 2001 et 589 millions d'euros en 2000.

Salaires et charges sociales

	2002	2001	2000
Effectif moyen	22	22	26

La rémunération des mandataires sociaux en fonction au 31 décembre 2002 s'est élevée à 3,6 millions d'euros dont 0,4 million au titre des jetons de présence.

Note 10 : Quote-part de résultat sur opérations faites en commun

Il s'agissait jusqu'en 2001 de la part de résultat revenant à Sanofi-Synthélabo au titre de la société en participation se rapportant à son activité chimique. Cette société en participation a été dissoute le 31 décembre 2001.

Note 11 : Gestion des risques de marché

La société Sanofi-Synthélabo assure en permanence, au travers d'un système de gestion centralisé du risque de change, la gestion des risques dans ce domaine pour le compte de ses principales filiales.

Les résultats relatifs aux opérations de couverture sont déterminés et comptabilisés de manière symétrique à la prise en compte des produits et charges sur les éléments couverts.

Les couvertures non dénouées à la clôture de l'exercice figurent dans les engagements hors bilan de Sanofi-Synthélabo.

Note 12 : Résultat financier

(en millions d'euros)	2002	2001	2000
Produits financiers nets	796	415	746
Dividendes reçus	674	277	649
Autres revenus du portefeuille	19	4	9
Produits nets sur cession de valeurs mobilières de placement	49	48	9
Autres intérêts et produits assimilés ⁽¹⁾	54	86	79
Dotations et reprises de provisions sur :	(88)	128	(31)
– titres de participation (cf. note 3)	11	115	(39)
– actions propres (cf. note 3)	(71)	–	–
– autres titres immobilisés ⁽²⁾	(17)	(2)	1
– prêts accordés aux filiales	(8)	3	–
– autres	(3)	12	7
Profit net de change	85	18	(40)
Total	793	561	675

(1) Ce poste comprend principalement les intérêts perçus et versés sur dépôts à court terme auprès de banques, sur comptes courants et prêts en application des conventions de trésorerie signées entre Sanofi-Synthelabo et ses filiales.

(2) cf. note 3, Viropharma Inc.

Note 13 : Charges et produits exceptionnels

Les charges et produits exceptionnels se sont élevés respectivement à 169 et 496 millions d'euros. Le solde est constitué de :

(en millions d'euros)	2002	2001	2000
– de la dotation nette des reprises aux provisions pour risques et charges	300	(77)	(155)
– de plus et moins-value nettes dégagées lors de fusions de sociétés du Groupe	(9)	258 ⁽¹⁾	–
– de plus et moins-values nettes dégagées sur cessions d'immobilisations financières	–	333 ⁽²⁾	24
– autres cessions d'immobilisations	7	58	–
– du gain net de l'intégration fiscale y compris les conséquences des contrôles fiscaux relatifs à l'intégration	73	17	34
– des coûts exceptionnels de restructuration	–	–	(78)
– de l'encaissement d'indemnité de cession de licence	–	–	35
– autres	(44) ⁽³⁾	(8)	–
Total	327	581	(140)

(1) Dont 237 millions d'euros dégagés lors de la fusion par voie d'absorption de la société Synthelabo Groupe par la société Sanofi Winthrop Industrie.

(2) Dont 308 millions d'euros au titre de la cession des Laboratoires de Biologie Végétale Yves Rocher (cf. note 18).

(3) Dont 34 millions d'euros au titre d'engagement de retraite.

Note 14 : Impôts sur les bénéfices

Conformément à la note 2, la charge d'impôt de l'exercice correspond à l'impôt sur les sociétés propre à Sanofi-Synthélabo et s'analyse ainsi :

(en millions d'euros)	2002	2001	2000
Impôt sur le résultat courant	(152)	(151)	(48)
Impôt sur le résultat exceptionnel ainsi que des conséquences des redressements fiscaux acceptés par la société	(41)	(71)	(2)
Total	(193)	(222)	(50)

L'impôt sur le résultat courant tient compte des avoirs fiscaux, des crédits d'impôt et des variations des provisions sur titres comprises dans le résultat financier.

Les charges considérées en 2002 comme somptuaires (art. 39.4 du CGI) et non déductibles pour l'assiette de l'impôt sur les sociétés sont de 0,1 million d'euros.

Accroissements et allègements de la dette future d'impôt

Le montant de l'impôt différé actif non constaté dans les comptes sociaux relatifs aux provisions temporairement non déductibles s'élève à 53 millions d'euros au 31 décembre 2002 contre 55 millions d'euros au 31 décembre 2001.

Le montant de l'impôt différé passif non constaté dans les comptes sociaux relatifs aux charges à étaler s'élève à 6 millions d'euros au 31 décembre 2002.

Note 15 : Tableau concernant les entreprises liées

Pour le tableau ci-dessous :

Une société est considérée comme liée lorsqu'elle est incluse dans le champ de la consolidation du Groupe par intégration globale.

(en millions d'euros)	2002	2001	2000
Immobilisations financières (brutes) :			
– Participations	3 088	2 678	2 341
– Créances rattachées à des participations	15	5	57
Créances (brutes) :			
– Créances clients et comptes rattachés	587	342	287
– Autres créances	598	473	1 201
Dettes :			
– Emprunts et dettes financières divers	773	730	800
– Fournisseurs et comptes rattachés	246	187	192
– Autres dettes	2	4	10
– Produits constatés d'avance	12	–	–
Charges d'exploitation :			
– Autres achats et charges externes	(829)	(677)	(615)
– Autres charges	(19)	(57)	(50)
Charges financières :			
– Intérêts et charges assimilées	(22)	(31)	(28)
– Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	(2)		
Chiffre d'affaires net	253	163	172
Autres produits d'exploitation	736	421	496
Quote-part de résultat sur opérations faites en commun	–	303	183
Produits financiers	689	318	710

Note 16 : Tableau concernant les produits à recevoir et charges à payer

(en millions d'euros)	Produits à recevoir	Charges à payer
Créances clients	297	
Autres créances	117	
Dettes fournisseurs		50
Dettes sur immobilisations		1
Dettes fiscales et sociales		14
Autres dettes		12

Note 17 : Engagements hors bilan

(en millions d'euros)	- 1 an	1 à 5 ans	+ 5 ans	Total
Engagements donnés				
Cautions données au profit de l'administration fiscale en contrepartie d'impositions contestées concernant Sanofi-Synthélabo				
	6	-	-	6
Avals, cautions et garanties au profit des filiales du Groupe				
	395	-	-	395
Autres cautions et garanties				
	2	-	19	21
Locations simples				
	-	56	112	168
Options de change dont USD : 568				
	809	-	-	809
Autres ⁽¹⁾	26	127	40	193
Total	1 238	183	171	1 592

(1) Dans le cadre des accords avec NV Organon sur la commercialisation du produit Arixtra® hors Etats-Unis, Canada, Japon et Mexique, Sanofi-Synthélabo en contrepartie de la reprise des droits s'est engagé à effectuer des paiements échelonnés en fonction de l'approbation d'indications complémentaires. NV Organon pourra percevoir à ce titre au maximum 100 millions d'USD. En outre, Sanofi-Synthélabo s'est engagé à payer des redevances minimum (75 millions d'USD).

Dans le cadre de trois contrats de licence pharmaceutique, Sanofi-Synthélabo devra payer des redevances minimum (17 millions d'euros).

De plus, deux contrats relatifs à des travaux de recherche pourraient donner lieu à des paiements différés (1 à 4 millions d'euros par molécule). En raison de la nature incertaine des travaux de recherche, il est impossible de prévoir le nombre de molécules pouvant atteindre les différentes phases. Pour cette raison, il est impossible d'estimer le montant maximum total que Sanofi-Synthélabo paiera effectivement.

Sanofi-Synthélabo s'est engagé vis-à-vis d'IDM à réaliser un investissement complémentaire de 10 millions d'euros sous forme d'augmentation de capital (cf note 3).

(en millions d'euros)		- 1 an	1 à 5 ans	+ 5 ans	Total
Engagements reçus :					
En contrepartie de retenues de garanties sur travaux		4	-	-	4
Cautions diverses		1	-	-	1
Options de change dont		539	-	-	539
	USD : 366				
	JPY : 115				
	NOK : 50				
Total		544	-	-	544
Engagements réciproques :					
Engagements bancaires à terme de devises :					
- achats à terme	dont	125	-	-	125
	CHF : 68				
	NOK : 33				
	GBP : 10				
- ventes à terme	dont	1 033	-	-	1 033
	USD : 798				
	JPY : 79				
	GBP : 60				
	CAD : 26				
	CZK : 16				
Engagements vis-à-vis des filiales du Groupe :					
- garanties de cours export	dont	309	-	-	309
	USD : 147				
	CHF : 34				
	GBP : 28				
	JPY : 24				
	KRW : 17				
	CZK : 11				
- garanties de cours import	dont	191	-	-	191
	CHF : 111				
	GBP : 36				
	USD : 28				
	HUF : 10				

Hormis les engagements mentionnés ci-dessus, il n'existe pas d'autres engagements significatifs ou qui pourraient le devenir dans le futur, à l'exception des engagements relatifs aux accords de collaboration suivants :

- En 2001, la société a conclu un accord de collaboration avec la société IDM. Cet accord est décrit en note 3. En raison de la nature incertaine des travaux de développement, il est impossible de prévoir si Sanofi-Synthélabo exercera son option pour un produit ou si les stades de développement prévus seront atteints. Pour cette raison, il est impossible d'estimer le montant maximum total que Sanofi-Synthélabo paiera effectivement à l'avenir au titre des accords de collaboration en vigueur. Etant donné la nature de son activité, il est improbable que Sanofi-Synthélabo exerce l'ensemble des options pour tous les produits ou que tous les stades de développement clés soient atteints.
- Sanofi-Synthélabo a conclu un accord de collaboration avec NV Organon pour développer des oligosaccharides anti-thrombotiques (dans la continuation du travail résultant du développement d'Arixtra®).

Les opérations de crédit-bail immobilier portent sur des locaux administratifs et de recherche :

(en millions d'euros)	2002
Valeur des biens au moment de la signature du contrat	
Ventilation par poste du bilan :	
– terrains	4
– constructions	91
Montant des redevances :	
– afférentes à l'exercice	9
– cumulées	127
Amortissements qui auraient été enregistrés si le bien avait été acquis par l'entreprise :	
– dotations de l'exercice	5
– cumulés	56
Evaluation au 31 décembre 2002 des redevances restant à payer :	
– à un an au plus	9
– à plus d'un an et cinq ans au plus	26
– à plus de cinq ans	32

Le prix d'achat résiduel des biens sera inférieur à un euro.

Note 18 : Note sur les accords concernant le groupe Yves Rocher

Suite à la fusion entre Sanofi et Synthélabo, un litige est intervenu entre Sanofi-Synthélabo et les autres actionnaires du Groupe Yves Rocher qui ont rejeté l'inscription au nom Sanofi-Synthélabo des actions détenues antérieurement à cette date par Sanofi dans les sociétés Financière des Laboratoires de Cosmétologie Yves Rocher et Laboratoires de Biologie Végétale Yves Rocher. Le litige porte sur l'existence d'une rupture du pacte d'actionnaires.

Une action en justice a été menée et, par son jugement en appel daté du 10 Janvier 2001, le tribunal a ordonné :

- que Sanofi-Synthélabo soit rétabli dans ses droits dans la Financière des Laboratoires de Cosmétologie Yves Rocher,
- qu'un expert soit nommé aux fins d'évaluer à la date de la fusion la valeur de la participation directe de Sanofi dans les Laboratoires de Biologie Végétale Yves Rocher. A l'issue de cette expertise, Yves Rocher pourra exercer son option de rachat des titres détenus par Sanofi-Synthélabo au prix déterminé par l'expert ou, s'il n'exerce pas l'option, devra enregistrer les titres au nom de Sanofi-Synthélabo.

Suite aux conclusions rendues par l'expert en novembre 2001 et en accord avec le jugement, les Laboratoires de Biologie Végétale Yves Rocher ont fait acquérir la participation de Sanofi-Synthélabo dans leur capital.

Cette acquisition est intervenue fin décembre 2001 pour un montant de 316 millions d'euros. La plus-value sociale avant impôt réalisée par Sanofi-Synthélabo s'élève à 308 millions d'euros.

Conformément à l'arrêt de la Cour d'Appel de Rennes du 10 janvier 2001, Sanofi-Synthélabo reste actionnaire de la Financière des Laboratoires de Cosmétologie Yves Rocher.

Au cours du premier semestre 2001, Sanofi-Synthélabo d'une part et la Financière des Laboratoires de Cosmétologie Yves Rocher d'autre part ont formé des pourvois en cassation à l'encontre des arrêts susvisés.

Après cette cession, Sanofi-Synthélabo sur la base des informations disponibles, détient 39,1 % de la Financière des Laboratoires de Cosmétologie Yves Rocher. Cette société holding détient une participation de 51,3 % des Laboratoires de Biologie Végétale Yves Rocher. De ce fait, Sanofi-Synthélabo possède indirectement, au 31 décembre 2002 un intérêt financier de 20,1 % dans le Groupe Yves Rocher.

Note 19 : Tableau des Filiales et Participations

Renseignements globaux sur toutes les filiales et participations détenues par Sanofi-Synthélabo

	Filiales		Participations	
	Françaises	Etrangères	Françaises	Etrangères
Valeur comptable des titres détenus				
Brute	1 306	1 764	4	24
Nette	1 297	1 679	4	24
Montant des prêts et avances accordés	40	455	-	-
Montant des cautions et avals donnés	57	244	1	14
Montant des dividendes encaissés	396	267	10	1

Filiales et participations dont la valeur nette comptable des titres détenus excède 1 % du capital social de la société Sanofi-Synthélabo

	Capital	Capitaux propres autres que le capital
(en millions d'euros)		
Filiales détenues à plus de 10 %		
Filiales françaises		
Laboratoires IREX	-	6
S.A. N° SIREN 380663914 – 22, Avenue Galilée – 92350 Le Plessis-Robinson		
Sanofi-Chimie (ex.Sasy.1)	271	198
S.A. N° SIREN 428706204 – 9, Rue du Président Allende – 94250 Gentilly		
Sanofi-Synthélabo France (ex. Sanofi Winthrop)	13	(10)
S.A. N° SIREN 403335904 – 174, Avenue de France – 75013 Paris		
Sanofi Winthrop Industrie	159	136
S.A. N° SIREN 775662257 – 82, Avenue Raspail – 94250 Gentilly		
Secipe	39	202
S.A. N° SIREN 722019965 – 174, Avenue de France – 75013 Paris		
Synthélabo Biomédical	27	5
S.A. N° SIREN 319740726 – 22, Avenue Galilée – 92350 Le Plessis Robinson		
Sanofi-Synthélabo Recherche	2	30
S.A. N° SIREN 713002269 – 1, Avenue P.Brossolette – 91380 Chilly-Mazarin		
Sanofi-Synthélabo Groupe	26	38
S.A. N° SIREN 403335938 – 174, Avenue de France – 75013 Paris		
Filiales étrangères		
Chinoïn Pharmaceutical and Chemical Works Co Ltd – Budapest – Hongrie	17	180
Sanofi-Synthélabo do Brasil Ltda – Rio de Janeiro – Brésil	16	3
Sanofi-Synthélabo Holding GmbH – Berlin – Allemagne	61	31
Sanofi-Synthélabo Inc – New York – Etats Unis	-	259
Sanofi-Synthélabo SA – Barcelone – Espagne	1	82
Sanofi-Synthélabo SpA – Milan – Italie	85	23
Sanofi-Synthélabo UK Ltd - Guildford – Angleterre	-	169
Sanofi-Synthélabo de Colombia S.A. – Cali – Colombie	3	15
Sanofi-Synthélabo Polholding BV – Maassluis – Pays-Bas	-	28
Sanofi-Synthélabo Produtos Farmaceuticos SA – Alcabideche-Portugal	18	-
Sanofi-Synthélabo AE – Peania – Grèce	18	(7)
Sanofi-Synthélabo AB – Bromma – Suède	-	9
Sanofi-Synthélabo Koréa Co. Ltd – Séoul – Corée du Sud	27	(15)

Quote-part du capital détenue (en %)	Valeur comptable des titres détenus		Prêts et avances consentis et non remboursés	Montants des cautions et avals donnés par la société	Chiffre d'affaires HT du dernier exercice clos	Résultats (bénéfice ou perte) du dernier exercice clos	Dividendes encaissés par la société au cours de l'exercice
	Brute	Nette					
100	18	18	15	-	41	(6)	-
100	430	430	17	-	370	22	-
100	73	73	-	-	1 383	74	126
100	400	400	-	55	2 722	326	218
100	235	235	-	-	-	2	21
100	36	33	-	-	-	1	25
95	26	26	-	2	810	8	6
93	47	47	-	-	397	3	-
99	157	157	-	35	239	45	-
100	65	65	-	-	-	(5)	-
100	80	80	-	2	-	32	30
100	608	608	432	38	363	419	139
100	104	104	-	8	344	39	7
100	116	116	-	-	314	20	12
100	161	161	-	12	-	-	10
90	16	16	-	17	26	2	-
100	88	88	7	-	-	-	4
86	22	22	-	-	66	5	-
100	38	38	-	-	85	8	-
100	36	36	-	2	52	1	1
100	38	38	-	5	66	4	-

Résultats financiers de la société Sanofi-Synthélabo

Nature des indications

(en millions d'euros)	2002	2001	2000	1999 ⁽²⁾	1998 ⁽²⁾
Capital en fin d'exercice					
Capital social	1 465	1 464	1 463	1 462	
Nombre d'actions émises	732 367 507	732 005 084	731 441 746	731 143 218	5 000
Opérations et résultats de l'exercice					
Chiffre d'affaires hors taxes	273	176	194	301	
Résultat avant impôts et charges calculées	1 391	1 525	908	538	
(Amortissements et provisions)					
Impôts sur les bénéfices	193	222	50	29	
Participation des salariés due au titre de l'exercice ⁽¹⁾	–	(1)	6	7	
Résultat après impôts et charges calculées	1 323	1 442	630	488	
(Amortissements et provisions)					
Résultat distribué		473	317	231	
Résultat par action (en euros)					
Résultat après impôts, mais avant charges calculées					
(Amortissements et provisions)					
– sur nombre d'actions existantes	1,64	1,78	1,17	0,70	3,87
– sur nombre d'actions ajustées*	1,64	1,78	1,17	0,70	15,48
Résultat après impôts et charges calculées					
(Amortissements et provisions)					
– sur nombre d'actions existantes	1,81	1,97	0,86	0,67	3,87
– sur nombre d'actions ajustées*	1,81	1,97	0,86	0,67	15,48
Dividende attribué à chaque action (montant net)					
– sur nombre d'actions existantes		0,66	0,44	0,32	–
Personnel					
Effectif moyen des salariés employés pendant l'exercice	22	22	26	1 160	–
Montant de la masse salariale de l'exercice	9	10	12	69	–
Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux de l'exercice (sécurité sociale, œuvres sociales, etc...)	5	5	5	30	–

*Ajusté pour tenir compte de la division par quatre du nominal intervenue le 18 mai 1999.

(1) Provision participation et intéressement.

(2) En date du 18 mai 1999, les sociétés Sanofi et Synthélabo ont été absorbées par une société sans activité qui avait pris le nom de Sanofi-Synthélabo. Le 25 janvier 2000, la société Sanofi-Synthélabo a fait apport rétroactivement au 1^{er} janvier 2000 de son "Activité Supports" (Directions Centrales) à la société Sanofi-Synthélabo Groupe, filiale détenue directement et indirectement à 100 %.

Relations Mère-Filiales

Sanofi-Synthélabo et ses filiales constituent un Groupe concentré sur une activité unique la pharmacie.

La Société Sanofi-Synthélabo possède directement la plupart de ses filiales ainsi que les principaux droits de propriété industrielle.

Sanofi-Synthélabo assume à l'intérieur du Groupe la responsabilité de la Recherche et du Développement, elle en définit les grands axes, coordonne les travaux, prend à son nom et à ses frais les droits de propriété industrielle. Pour remplir ces fonctions, Sanofi-Synthélabo sous-traite les travaux de recherche et de développement à ses filiales disposant des moyens nécessaires.

Sanofi-Synthélabo concède à certaines de ses filiales françaises et étrangères des licences de brevets, de savoir-faire de fabrication et de marques qu'elle possède. Les filiales licenciées fabriquent et distribuent les produits du Groupe directement ou indirectement à travers des filiales locales de distribution.

Dans certains pays, notamment au Japon, le Groupe Sanofi-Synthélabo exerce une partie de ses activités par l'intermédiaire de joint-ventures avec des partenaires locaux. De plus, la société a signé des accords mondiaux de commercialisation sur certains de ses produits phares par l'intermédiaire d'alliances constituées avec Bristol-Myers Squibb et Organon- (cf pages 36-37 du rapport financier 2002).

Par ailleurs, Sanofi-Synthélabo assure les besoins de financement et la gestion des excédents de trésorerie de la plupart de ses filiales. Au travers d'un système de gestion centralisé du risque de change, Sanofi-Synthélabo établit les couvertures nécessaires aux besoins de ses principales filiales.

La note 15 "Tableau concernant les entreprises liées" de l'annexe des comptes sociaux résume les données financières des relations entre Sanofi-Synthélabo et les sociétés du Groupe.

INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES D'ORDRE FINANCIER, ADMINISTRATIF ET JURIDIQUE

Risques de l'émetteur	89
Renseignements de caractère général concernant la Société et le capital	97
Organes d'administration et de direction	109
Assemblée Générale Mixte du 19 mai 2003	112
Personnes responsables et attestations	118
Tableau de concordance	120

RISQUES JURIDIQUES

Enregistrement des produits

Sanofi-Synthélabo doit faire enregistrer ses produits et maintenir ces enregistrements en vigueur dans l'Union Européenne, aux Etats-Unis et dans les autres pays avant que le médicament ne soit commercialisé sur ces marchés. Le dépôt d'une demande d'enregistrement auprès de l'autorité compétente d'un Etat ou de l'Union Européenne n'entraîne pas automatiquement l'autorisation de commercialiser le produit. Chacune d'elle peut avoir ses propres exigences, notamment en demandant la réalisation d'études cliniques particulières dans son pays, et peut retarder ou refuser l'enregistrement d'un produit, même si celui-ci a déjà été enregistré dans un autre pays.

Sur les principaux marchés de Sanofi-Synthélabo, le processus d'enregistrement d'un nouveau médicament, pour une ou plusieurs indications, est long et complexe - six mois à deux ans à compter de la date de la demande d'enregistrement ; l'autorisation de mise sur le marché peut être limitée à certaines indications seulement. Un médicament déjà commercialisé fait en outre l'objet de contrôles permanents après l'autorisation. En cas de problèmes, des restrictions de commercialisation ou le retrait du produit peuvent être prononcés, ainsi que d'éventuelles sanctions juridiques.

Enfin, Sanofi-Synthélabo fait l'objet de contrôles administratifs stricts concernant la fabrication, l'étiquetage, la distribution et la commercialisation de ses produits.

L'ensemble de ces facteurs influe sur les probabilités de mettre et de maintenir un produit au marché et sur les coûts de développement des nouveaux produits.

Propriété industrielle

Le succès des opérations de Sanofi-Synthélabo dépend notamment d'une protection efficace de ses droits de propriété industrielle : dépôt, renouvellement et défense de ses brevets et autres éléments de propriété industrielle. Le droit des brevets dans le domaine pharmaceutique est en perpétuelle évolution et donc source d'incertitudes. Il n'est jamais certain :

- qu'une invention nouvelle sera brevetable,
- que les brevets déposés seront accordés,
- que l'étendue de la protection brevetaire sera suffisante pour écarter les concurrents.

En outre, des tiers peuvent revendiquer la propriété des brevets ou d'autres droits de propriété industrielle dont Sanofi-Synthélabo est propriétaire ou licencié, pouvant entraîner l'annulation ou l'inopposabilité de ces droits.

Sanofi-Synthélabo a actuellement plus de 9 000 brevets et demandes de brevets à travers le monde, et des licences pour plus de 30 brevets supplémentaires, dont elle ne peut être certaine du degré de protection. Au début de l'année 2002, deux laboratoires pharmaceutiques, Apotex et Dr. Reddy's Laboratories, ont chacun déposé une "abbreviated new drug application" (ANDA) auprès de la U.S. Food and Drug Administration (FDA), en vue de la commercialisation aux Etats-Unis d'une forme générique du Plavix®, et contestent certains des brevets américains relatifs au clopidogrel listés dans l'Orange Book (voir paragraphe "Litiges", page 90 du présent rapport). Les brevets Plavix® ont une importance significative pour l'activité de Sanofi-Synthélabo, et si leur opposabilité ou leur validité était remise en cause, toute introduction aux Etats-Unis d'une version générique du Plavix® s'ensuivant entraînerait une baisse des prix et du volume des ventes de ce produit pour Sanofi-Synthélabo.

Des mesures affaiblissant la protection brevetaire des laboratoires ont été prises récemment par les organisations internationales ou par certains Etats pour faire face à des crises de santé, y compris en menaçant d'imposer des licences obligatoires pour des produits qu'ils considèrent comme essentiels.

Sanofi-Synthélabo est favorable à l'action de ces Etats pour combattre les crises de santé majeures. Toutefois, si ces actions ont pour effet de nuire à une protection brevetaire efficace, elles sont de nature à affecter la capacité de Sanofi-Synthélabo et des autres laboratoires à absorber leurs frais de recherche et de développement et donc à les inciter à réduire ceux-ci et, par conséquent, à développer moins de nouveaux produits.

Risques de contrefaçon

Il existe un risque de contrefaçon des brevets de Sanofi-Synthélabo par ses concurrents ; ceux-ci peuvent également tenter de les contourner en y apportant des innovations. Pour éviter les contrefaçons, Sanofi-Synthélabo peut exercer des actions en contrefaçon qui sont longues et coûteuses. La surveillance de l'exploitation illégale des droits de propriété industrielle est une tâche difficile et il peut arriver que Sanofi-Synthélabo ne soit pas toujours en mesure d'éviter l'utilisation frauduleuse de ses droits de propriété industrielle. Ce risque est accru par la multiplication des demandes et des délivrances de brevet dans l'industrie pharmaceutique.

Litiges

Cf. notes aux états financiers consolidés D.14 et D.19 présentées pages 48 et 54 du présent rapport.

En février 2002, Sanofi-Synthélabo a été informée que la société Apotex, un fabricant de médicaments génériques, avait déposé une ANDA (Abbreviated New Drug Application) auprès de la FDA, contestant deux des brevets américains listés dans l'Orange Book et relatifs à Plavix®. En avril 2002, Sanofi-Synthélabo a été informée que Dr. Reddy's Laboratories, un fabricant de médicaments génériques, avait déposé une ANDA auprès de la FDA, contestant les trois brevets américains listés à cette date dans l'Orange Book et relatifs à Plavix®. Une ANDA est une demande déposée par un fabricant de médicaments en vue de recevoir l'autorisation de mise sur le marché d'une version générique d'un produit enregistré, en faisant la preuve qu'il possède les mêmes propriétés que le produit original. En général, une ANDA ne peut être déposée avant l'expiration d'une période d'exclusivité commerciale de cinq ans, dont bénéficie le produit original à compter de son autorisation initiale de mise sur le marché. Cependant, si le produit est protégé par un brevet appartenant ou licencié au fabricant de la version originale, l'ANDA ne peut pas être déposée avant l'expiration du brevet, sauf si la personne déposant une ANDA conteste la validité du brevet. Dans ce cas, une ANDA peut être déposée quatre ans après l'autorisation initiale de mise sur le marché du produit original.

L'un des brevets contestés par Apotex et par Dr Reddy's Laboratories expire en 2011 et l'autre expire en 2014. Le troisième brevet contesté par Dr. Reddy's Laboratories expire en 2003.

Deux autres brevets américains expirant en 2019 ont été listés en août 2002 et en janvier 2003 dans l'Orange Book par Sanofi-Synthélabo. Ces brevets ne font pas partie du litige .

Sanofi-Synthélabo a engagé le 21 mars 2002 un procès en contrefaçon de ses brevets contre Apotex auprès du tribunal fédéral du district sud de New York aux Etats-Unis, U.S. District Court for the Southern District of New York, et le 14 mai 2002, un procès en contrefaçon de ses brevets contre Dr. Reddy's Laboratories auprès du même tribunal. Si l'une de ces contestations des brevets de Sanofi-Synthélabo aboutit, la partie ayant obtenu gain de cause aura le droit de fabriquer une version générique de Plavix® et de la commercialiser aux Etats-Unis pour faire concurrence à Sanofi-Synthélabo et à son partenaire d'alliance, BMS. Conformément au droit américain, la FDA ne pourra pas approuver les ANDAs déposées par Apotex ou par Dr. Reddy's Laboratories avant la première des deux dates suivantes : soit le 17 mai 2005, soit la date d'un jugement défavorable aux brevets Plavix®. Toutefois, Sanofi-Synthélabo estime que ses brevets sont valides, et si ceci est reconnu par les tribunaux, Plavix® continuera à bénéficier de sa protection brevetaire. Sanofi-Synthélabo a l'intention de défendre vigoureusement ses intérêts dans cette affaire.

En mars 2003, Sanofi-Synthélabo a été informée que la société Apotex, mentionnée ci-dessus, avait déposé un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un générique de Plavix® auprès des autorités de santé canadiennes, en contestant le brevet canadien relatif au clopidogrel. Sanofi-Synthélabo estime que ce brevet est valide et qu'il protège Plavix® au Canada jusqu'en août 2012. Le Groupe a l'intention de défendre vigoureusement ses intérêts dans cette affaire.

A la connaissance de Sanofi-Synthélabo, il n'existe aucun fait exceptionnel ou litige, à l'exception des affaires décrites ci-dessus, qui ne soit pas provisionné susceptible d'avoir une incidence significative sur la situation financière, le résultat, le patrimoine et les perspectives de la société ou du groupe.

Prix des produits

Les performances de Sanofi-Synthélabo dépendent en partie du prix de remboursement des médicaments. La pression sur les prix est très forte du fait notamment :

- de la tendance actuelle des Etats et des prestataires de service de santé privés à favoriser les médicaments génériques,
- des contrôles de prix imposés par de nombreux Etats,
- de la pratique des importations parallèles, par laquelle des intermédiaires exploitent les différences de prix entre les marchés en

achetant les produits sur des marchés où les prix sont plus bas pour les revendre sur les marchés où les prix sont plus élevés.

La pression sur les prix est très forte en Europe et aux Etats-Unis, qui représentent respectivement 57,7 % et 22,7 % du chiffre d'affaires consolidé en 2002. Les modifications des politiques de prix dans ces zones sont susceptibles d'avoir un impact significatif sur le chiffre d'affaires et le résultat de Sanofi-Synthélabo.

Dépendance à l'égard des tiers

Sanofi-Synthélabo commercialise certains de ses produits en collaboration avec d'autres laboratoires pharmaceutiques. Sanofi-Synthélabo a conclu des accords de collaboration majeurs avec Bristol-Myers Squibb pour la commercialisation de Plavix® et d'Aprovel® et avec Organon, filiale d'Akzo Nobel, pour la commercialisation d'Arixtra®. Sanofi-Synthélabo a également conclu des partenariats avec plusieurs sociétés japonaises pour la commercialisation de ses produits au Japon. Lorsque Sanofi-Synthélabo commercialise ses produits dans le cadre d'accords de collaboration, certaines décisions, telles l'établissement des budgets et les stratégies promotionnelles, sont sous le contrôle de ses partenaires; des situations de blocage peuvent survenir et nuire aux activités conduites dans le cadre de ces accords de collaboration. A titre d'exemple, Bristol-Myers Squibb a la gestion opérationnelle des accords dans certains pays, dont les Etats-Unis ; l'année 2002 a été marquée dans ce pays, par la politique de diminution des stocks de Plavix® et Avapro® engagée par Bristol-Myers Squibb à partir du mois de mars 2002 envers les grossistes américains.

Il n'est jamais certain que les partenaires de Sanofi-Synthélabo honoreront leurs engagements. Il peut arriver que ses partenaires privilégient leurs propres technologies (existantes ou alternatives) ou s'intéressent à d'autres produits plutôt qu'à ceux qui sont développés ou commercialisés en collaboration avec Sanofi-Synthélabo.

Sanofi-Synthélabo a plutôt pour politique de fabriquer les principes actifs de ses produits elle-même. Cependant Sanofi-Synthélabo sous-traite la fabrication des principes actifs de certains de ses produits à des tiers, et est par conséquent exposée aux risques d'interruption de ses approvisionnements si ses fournisseurs ont des difficultés financières ou ne peuvent faire face à la demande. Sanofi-Synthélabo sous-traite actuellement en partie la fabrication des principes actifs de Stilnox® et Xatral®, deux de ses six produits stratégiques*, à Dynamit Nobel, qui a acheté à Sanofi-Synthélabo l'usine de fabrication de ces principes actifs en février 2001. Même si Sanofi-Synthélabo n'a pas eu à souffrir d'incident par le passé, toute interruption dans la fourniture de matières premières du fait de difficultés avec ses fabricants pourrait avoir un impact négatif sur l'aptitude de Sanofi-Synthélabo à approvisionner le marché et porter atteinte à sa réputation et ses relations avec ses clients. Malgré le fait que Sanofi-Synthélabo s'efforce d'avoir des sources d'approvisionnement alternatives chaque fois que cela est possible, notamment en fabriquant ses principes actifs dans deux, voire trois sites de production par une politique de double ou triple sourcing (deux ou trois sites de production), il n'existe aucune certitude que cela serait suffisant si la source principale d'approvisionnement était momentanément indisponible.

Les collaborations avec des tiers exposent Sanofi-Synthélabo à des risques de revendication par ces tiers de droits de propriété intellectuelle ou industrielle sur ses inventions ou de divulgation de la technologie non brevetée de Sanofi-Synthélabo.

Il arrive que Sanofi-Synthélabo fournisse des informations et des produits de recherche à des collaborateurs qui effectuent des recherches dans le cadre universitaire ou à d'autres organismes publics ou privés, ou leur demande de mener des essais pour effectuer des recherches sur ces produits. Dans tous les cas, Sanofi-Synthélabo conclut des accords de confidentialité adéquats avec ces organismes. Cependant, ces derniers pourraient revendiquer des droits de propriété industrielle au titre des résultats des essais menés par leurs collaborateurs, et pourraient refuser d'accorder à Sanofi-Synthélabo des droits de licence sur ces droits à des conditions acceptables.

L'activité de Sanofi-Synthélabo repose également sur une technologie, des procédés de fabrication, un savoir-faire et des données non brevetées qu'elle considère comme des secrets de fabrication et qu'elle protège en partie en concluant des accords de confidentialité avec ses employés, ses consultants et certains co-contractants. Il n'est jamais certain que ces accords ou toute autre forme de protection disponible des secrets de fabrication fourniront une protection suffisante ou, en cas de violation, que Sanofi-Synthélabo disposera de recours adéquats. (Voir "Un enjeu primordial - La propriété industrielle" page 65 du rapport d'activité 2002).

* Plavix®/Iscover®, Stilnox®/Ambien®/Myslee®, Aprovel®/Avapro®/Karvéa®, Eloxatine®, Xatral®, Arixtra®.

Sanofi-Synthélabo doit investir fortement dans la Recherche et le Développement pour rester compétitive.

Pour réussir dans le secteur très compétitif de l'industrie pharmaceutique, Sanofi-Synthélabo doit consacrer des moyens importants chaque année à la recherche et au développement afin de développer de nouveaux produits. Ces efforts peuvent être déjoués par la concurrence. En 2002, Sanofi-Synthélabo a dépensé 1 218 millions d'euros en recherche et développement, soit environ 16 % du chiffre d'affaires consolidé. L'augmentation des charges liées aux investissements actuels pour le lancement de nouveaux produits et la recherche et le développement de produits futurs ne se traduira pas nécessairement par une augmentation du chiffre d'affaires de Sanofi-Synthélabo.

Le processus de recherche et développement est long et comporte un risque significatif d'échec.

Le processus de recherche et développement s'étend généralement sur 10 à 15 ans, entre la découverte de la molécule et la mise du produit sur le marché. Ce processus comporte plusieurs étapes. Il existe un risque significatif au cours de chacune de ces étapes que les objectifs ne soient pas atteints et que Sanofi-Synthélabo abandonne un produit dans lequel des montants importants ont été investis. Par exemple, afin de développer un produit commercialement viable, Sanofi-Synthélabo doit démontrer, par d'importants essais pré-cliniques et cliniques sur l'homme, que les molécules sont sans danger et efficaces pour les êtres humains. Il n'y a jamais d'assurance que des essais pré-cliniques réussis seront confirmés par les essais cliniques qui s'ensuivent ou que les essais cliniques déboucheront sur des données d'efficacité et de sûreté du produit suffisantes pour l'obtention des autorisations administratives. Au 31 décembre 2002, Sanofi-Synthélabo avait 52 molécules en développement pré-clinique et clinique dans ses quatre domaines thérapeutiques majeurs, dont 23 en phase II ou phase III d'essais cliniques. Pour toute information complémentaire sur les essais cliniques et la définition des phases d'essais cliniques, voir page 33 du rapport d'activité 2002. Il n'est jamais certain que ces molécules s'avèreront efficaces ou sans danger ou qu'elles déboucheront sur des médicaments commercialisables avec succès.

Développement aux Etats-Unis

Afin d'atteindre ses objectifs de croissance, Sanofi-Synthélabo doit augmenter profitablement sa présence aux Etats-Unis, le plus important marché pharmaceutique du monde. Les Etats-Unis, qui ont représenté 22,7 % du chiffre d'affaires consolidé en 2002, sont pour Sanofi-Synthélabo une source potentielle majeure de croissance future, et Sanofi-Synthélabo projette d'augmenter significativement sa présence directe aux Etats-Unis dans les années à venir. A titre d'exemple, en avril 2002, Sanofi-Synthélabo a acquis la participation de Pharmacia dans la joint-venture qui commercialise Stilnox® (sous le nom Ambien®) et Kerlone® aux Etats-Unis. Les obstacles à surmonter en vue d'un développement profitable de la croissance aux Etats-Unis sont notamment :

- la mise en place d'une organisation adaptée à ce grand marché,
- le ciblage de nouveaux marchés,
- la domination du marché américain par les grands laboratoires pharmaceutiques américains,
- les risques liés à la politique des prix et de remboursement des soins de santé, qui sont constamment en discussion en raison du niveau élevé des soins de santé aux Etats-Unis.

RISQUES INDUSTRIELS ET LIES À L'ENVIRONNEMENT

Voir également la partie intitulée : "La dynamique du progrès continu : une méthodologie pour notre politique HSE" présentée pages 74-77 du rapport d'activité 2002.

Description générale des risques

Utilisation de substances dangereuses

La fabrication de produits pharmaceutiques, notamment celle des principes actifs y compris le stockage et le transport de matières premières de produits et de déchets induit des risques :

- d'incendie du fait de substances inflammables,
- de fuite de réservoirs de stockage,

- d'émission ou de rejet de substances toxiques.

Ces risques d'exploitation peuvent, s'ils s'avèrent, causer des dommages aux personnes et aux biens et polluer l'environnement. Les conséquences peuvent être :

- la fermeture des installations concernées,
- la condamnation de Sanofi-Synthélabo à des sanctions civiles ou pénales.

La survenance de l'un quelconque de ces événements peut donc affecter les résultats opérationnels de Sanofi-Synthélabo.

Remise en état des sites

Sanofi-Synthélabo doit remettre en état des sites contaminés, que ce soit des sites qu'elle détient ou exploite actuellement, ou des sites qu'elle a détenus ou exploités. Il peut également s'agir de sites où des déchets provenant de l'activité de Sanofi-Synthélabo ont été rejetés. Par ailleurs, comme pour toutes les sociétés impliquées dans l'industrie pharmaceutique, des pollutions du sol et des eaux souterraines ont eu lieu par le passé sur certains sites et pourraient se reproduire ou être découvertes sur d'autres sites.

En outre :

- Sanofi-Synthélabo est actuellement impliquée dans des réclamations, procédures judiciaires et administratives relatives à des questions environnementales ; d'autres pourraient survenir ;
- La réglementation en matière environnementale est mouvante : la survenance de règles plus strictes en matière d'hygiène, de sécurité et d'environnement est de nature à alourdir les charges et les responsabilités de la société.

Eléments significatifs susceptibles d'avoir un impact sur le patrimoine et les résultats de la société

Les activités de fabrication et de recherche de Sanofi-Synthélabo sont soumises à des lois et réglementations en matière d'hygiène, de sécurité et d'environnement de plus en plus rigoureuses. Ces lois et réglementations sont complexes et évoluent rapidement. Sanofi-Synthélabo a effectué, et continuera d'effectuer, les dépenses nécessaires pour les respecter. Ses investissements liés au respect de la santé, de la sécurité et de l'environnement sont variables d'une année sur l'autre: ils se sont élevés à 11 millions d'euros en 2001 et à 23 millions d'euros en 2002. Il n'est pas possible de prévoir avec certitude les dépenses à engager dans ce domaine à l'avenir.

Les provisions affectées à l'environnement sont adéquates sur la base des informations disponibles à la date à laquelle elles ont été constituées. Etant donné les incertitudes inhérentes à la prévision des responsabilités en matière industrielle et environnementale, la société ne peut garantir qu'elle n'aura pas à supporter des dépenses supplémentaires allant au-delà des montants provisionnés. Une insuffisance de provisions pour faire face à ces risques pourrait avoir un impact significatif sur le résultat opérationnel.

En outre, malgré le fait que Sanofi-Synthélabo ait souscrit des assurances couvrant ses biens, sa responsabilité civile, et ses éventuelles pertes d'exploitation qu'elle estime conformes aux usages du secteur, il n'est pas certain que ces assurances couvriraient totalement toutes les conséquences des dangers potentiels afférant à son activité. Pour de plus amples informations, voir la partie "Assurances et couverture de risques" page 96 du présent rapport.

Sous ces réserves, il n'existe pas actuellement à la connaissance de la société de risque à caractère industriel ou environnemental de nature à affecter significativement le patrimoine ou les résultats de la société.

Politique de prévention dans le domaine environnemental et évaluation des risques

Sanofi-Synthélabo a mis en œuvre une politique en matière d'hygiène, de sécurité et d'environnement en faveur de la santé et du bien-être de ses employés et du respect de son environnement. Sanofi-Synthélabo considère que cette politique fait partie intégrante de son engagement en matière de responsabilité sociale. Les points clés de cette politique sont résumés ci-dessous.

Environnement. Les principaux objectifs de la politique environnementale de Sanofi-Synthélabo sont de mettre en œuvre des techniques de fabrication propres, de minimiser l'utilisation de ressources naturelles et de réduire l'impact de ses activités sur l'environnement. Afin d'optimiser et d'améliorer ses performances environnementales, Sanofi-Synthélabo s'est engagée à

obtenir la certification internationale ISO 14001. Deux sites sont certifiés en 2002 et trois autres sites devraient l'être en 2003. Cette démarche s'inscrit dans la stratégie d'amélioration continue pratiquée dans tous les établissements de Sanofi-Synthélabo par la mise en œuvre annuelle de plans de progrès en matière d'hygiène, de sécurité et d'environnement appelés PASS. Sanofi-Synthélabo estime que cette stratégie constitue une véritable expression de l'implication de la direction et des individus dans les domaines de l'hygiène, la sécurité et l'environnement.

Hygiène. De la mise au point des molécules jusqu'à la mise sur le marché des médicaments, les chercheurs de Sanofi-Synthélabo évaluent en permanence l'impact des produits sur la santé des hommes. Cette expertise est mise au service des collaborateurs de Sanofi-Synthélabo dans les deux comités d'évaluation des risques chimiques et des risques biologiques. Le Comité COVALIS a pour mission de classer toutes les substances chimiques et pharmaceutiques manipulées au sein de Sanofi-Synthélabo et de fixer les valeurs limites d'exposition professionnelle propres à chacune d'elles. A ce jour, 659 principes actifs pharmaceutiques et 435 intermédiaires de synthèse ont été évalués. Le Comité TRIBIO a pour mission de classer l'ensemble des agents biologiques en fonction de leur degré de pathogénicité et de statuer sur les règles de confinement et les mesures de prévention à respecter au sein de Sanofi-Synthélabo.

Sécurité. Sanofi-Synthélabo a mis en place une politique rigoureuse afin d'identifier et d'évaluer les risques et d'élaborer les moyens de prévention et les méthodes de contrôle de leur efficacité. De plus, Sanofi-Synthélabo investit dans des formations destinées à intégrer le souci de sécurité au sein de l'ensemble des activités professionnelles. Ces politiques sont mises en œuvre au niveau mondial pour assurer la sécurité de l'ensemble des employés et protéger leur santé. Tout projet, qu'il relève de la recherche, du développement ou de l'industrie, fait l'objet de procédures d'évaluation intégrant les données relatives aux substances et aux procédés chimiques issues des Comités COVALIS et TRIBIO, décrits ci-dessus. Les actions de prévention ont pour objectif premier de réduire le nombre et la gravité des accidents du travail pour le personnel titulaire, pour les salariés temporaires et pour les salariés des prestataires extérieurs. Sanofi-Synthélabo estime que ces efforts sont une réussite étant donné les améliorations significatives sur les résultats en matière de sécurité constatées depuis la fusion.

Le site de Sisteron, fait partie de ceux qui font l'objet d'inspections de sécurité renforcées en raison des questions de sécurité inhérentes à la nature de ses procédés de fabrication (qui incluent l'utilisation de substances toxiques et inflammables).

RISQUES DE MARCHE

Liquidités

Sanofi-Synthélabo prévoit que ses flux de trésorerie d'exploitation actuels seront suffisants pour financer ses activités en cours et les investissements pour les prochaines années. Sanofi-Synthélabo ne prévoit pas d'augmenter significativement ses dépenses d'investissement en 2003 par rapport à ces dernières années et n'a aucun projet actuel qui entraînerait une hausse importante pour les prochaines années.

Sanofi-Synthélabo ne prévoit aucun changement important dans ses sources de liquidité à l'avenir ; ses flux de trésorerie provenant de l'exploitation devraient rester importants tant que les bénéfices consolidés continueront à croître. Sanofi-Synthélabo ne prévoit pas d'avoir besoin d'augmenter significativement son endettement, à moins qu'elle n'engage une acquisition d'envergure nécessitant la modification de sa stratégie de financement. Sanofi-Synthélabo ne peut être sûre que ses bénéfices continueront à augmenter comme par le passé. Toutefois, aucune circonstance actuelle ne permet de s'attendre à une diminution des résultats consolidés dans un proche avenir. De plus, une baisse importante de ses bénéfices ou une hausse très importante de ses dépenses serait nécessaire pour que le flux de trésorerie soit insuffisant pour financer les besoins actuels de liquidité. Même si cela devait se produire, le niveau bas d'endettement financier lui fournirait une source importante de liquidité potentielle.

Impact des taux d'intérêts

Les opérations de Sanofi-Synthélabo génèrent une capacité d'autofinancement significative. Les investissements sont financés principalement par les flux de trésorerie provenant de l'exploitation, et Sanofi-Synthélabo verse des dividendes régulièrement. L'endettement financier est limité et la situation de trésorerie nette était positive au 31 décembre 2002. A cette date, ces excédents de trésorerie ne faisaient l'objet d'aucune couverture contre le risque de taux d'intérêt. Cependant, une détérioration des rendements consécutive à une baisse des taux d'intérêts pourrait avoir un impact sur le résultat net du Groupe.

Impact des taux de change

Les états financiers sont exprimés en euros. Etant donné qu'une part significative du chiffre d'affaires provient de pays où l'euro n'est pas la monnaie locale, les résultats opérationnels peuvent être significativement impactés par la fluctuation des taux de change entre l'euro et les autres devises, principalement le dollar américain et, dans une moindre mesure, le yen japonais. La politique de Sanofi-Synthélabo est de ne pas couvrir spécifiquement les investissements nets en devises étrangères, mais plutôt d'effectuer diverses opérations de couverture en devises étrangères en vue de réduire son exposition au risque lié aux variations de taux de change et de protéger ses marges opérationnelles. Les instruments de couverture se rapportent aux éléments d'actif et de passif existant à la date du bilan et, dans certains cas, à des engagements relatifs à des opérations futures telles que déterminées lors de l'établissement des prévisions annuelles. Au 31 décembre 2002, la quasi-totalité de ces éléments d'actifs et de passifs faisaient l'objet d'une couverture contre le risque de change. Par conséquent, ces opérations n'auront pas d'impact de résultat de change dans les comptes de l'exercice 2003. En 2002, 22,7 % du chiffre d'affaires provenait des Etats-Unis et 4,2 % du Japon. Comme en 2002, une baisse du dollar américain par rapport à l'euro en 2003, aurait un impact négatif sur le chiffre d'affaires de Sanofi-Synthélabo qui aurait peu de chance d'être compensé par une réduction parallèle des dépenses, et aurait par conséquent un impact négatif sur les résultats opérationnels.

Risques relatifs aux marchés boursiers

La politique du Groupe est de ne pas opérer sur les marchés à des fins spéculatives. La trésorerie disponible est placée sous forme de SICAV de trésorerie et de dépôts à terme auprès de contreparties bancaires de premier rang.

Le Groupe ne détient pas de participations significatives dans des sociétés cotées.

Au 31 décembre 2002, le Groupe Sanofi-Synthélabo détient:

- 16 411 795 actions propres représentant 2,24 % du capital social, ces titres rachetés dans le cadre de la mise en œuvre d'un programme de rachat d'actions sont inscrits dans les comptes consolidés en diminution des capitaux propres (cf comptes consolidés note D12.5 page 44 du présent rapport). La variation du cours de l'action Sanofi-Synthélabo n'aura pas d'incidence sur le résultat net consolidé part du Groupe.
- 13 964 580 actions propres sous la rubrique Valeurs Mobilières de Placement pour une valeur nette de 623 millions d'euros (cf comptes consolidés note D10 page 43 du présent rapport). Ces actions qui représentent 1,91 % du capital social sont affectées à hauteur de 13 836 580 actions aux plans d'options d'achat consentis à des membres du personnel. Une dotation à la provision pour dépréciation de 46 millions d'euros a été constatée sur ces titres en 2002. Cette provision correspond à l'écart défavorable évalué plan par plan entre le prix moyen d'acquisition des titres et la moyenne (57,10 euros) des cours de bourse de décembre 2002.

Pour ces dernières actions la variation du cours de bourse de l'action Sanofi-Synthélabo aura une incidence dans le futur sur le résultat net consolidé part du Groupe. Le tableau ci-dessous indique les impacts en fonction de la variation du cours de bourse:

Variation par rapport au cours de 57,10 euros	Impact net en millions d'euros
+ 20 %	+ 27
+ 10 %	+ 15
- 10 %	- 23
- 20 %	- 45
- 30 %	- 69

AUTRES RISQUES

Les deux principaux actionnaires, L'Oréal et TotalFinaElf, détiennent, respectivement, 19,5 % et 24,5 % du capital social au 31 décembre 2002 représentant, respectivement, 26,9 % et 33,7 % des droits de vote. Ils sont parties à un pacte d'actionnaires allant, sauf reconduction, jusqu'en décembre 2004, qui les met en mesure d'exercer une influence significative sur le choix des administrateurs et des dirigeants et sur d'autres décisions relatives à la Société requérant l'approbation des actionnaires. Pendant la durée de validité du pacte, ces facteurs sont dissuasifs d'offres portant sur les actions de Sanofi-Synthélabo et d'un changement de contrôle.

ASSURANCES ET COUVERTURE DE RISQUES

Le Groupe a mis en place deux programmes mondiaux d'assurances couvrant notamment la responsabilité générale et produits, les dommages aux biens et pertes d'exploitation consécutives ainsi que les dommages aux biens en cours de transport. La quasi totalité des filiales a adhéré à ces programmes d'assurances souscrits auprès d'assureurs internationaux de premier rang. D'autres contrats d'assurances sont souscrits pour des risques spécifiques ou pour tenir compte de contraintes locales.

Malgré le durcissement du marché, le montant des couvertures responsabilité civile a pu être maintenu en 2002 à un niveau suffisant ; la garantie s'est toutefois trouvée réduite par l'introduction imposée par les assureurs de nombreuses et nouvelles exclusions visant notamment certains produits. Cette tendance amorcée en 2002, de même que pour l'ensemble de la profession, s'est poursuivie en 2003 par l'exclusion d'autres produits et par le relèvement du seuil d'intervention des assurances à un niveau plus important.

En ce qui concerne les garanties de dommages et pertes d'exploitation, elles ont été moins impactées par l'évolution du marché mais ont néanmoins subi des réductions voire certaines exclusions significatives concernant notamment le terrorisme ou les événements naturels. Parallèlement aux assurances, le Groupe met en place pour les produits stratégiques une politique de double approvisionnement et de stockage adaptée visant à réduire nos risques et à terme, notre dépendance vis à vis du marché de l'assurance.

La responsabilité du fait des produits est un risque commercial important et pourrait le devenir encore plus du fait du développement de l'activité aux Etats-Unis (où les demandes d'indemnisation en matière de responsabilité du fait des produits peuvent être particulièrement coûteuses). Dans certains pays, des laboratoires pharmaceutiques ont été condamnés à payer des dommages-intérêts substantiels suite à des plaintes alléguant un préjudice causé par l'utilisation de leurs produits. Certains laboratoires pharmaceutiques ont même retiré récemment des produits du marché suite à des plaintes importantes en matière de responsabilité du fait des produits. Sanofi-Synthélabo n'est pas actuellement impliquée dans des litiges significatifs mettant en cause sa responsabilité du fait de l'utilisation de ses produits, mais de tels litiges pourraient survenir à l'avenir.

Les couvertures d'assurance mises en place sont conformes aux meilleurs standards et possibilités du marché et en ligne avec les pratiques de notre industrie ; elles ne peuvent cependant 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 Sanofi-Synthélabo.

Renseignements de caractère général concernant la Société et le capital

RENSEIGNEMENTS DE CARACTERE GENERAL CONCERNANT LA SOCIETE

La société Sanofi-Synthélabo (la "Société" ou "Sanofi-Synthélabo") résulte de la fusion-absorption, en 1999, des sociétés Sanofi et Synthélabo par une société sans activité qui a pris le nom de Sanofi-Synthélabo (anciennement dénommée DGFP Delta). Cette société était une filiale à 100 % d'Elf-Aquitaine, elle-même depuis lors absorbée par TotalFinaElf, laquelle avait cédé 50 % du capital de DGFP Delta à L'Oréal le 15 décembre 1998. Les fusions-absorptions de Sanofi et de Synthélabo par Sanofi-Synthélabo ont été décidées par les assemblées générales des actionnaires des sociétés Sanofi, Synthélabo et Sanofi-Synthélabo respectivement, le 18 mai 1999, avec effet rétroactif au 1^{er} janvier 1999.

Dénomination sociale et siège social

Sanofi-Synthélabo : 174, avenue de France – 75013 Paris / Numéro de téléphone : 01 53 77 40 00. La dénomination de Sanofi-Synthélabo a été adoptée par l'assemblée générale mixte du 18 décembre 1998 en remplacement de la dénomination DGFP Delta.

Forme juridique

La Société est une société anonyme française à conseil d'administration régie par le Code de commerce et le décret n°67-236 du 23 mars 1967.

Législation

La Société est régie par la législation française.

Date de constitution et durée de la société

La Société a été constituée le 28 avril 1994 et immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Nanterre le 18 mai 1994. La Société prendra fin le 18 mai 2093, sauf dissolution anticipée ou prorogation.

Objet social

Conformément à l'article 3 des statuts, la Société a pour objet, en France et à l'étranger :

- toutes prises d'intérêts et de participations, sous quelque forme que ce soit, dans toutes entreprises ou sociétés, existantes ou à créer, ressortissant directement ou indirectement notamment aux secteurs de la santé et de la chimie fine, de la thérapeutique humaine et animale, de la nutrition et des bio-industries ;

dans les domaines susvisés :

- l'achat et la vente de toutes matières premières et produits nécessaires à l'exercice de ces activités,
- la recherche, l'étude, la mise au point de produits, de techniques et procédés nouveaux,
- la fabrication et la vente de tous produits chimiques, biologiques, diététiques et hygiéniques,
- l'obtention ou l'acquisition de tous droits de propriété industrielle couvrant les résultats obtenus et, en particulier, le dépôt de tous brevets, marques de fabrique et modèles, procédés ou inventions,
- l'exploitation directe ou indirecte, l'achat, la cession à titre gratuit ou onéreux, la mise en dépôt ou en gage de tous droits de propriété industrielle et, en particulier, de tous brevets, marques de fabrique et modèles, procédés ou inventions,
- l'obtention, l'exploitation, la prise et la concession de toutes licences,
- la participation, dans le cadre d'une politique de groupe, à des opérations de trésorerie et, conformément aux dispositions légales en vigueur, comme chef de file ou non, soit sous la forme d'une centralisation de trésorerie, d'une gestion centralisée des risques de change, de règlements compensés intra-groupe ("netting"), soit encore sous toute forme autorisée par les textes en vigueur,

et, plus généralement :

– toutes opérations commerciales, industrielles, mobilières, immobilières, financières ou autres se rattachant directement ou indirectement, en totalité ou en partie, aux activités ci-dessus spécifiées et à tous objets similaires ou connexes et même à tous autres objets qui seraient de nature à favoriser ou à développer les affaires de la Société.

Registre du Commerce et des Sociétés

La Société est inscrite au Registre du Commerce et des Sociétés de Paris sous le numéro 395 030 844. Son code APE est 741 J.

Consultation des documents sociaux

Les documents sociaux et renseignements relatifs à la Société peuvent être consultés au siège social.

Exercice social

L'exercice social commence le 1^{er} janvier et se clôture le 31 décembre de chaque année.

Répartition statutaire des bénéfices

Conformément aux articles 24 et 25 des statuts, le bénéfice ou la perte de l'exercice est constitué par la différence entre les produits et les charges de l'exercice, après déduction des amortissements et provisions telle qu'elle résulte du compte de résultat. Sur le bénéfice de l'exercice, diminué le cas échéant des pertes antérieures, il est fait d'abord un prélèvement de 5 % au moins affecté à la formation d'un fonds de réserve dit "réserve légale". Ce prélèvement cesse d'être obligatoire lorsque le montant de la réserve légale atteint le dixième du capital social. Il reprend son cours lorsque, pour une raison quelconque, la réserve légale est descendue en dessous de cette fraction.

Le solde, augmenté le cas échéant du report bénéficiaire, constitue le bénéfice distribuable.

L'assemblée générale ordinaire, sur proposition du conseil d'administration, peut décider que tout ou partie de ce bénéfice distribuable sera reporté à nouveau ou porté à un ou plusieurs fonds de réserve généraux ou spéciaux.

Les dividendes sont distribués aux actionnaires proportionnellement à la quotité du capital détenue par chacun d'eux.

L'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice a la faculté d'accorder à chaque actionnaire, pour tout ou partie du dividende mis en distribution, une option entre le paiement du dividende en numéraire ou en actions.

Le conseil d'administration a la faculté, sous réserve des dispositions légales ou réglementaires en vigueur, de procéder à la répartition d'un acompte sur dividendes en numéraire ou en actions, même en cours d'exercice.

Assemblées Générales

Convocation aux assemblées

Les assemblées sont convoquées par le conseil d'administration dans les conditions et délais fixés par la loi. Les réunions ont lieu soit au siège social, soit dans tout autre lieu précisé dans l'avis de convocation.

Les décisions des actionnaires sont prises en assemblées générales ordinaires, extraordinaires ou mixtes selon la nature des décisions qu'elles sont appelées à prendre.

Participation aux assemblées

Conformément aux articles 9, 19 et 20 des statuts, tout actionnaire a le droit d'assister aux assemblées personnellement ou par mandataire, sur justification de son identité et de la propriété des actions, sous la forme et aux lieux indiqués dans l'avis de convocation, au plus tard 5 jours avant la date de la réunion de l'assemblée générale. Toutefois, le conseil d'administration a toujours la faculté de réduire ce délai mais uniquement au profit de tous les actionnaires.

Tout actionnaire peut se faire représenter par son conjoint ou par un autre actionnaire dans toutes les assemblées. Il peut également voter par correspondance dans les conditions légales.

Les statuts de la Société prévoient que tout actionnaire pourra également, si le conseil d'administration le décide au moment de la convocation de l'assemblée, participer et voter aux assemblées par visioconférence ou par tout moyen de télécommunication permettant son identification dans les conditions et suivant les modalités fixées par les dispositions légales en vigueur.

Droit de vote

Chaque actionnaire a autant de voix qu'il possède d'actions, sous réserve des dispositions ci-après.

Conformément à l'article 9 des statuts, un droit de vote double est attribué à toutes les actions nominatives et entièrement libérées, inscrites au nom du même titulaire depuis deux ans au moins.

Le droit de vote double cesse de plein droit pour toute action ayant fait l'objet d'une conversion au porteur ou d'un transfert de propriété sous réserve des exceptions prévues par la loi.

Les actions gratuites provenant d'une augmentation de capital par incorporation de réserves, bénéfiques ou primes bénéficieront du droit de vote double dès leur émission dans la mesure où elles sont attribuées à raison d'actions bénéficiant déjà de ce droit.

Forme et cession des actions

Conformément aux articles 7 et 8 des statuts, les actions sont nominatives ou au porteur, au choix de l'actionnaire, dans les conditions prévues par les dispositions légales en vigueur.

Les actions sont librement négociables.

La transmission des actions s'opère par virement de compte à compte, selon les modalités définies par la loi et les règlements.

Identification des actionnaires

La Société peut, à tout moment, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, demander à l'organisme chargé de la compensation des valeurs mobilières, des renseignements (nom ou dénomination sociale, année de naissance ou de constitution, nationalité et adresse), permettant d'identifier les détenteurs des titres conférant immédiatement ou à terme le droit de vote dans ses assemblées d'actionnaires, ainsi que la quantité de titres détenue par chacun d'eux et, le cas échéant, les restrictions attachées à ces titres.

Franchissements de seuils

Conformément à l'article 7 des statuts, toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, venant à détenir un nombre d'actions représentant une proportion du capital social ou des droits de vote, égale ou supérieure à 1 % du capital social, ou tout multiple de ce pourcentage, y compris au-delà des seuils de déclarations prévus par les dispositions légales et réglementaires, doit informer la Société du nombre total d'actions et des droits de vote qu'elle possède, ainsi que des titres donnant accès à terme au capital et des droits de vote qui y sont potentiellement attachés, par lettre recommandée avec accusé de réception dans le délai de 5 jours de bourse à compter du franchissement du seuil. L'obligation d'informer la Société s'applique également lorsque la participation de l'actionnaire en capital ou en droits de vote devient inférieure à chacun des seuils susvisés.

Modification du capital et des droits sociaux

Les modifications du capital ou des droits de vote attachés aux titres qui le composent sont soumises aux seules prescriptions légales, les statuts ne prévoyant pas de dispositions spécifiques à cet égard.

Capital social

Le capital social de la Société au 31 décembre 2002 était de 1 464 735 014 euros divisé en 732 367 507 actions de 2 euros de nominal, entièrement libérées et bénéficiant des mêmes droits, dont 30 376 375 (soit 4,15 % du capital) étaient autodétenues.

Capital autorisé mais non émis

Autorisations d'augmentation du capital

L'assemblée générale mixte des actionnaires de Sanofi-Synthélabo du 22 mai 2002 a autorisé la Société, pour une durée de 26 mois, à augmenter son capital social en une ou plusieurs fois par émission d'actions ou d'autres valeurs mobilières donnant accès, immédiatement ou à terme, à tout moment ou à date fixe, à des actions nouvelles de la Société par souscription, conversion, échange, remboursement, présentation d'un bon ou de toute autre manière, pour un montant nominal maximum de 750 millions d'euros.

Ces émissions peuvent être réalisées avec maintien du droit préférentiel des actionnaires, ou en supprimant ce droit.

L'assemblée générale du 22 mai 2002 a autorisé le conseil d'administration à faire usage de ces autorisations de procéder à l'augmentation du capital social au cas où interviendraient une ou des offres publiques d'achat ou d'échange sur les valeurs mobilières émises par la Société, pendant la période de l'offre. Cette autorisation a été conférée pour une durée qui expirera à l'issue de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2002. Le renouvellement de cette autorisation sera proposé lors de l'assemblée générale mixte du 19 mai 2003.

L'assemblée générale du 22 mai 2002 a également autorisé le conseil d'administration à augmenter le capital social en une ou plusieurs fois par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres, sous forme d'attribution d'actions gratuites ou d'élévation de la valeur nominale des actions existantes, ou par l'emploi conjoint de ces deux procédés. Cette autorisation est valable pour une durée de 26 mois et pour un montant nominal maximum de 500 millions d'euros.

L'assemblée générale du 22 mai 2002 a également autorisé le conseil d'administration à augmenter le capital social de la Société, en une ou plusieurs fois, par émission d'actions nouvelles ou par attribution gratuite d'actions ou d'autres titres donnant accès au capital de la Société au profit des salariés, préretraités ou retraités de Sanofi-Synthélabo et ceux des sociétés françaises ou étrangères qui lui sont liées dans les conditions légales, dès lors que ces salariés, préretraités ou retraités adhèrent à un plan d'épargne entreprise ou de groupe, ou à un plan partenarial d'épargne salariale volontaire qui serait mis en place en application de l'article L.443-1-2 du Code du travail, dans la limite de 2 % du capital social existant au jour de ladite assemblée, pendant une durée de 26 mois à compter du jour de cette assemblée. Les droits préférentiels de souscription des actionnaires ont été supprimés au profit des bénéficiaires susmentionnés et les actionnaires ont renoncé à tout droit aux actions ou autres titres donnant accès au capital, attribués gratuitement dans le cadre de cette autorisation.

Le tableau ci-après résume les autorisations d'émission de valeurs mobilières donnant accès au capital social en vigueur qui ont été ainsi accordées par l'assemblée générale de Sanofi-Synthelabo du 22 mai 2002.

Nature de l'autorisation	Montant nominal maximum de l'augmentation de capital immédiate ou à terme pouvant résulter de l'émission (euros)	Montant nominal maximum de l'émission de valeurs mobilières représentatives de créances donnant accès au capital (euros)	Droit préférentiel de souscription des actionnaires	Priorité de souscription	Durée de validité
Emission d'actions et/ou toute autre valeur mobilière, y compris bons autonomes, donnant accès immédiatement ou à terme à des actions de la Société par souscription, conversion, échange, remboursement, présentation d'un bon ou de toute autre manière ⁽³⁾	(a) 750 000 000 ⁽¹⁾	(c) 7 000 000 000 ⁽²⁾	Oui	–	26 mois
Emission d'actions et/ou toute autre valeur mobilière, y compris bons autonomes, donnant accès immédiatement ou à terme à des actions de la société par souscription, conversion, échange, remboursement, présentation d'un bon ou de toute autre manière ⁽³⁾ / Emission d'actions ou de valeurs mobilières représentatives d'une quote-part de capital de la société par suite de l'émission par certaines filiales du groupe d'obligations à bons de souscription d'actions de la société ou d'autres valeurs mobilières composées donnant droit immédiatement ou à terme à des actions de la société	(b) 750 000 000 ⁽¹⁾	(d) 7 000 000 000 ⁽²⁾	Non	Selon décisions du conseil d'administration	26 mois
Augmentation de capital par incorporation de réserves, bénéfiques ou primes, par attribution d'actions gratuites et/ou élévation de la valeur nominale	(e) 500 000 000 ⁽⁴⁾	–	–	–	26 mois
Emission d'actions nouvelles réservées aux salariés adhérents à un plan d'épargne entreprise ou de groupe ou à un plan partenarial d'épargne salariale volontaire	(f) 29 284 259 ⁽⁵⁾	–	Non	–	26 mois

(1) (a) et (b) ne se cumulent pas : le montant nominal maximum des augmentations de capital immédiates ou à terme pouvant résulter des émissions susceptibles d'être réalisées avec ou sans droit préférentiel de souscription est de 750 000 000 euros ou de la contre-valeur de ce montant en toute autre monnaie ou toute autre unité monétaire établie par référence à plusieurs monnaies.

(2) (c) et (d) ne se cumulent pas : le montant nominal maximum global de valeurs mobilières représentatives de créances donnant accès immédiatement ou à terme à des actions de la Société, susceptibles d'être émises avec ou sans droit préférentiel est de 7 000 000 000 euros ou de la contre-valeur de ce montant en toute autre monnaie ou toute autre unité monétaire établie par référence à plusieurs monnaies. En revanche, ce montant s'ajoute au montant nominal maximal de 7 000 000 000 euros d'obligations simples susceptibles d'être émises en vertu de l'autorisation donnée par l'assemblée générale en date du 22 mai 2001.

(3) Le conseil d'administration pourra faire usage, en tout ou en partie, dans le cadre des dispositions légales, de cette autorisation au cas où interviendraient une ou des offres publiques d'achat ou d'échange sur les valeurs mobilières émises par la Société. Le renouvellement de cette autorisation au cas où interviendraient une ou des offres publiques d'achat ou d'échange sur les valeurs mobilières émises par la Société sera proposé à l'assemblée générale mixte du 19 mai 2003.

(4) (e) se cumule avec (a) et (b).

(5) (f) se cumule avec (a), (b) et (e).

Autres titres donnant accès au capital

Plans d'options d'achat et de souscription

L'assemblée générale mixte des actionnaires de Sanofi-Synthélabo du 18 mai 1999 a autorisé le conseil d'administration, pendant une durée de 5 années, à consentir au bénéfice de membres du personnel salarié et des mandataires sociaux de Sanofi-Synthélabo et des sociétés françaises ou étrangères ou groupements qui lui sont liés dans les conditions visées à l'article 208-4 de la loi du 24 juillet 1966 sur les sociétés commerciales (désormais codifié sous l'article L.225-180 du Code de commerce), tels que ces membres sont définis par le conseil d'administration, des options donnant droit à la souscription d'actions nouvelles de Sanofi-Synthélabo à émettre à titre d'augmentation de capital, ou à l'achat d'actions existantes de Sanofi-Synthélabo provenant d'achats effectués par Sanofi-Synthélabo dans les conditions prévues par la loi.

Le nombre total des options qui sont consenties ne peut donner lieu à la souscription ou à l'achat d'un nombre d'actions supérieur à 2% du capital social au 18 mai 1999, soit 14 611 740 actions.

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

Le conseil d'administration fixe les conditions dans lesquelles sont consenties les options, les modalités de jouissance et le cas échéant de la libération des actions.

Cette même assemblée a décidé la reprise des engagements pris par Sanofi et Synthélabo respectivement vis-à-vis des bénéficiaires d'options de souscription et d'achat attribuées par ces sociétés avant la fusion de mai 1999.

Cette substitution emporte de plein droit suppression du droit préférentiel des actionnaires à la souscription des actions Sanofi-Synthélabo qui seront émises, au profit des bénéficiaires des options de souscription d'actions, au fur et à mesure des levées d'options.

Au 31 décembre 2002, 514 925 actions sont susceptibles d'être créées par levée d'options de souscription.

En vertu de la vingt-neuvième résolution de l'assemblée générale mixte du 18 mai 1999 autorisant la Société à consentir des options de souscription et d'achat d'actions, le nombre d'options restant à attribuer au titre de cette autorisation est de 4 271 390.

Des éléments complets concernant les attributions et les levées d'options de souscription ou d'achat d'actions figurent page 21 du rapport d'activité 2002, pages 109-111 du présent rapport ainsi qu'à la note D.12.6 aux états financiers consolidés présentée page 45 du présent rapport.

Tableau d'évolution du capital au 28 février 2003

Date	Capital	Primes	Nombre d'actions	Opérations
Au 31.12.1994	250 000 F		2 500	Création
Au 18.12.1998	250 000 F		5 000	Division par 2 du nominal (actions de 50 F)
Au 31.12.1998	250 000 F		5 000	
Au 18.05.1999	5 993 275 950 F 3 138 811 650 F	16 055 191 046 F 1 906 786 645 F (7 853 487 116) F	119 865 519 62 776 233	Apports Sanofi Apports Synthélabo Prélèvements sur les primes de fusion
	9 132 337 600 F	10 108 490 575 F	182 646 752 730 587 008	Sous-total après fusion Division par quatre du nominal
	452 335 640 F 9 584 673 240 F 1 461 174 016 € 1 112 420 €	(452 335 640) F 9 656 154 935 F 1 472 071 330 € 4 700 035 €	730 587 008 556 210	Conversion en euros Sous-total en francs Sous-total en euros Augmentation de capital par exercice d'options de souscription
Au 31.12.1999	1 462 286 436 € 597 056 €	1 476 771 365 € 2 439 128 €	731 143 218 298 528	Augmentation de capital par exercice d'options de souscription
Au 31.12.2000	1 462 883 492 € 1 126 676 €	1 479 210 493 € 5 342 269 €	731 441 746 563 338	Augmentation de capital par exercice d'options de souscription
		(1 838) €		Prélèvements sur les primes de fusion (fusion Laboratoires Synthélabo)
Au 31.12.2001	1 464 010 168 € 724 846 €	1 484 550 924 € 3 495 454 €	732 005 084 362 423	Augmentation de capital par exercice d'options de souscription
		90 104 605 €		Boni de fusion (fusion Sasy 3)
Au 31.12.2002	1 464 735 014 € 77 182 €	1 578 150 983 € 484 703 €	732 367 507 38 591	Augmentation de capital par exercice d'options de souscription
Au 28.02.2003	1 464 812 196 €	1 578 635 686 €	732 406 098	

REPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE

Evolution de l'actionnariat durant les trois dernières années

Situation au 31/12/2002

Actionnariat	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote*
TotalFinaElf	179 586 513	24,52	33,74
L'Oréal	143 041 202	19,53	26,87
Actions autodétenues	30 376 375	4,15	0
Salariés	7 659 036	1,05	1,36
Public	371 704 381	50,75	38,03
Total	732 367 507	100	100

Situation au 31/12/2001

Actionnariat	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote**
TotalFinaElf	190 800 756	26,07	34,90
L'Oréal	143 041 202	19,54	26,17
Actions autodétenues	11 419 291	1,56	0
Salariés	7 004 436	0,96	1,28
Public	379 739 399	51,87	37,65
Total	732 005 084	100	100

Situation au 31/12/2000

Actionnariat	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote***
TotalFinaElf	239 400 756	32,73	41,60
L'Oréal	143 041 202	19,55	26,35
Actions autodétenues	8 946 924	1,22	0
Salariés	7 340 673	1,00	0,68
Public	332 712 191	45,50	31,37
Total	731 441 746	100	100

*Sur la base du nombre total de droits de vote publié à l'issue de l'assemblée générale ordinaire du 22 mai 2002, soit 1 064 540 103.

**Sur la base du nombre total de droits de vote publié à l'issue de l'assemblée générale ordinaire du 22 mai 2001, soit 1 093 320 462.

***Sur la base du nombre total de droits de vote publié à l'issue de l'assemblée générale ordinaire du 24 mai 2000, soit 1 082 361 505.

La différence entre le pourcentage de capital et le pourcentage des droits de vote est due, d'une part, à l'existence de droits de vote double, et d'autre part, à la présence d'actions autodétenues qui n'ont pas de droit de vote.

Au cours de l'exercice 2002, Sanofi-Synthélabo a eu connaissance des déclarations de franchissement de seuil suivantes :

- entre le 22 novembre et le 16 décembre 2002, la société State Street Bank and Trust a déclaré à plusieurs reprises avoir franchi alternativement à la hausse puis à la baisse le seuil légal de 5 % du capital de la Société pour le compte de ses clients. Le 16 décembre 2002, la société State Street Bank and Trust a déclaré détenir à cette date 36 638 351 titres de la Société soit 5,00 % du capital de la Société,
- faisant suite à plusieurs déclarations de franchissement de seuils de 2 % et 1 % du capital, la Caisse des Dépôts et Consignations (CDC) a notifié en dernier lieu à Sanofi-Synthélabo, le 10 décembre 2002, avoir franchi à la hausse le seuil statutaire de 1 % des droits de vote et détenir à cette date 11 184 536 titres et droits de vote de la Société, soit 1,52 % du capital et 1,05 % des droits de vote émis,
- le 7 juin 2002, la société Citigroup Inc a déclaré un franchissement de seuil statutaire de 1 % du capital de Sanofi-Synthélabo à la hausse par des sociétés de son groupe. À cette date, celles-ci détenaient ensemble 8 019 296 actions soit 1,09 % du capital de la Société.

Par ailleurs, la société de droit américain Capital Group International, Inc., société mère d'un groupe de sociétés de gestion, a déclaré le 13 février 2003 (déclaration "13G" requise par la Securities and Exchange Commission "SEC"), détenir 6,7 % du capital de la Société pour le compte de ses clients.

La Société a quant à elle franchi le seuil de 5 % dans son propre capital le 20 février 2003. Au 28 février 2003 elle détenait 38 560 314 de ses propres actions, soit 5,26 % du capital.

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun autre actionnaire détenant 5 % ou plus du capital ou des droits de vote.

L'enquête TPI réalisée au 31 décembre 2002 a permis de dénombrer 28 000 actionnaires environ.

A notre connaissance il n'existe pas de nantissement sur actions Sanofi-Synthélabo

Pacte d'actionnaires

L'Oréal et TotalFinaElf, indirectement au travers d'Elf-Aquitaine, détenaient de concert 44,05 % du capital et 60,61 % des droits de vote de la Société au 31 décembre 2002.

Un pacte d'actionnaires a été conclu entre L'Oréal et Elf-Aquitaine le 9 avril 1999 pour une durée initiale de six ans à compter du 2 décembre 1998 et est décrit dans le prospectus visé par la Commission des Opérations de Bourse le 15 avril 1999 sous le numéro 99-399. Le Conseil des Marchés Financiers a accordé par décisions du 27 novembre 1998 (avis SBF n° 98-4707 du 7 décembre 1998) et du 16 mars 1999 (avis SBF n° 99-1083 du 18 mars 1999) à Elf-Aquitaine et L'Oréal une dérogation à l'obligation de dépôt d'un projet d'offre publique visant les titres Sanofi-Synthélabo.

Les principales dispositions de ce pacte sont les suivantes :

Elf-Aquitaine et L'Oréal s'interdisent pendant toute la durée du pacte de procéder à toute cession des titres pactés (19,4 % du capital actuel pour chacune des deux sociétés). Toutefois, en cas d'offre publique sur le capital de Sanofi-Synthélabo, Elf-Aquitaine et L'Oréal pourront apporter ensemble leurs titres pactés à ladite offre ou à toute offre concurrente ou surenchère. Si elles ne conviennent pas d'apporter ensemble leurs titres pactés, l'une des sociétés pourra apporter ses titres pactés après accord préalable et écrit de l'autre, et l'autre disposera d'un droit de préemption sur tout ou partie de ceux-ci.

Echappent à l'engagement d'inaliénabilité les cessions de titres pactés au plus égales à 0,5 % du capital ou des droits de vote de Sanofi-Synthélabo sur douze mois glissants. Elf-Aquitaine et L'Oréal se sont consenti mutuellement pendant toute la durée du pacte, un droit de préemption applicable à toute cession à un tiers de titres pactés.

Elf-Aquitaine et L'Oréal se sont engagés à faire en sorte que le conseil d'administration de Sanofi-Synthélabo soit composé de douze ou onze administrateurs, suivant le cas, ainsi répartis :

- quatre ou trois choisis parmi les candidats proposés par Elf-Aquitaine suivant que la participation au capital du groupe Elf-Aquitaine reste ou non supérieure de plus de 3 % à celle de L'Oréal ;
- trois choisis parmi les candidats proposés par L'Oréal ;
- deux opérationnels ;
- trois indépendants.

En pratique, la composition du conseil d'administration a légèrement évolué, en plein accord entre Elf-Aquitaine et L'Oréal. (cf page 16 du rapport d'activité 2002).

Elf-Aquitaine et L'Oréal se sont engagés à se concerter préalablement à toute réunion du conseil d'administration ou de l'assemblée générale des actionnaires de Sanofi-Synthélabo ou préalablement à toute décision importante sur les perspectives d'avenir de Sanofi-Synthélabo en vue d'établir une position ou une politique commune.

Elf-Aquitaine et L'Oréal ont déclaré agir de concert dans Sanofi-Synthélabo. Les deux sociétés se sont engagées à ne pas augmenter leur participation, seule ou de concert entre elles, dans une proportion telle qu'elle entraînerait l'obligation de déposer une offre publique sur le capital de Sanofi-Synthélabo (actuellement 2 % par période glissante de douze mois).

Elf-Aquitaine et L'Oréal se sont engagés à ne pas se placer dans une situation d'action de concert avec un tiers. La cession des titres libres (c'est-à-dire non pactés) par le groupe Elf-Aquitaine est libre, sous certaines réserves.

Le pacte est conclu pour une durée initiale de six ans allant jusqu'au 2 décembre 2004. Il est renouvelable par tacite reconduction.

Le Conseil des Marchés Financiers a considéré que dans l'hypothèse où la participation de L'Oréal serait susceptible de devenir supérieure en capital ou en droits de vote à celle d'Elf-Aquitaine du fait d'acquisitions de titres par L'Oréal, y compris par l'usage de son droit de préemption, il y aurait matière à examen des conséquences de cette modification d'équilibre au sein du concert au regard de l'obligation de dépôt d'un projet d'offre publique.

Pour une description des groupes L'Oréal et TotalFinaElf, il convient de se référer aux documents de référence établis par chacun de ces deux groupes.

Au cours de l'exercice, la participation du groupe TotalFinaElf, détenue directement et indirectement par Elf Aquitaine et sa filiale Valorisation et Gestion Financière, a diminué de 26,07 % du capital et 34,90 % des droits de vote au 31 décembre 2001 à 24,52 % du capital et 33,74 % des droits de vote au 31 décembre 2002.

Depuis la fusion-absorption de Sanofi et de Synthélabo par Sanofi-Synthélabo le 18 mai 1999, TotalFinaElf, via Elf Aquitaine, a cédé 10,8 % de titres non pactés, respectivement 2,5 % en septembre 2000, 2,3 % en avril 2001, et 6 % entre avril 2001 et décembre 2002.

Programme de rachat d'actions

Au cours de l'exercice 2002, le conseil d'administration a fait usage de l'autorisation donnée par l'assemblée générale mixte des actionnaires de Sanofi-Synthélabo du 22 mai 2001, puis celle du 22 mai 2002, conformément aux articles L.225-209 et suivants du Code de commerce, d'acheter les actions de la Société (notes d'information visées par la Commission des Opérations de Bourse le 19 avril 2001 sous le n°01-402, et le 19 avril 2002 sous le numéro 02-421), en vue de doter le plan d'options d'achat du 22 mai 2002 et en fonction des situations de marché.

A ce titre, 19 550 679 actions ont été achetées à un cours unitaire moyen de 60,57 euros, dont 16 520 795 en fonction des situations de marché et 3 029 884 pour doter le plan d'options d'achat d'actions du 22 mai 2002. Durant cette période 484 595 actions ont été vendues aux bénéficiaires d'options d'achat d'actions à un prix moyen de 14,49 euros et 109 000 actions ont été cédées sur le marché à un prix moyen de 59,29 euros.

A fin décembre 2002, la Société détenait 30 376 375 actions propres représentant 4,15 % du capital social dont 13 836 580 actions affectées aux plans d'options d'achat consentis antérieurement.

Depuis le début de l'exercice 2003, Sanofi-Synthélabo a poursuivi son programme de rachat d'actions en fonction des situations de marché. Dans le cadre de ce programme, elle a acquis, entre le 1^{er} janvier 2003 et le 28 février 2003, 8 269 109 actions à un prix moyen de 49,56 euros. Dans le même temps, elle a vendu 85 170 actions aux bénéficiaires d'options d'achat à un prix moyen de 21,36 euros, portant le nombre total d'actions autodétenues au 28 février 2003 à 38 560 314 actions (5,26% du capital) dont 13 711 760 actions affectées aux plans d'option d'achat consentis antérieurement.

Il sera proposé à l'assemblée générale mixte du 19 mai 2003 de renouveler l'autorisation d'opérer sur les actions de la Société pour une durée de dix-huit mois. En vertu de cette autorisation, les achats d'actions de la Société pourraient porter sur un nombre d'actions maximum de 10 % des actions composant le capital de la Société, pour un montant maximum de 5 858 940 080 euros. Le nombre d'actions que la Société détiendra à quelque moment que ce soit ne devra pas dépasser 10% des actions composant le capital de la Société. Le prix maximum d'achat serait de 80 euros par action, et le prix minimum de vente des actions autodétenues serait de 20 euros, à l'exception des reventes d'actions aux bénéficiaires de certains plans d'options d'achat qui pourraient être vendues à des prix compris entre 6,01 et 69,94 euros.

Les objectifs de ce programme de rachat seraient la mise en oeuvre de tout plan d'options d'achat d'actions, l'achat et la vente d'actions de la Société en fonction des situations de marché, la régularisation du cours de l'action par intervention systématique en contre-tendance sur le marché, la mise en oeuvre de tout plan d'achats d'actions par les salariés, la remise d'actions dans le cadre d'opérations de croissance externe, la remise d'actions lors de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières, la mise en oeuvre d'une politique de gestion patrimoniale et financière (cf. pages 116-117 du présent rapport).

Actionnariat des salariés

Les sommes provenant des accords d'intéressement, de participation et de versements volontaires des salariés du groupe Sanofi-Synthélabo sont investies dans des fonds communs de placement créés dans le cadre de l'accord du plan d'épargne entreprise du groupe Sanofi-Synthélabo signé le 2 décembre 1999 (voir également ci-après "Schéma d'intéressement du personnel" page 112 du présent rapport). Il est ouvert à tous les collaborateurs. Parmi les cinq fonds communs de placement qui le composent, l'un d'eux est totalement investi en actions Sanofi-Synthélabo afin de donner à l'ensemble des collaborateurs l'opportunité d'être davantage associés au succès et à la croissance du Groupe. Au 31 décembre 2002, ce fonds détenait 7 659 036 actions, soit 1,05 % du capital social de Sanofi-Synthélabo.

Des options de souscription et des options d'achat d'actions ont été consenties au bénéfice de certains membres du personnel salarié et des mandataires sociaux de l'entreprise (voir page 21 du rapport d'activité 2002, pages 109-111 du présent rapport ainsi que la note D.12.6 aux états financiers consolidés présentée page 45 du présent rapport).

Composition de l'actionnariat par origine géographique

Sur la base de l'enquête Titre au Porteur Identifiables "TPI" et d'une enquête sur l'actionnariat institutionnel au 31 décembre 2002 et compte tenu des 3 % de porteurs non identifiés, l'actionnariat français en dehors des actionnaires de référence (TotalFinaElf et L'Oréal), salariés et titres autodétenus représente environ 14 % du capital ; il est principalement composé d'investisseurs institutionnels. L'actionnariat étranger représente environ 32 % du capital; il est majoritairement composé d'investisseurs institutionnels américains (16 % du capital) et britanniques (6 % du capital).

MARCHE DES TITRES DE SANOFI-SYNTHELABO

Places de cotation

L'action Sanofi-Synthélabo est cotée sur le Premier Marché d'Euronext Paris depuis le 25 mai 1999.

Elle entre dans la composition de l'indice CAC 40. Au 31 décembre 2002, sa pondération dans cet indice était de 3,72 % et sa capitalisation boursière de 42 660 millions d'euros, soit la 3^e capitalisation boursière de la Bourse de Paris.

Depuis le 2 mars 2001, 50 % de la capitalisation boursière de Sanofi-Synthélabo seulement, contre 100 % auparavant, est prise en compte dans le calcul de l'indice CAC 40 afin de limiter le poids de la Société à la part du capital non détenue par ses actionnaires de référence, entrant également dans la composition de l'indice CAC 40. À compter d'octobre 2003 ne sera pris en compte que la part du flottant pour le calcul de la pondération de l'action dans l'indice CAC 40.

Les actions ordinaires portent le code Sicovam 12057.

Les actions identifiées sous le code Sicovam 18197 proviennent de levées d'options de souscription d'actions effectuées entre le 1^{er} janvier de l'année N et la date de mise en paiement du dividende de l'année N-1. Ces actions ne donnent pas droit au dividende de l'année N-1. Après la date de mise en paiement du dividende de l'année N-1 (dans le courant de l'année N, par exemple le 2 juin 2003 pour le dividende 2002), les actions portant le code Sicovam 18197 sont assimilées à celles portant le code Sicovam 12057.

Depuis le 20 septembre 1999, l'action Sanofi-Synthélabo entre dans la composition de l'indice Dow Jones Euro Stoxx 50.

Depuis le 18 septembre 2000, seule la part du flottant du capital de Sanofi-Synthélabo, contre la totalité du capital auparavant, est prise en compte pour le calcul de la pondération de l'action dans l'indice Dow Jones Euro Stoxx 50.

L'action Sanofi-Synthélabo est le support d'options sur le Monep, le marché des options négociables de la Bourse de Paris.

Depuis le 1^{er} juillet 2002, les actions Sanofi-Synthélabo sont cotées sur le New York Stock Exchange (NYSE) sous la forme d'American Depositary Receipts (ADRs). Les ADRs de Sanofi-Synthélabo sont cotés sous le symbole "SNY" et sont représentatifs d'une demi-action. Aucune action nouvelle n'a été créée à l'occasion de cette cotation. L'établissement dépositaire des ADRs est la Bank of New York.

Données boursières - Euronext Paris

Dates	Transactions		Cours		Dernier cours du mois (en euros)
	Nombre de titres traités	Moyenne quotidienne des capitaux traités (en milliers d'euros)	Cours extrêmes en euros Plus haut	Plus bas	
2001					
Juillet	43 967 660	143 176,9	78,10	66,50	71,80
Août	44 189 006	138 108,2	75,80	65,80	72,05
Septembre	52 353 808	188 083,8	77,40	65,15	71,50
Octobre	45 259 025	145 944,3	80,40	69,25	73,25
Novembre	41 610 991	143 711,8	79,20	71,10	77,40
Décembre	31 172 347	135 461,0	86,50	73,80	83,80
2002					
Janvier	42 625 956	155 128,3	84,30	76,30	77,80
Février	72 126 236	263 929,9	78,30	69,15	75,90
Mars	39 651 646	144 367,6	76,00	70,15	73,60
Avril	44 971 872	150 296,5	73,95	66,90	71,05
Mai	46 416 891	143 435,7	72,30	64,20	64,95
Juin	78 698 782	230 726,1	65,00	53,00	61,60
Juillet	66 095 812	164 412,8	64,00	49,78	60,20
Août	52 931 515	150 179,5	65,85	57,10	61,15
Septembre	53 760 985	145 481,8	62,75	50,50	57,05
Octobre	59 213 345	155 563,8	65,90	56,30	61,75
Novembre	43 294 167	121 778,7	63,10	55,05	59,40
Décembre	39 434 063	112 412,0	59,70	54,25	58,25
2003					
Janvier	62 195 736	145 467,6	59,50	44,60	48,65
Février	57 305 226	134 036,4	49,90	41,60	49,62

Données boursières –New York Stock Exchange (ADRs*)

Dates	Transactions		Cours		Dernier cours du mois (en dollars US)
	Nombre de titres traités	Moyenne quotidienne des capitaux traités (en dollars US)	Cours extrêmes en dollars US Plus haut	Plus bas	
2002					
Juillet	2 430 590	3 164 656	31,55	24,90	29,30
Août	1 795 689	2 521 329	32,80	28,50	30,40
Septembre	2 187 991	3 103 498	30,55	25,35	28,50
Octobre	1 707 892	2 225 523	31,58	28,05	30,40
Novembre	991 091	1 469 447	31,65	27,94	29,30
Décembre	1 079 091	1 507 484	30,70	27,72	30,40
2003					
Janvier	2 544 200	3 216 648	32,00	24,38	26,54
Février	1 521 100	2 138 670	27,00	22,53	26,70

* 1 ADR correspond à une demi-action.

Organes d'administration et de direction

ACTIONS DETENUES PAR LES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET LES MEMBRES DU COMITE EXECUTIF

Au 31 décembre 2002, les membres du conseil d'administration personnes physiques⁽¹⁾ et les membres du comité exécutif de Sanofi-Synthélabo détenaient ensemble 329 464 actions soit 0,04 % du capital et 178 820 droits de vote en assemblée générale ordinaire (0,02 %)⁽²⁾ et 378 820 droits de vote en assemblée générale extraordinaire (0,03 %).

STOCK OPTIONS

Options de souscription ou d'achat d'actions consenties à chaque mandataire social et options levées par ces derniers

Options de souscription ou d'achat d'actions consenties à chaque mandataire social et options levées par ces derniers	Nombre d'options attribuées/d'actions souscrites ou achetées	Prix (en euros)	Dates d'échéance
Options consenties durant l'exercice à chaque mandataire social par l'émetteur et par toute société du Groupe :			
– Monsieur Jean-François Dehecq	145 000	69,94	22/05/2012
– Monsieur Gérard Le Fur	70 000	69,94	22/05/2012
Options levées durant l'exercice par chaque mandataire social :			
– Monsieur Jean-François Dehecq	60 000	21,46	22/09/2004
– Monsieur Hervé Guérin	90 000	8,50	15/12/2015

Options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers

Options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers	Nombre total d'options attribuées/d'actions souscrites ou achetées	Prix moyen pondéré (en euros)	Dates d'échéance
Options consenties, durant l'exercice, par l'émetteur (aucune option n'a été consentie par une autre société du groupe), aux dix* salariés de l'émetteur et de toute société comprise dans le périmètre d'attribution des options, dont le nombre d'options ainsi consenties est le plus élevé	273 000	69,94	22/05/2012
Options détenues sur l'émetteur et les sociétés visées précédemment, levées, durant l'exercice, par les dix salariés de l'émetteur et de ces sociétés, dont le nombre d'options ainsi achetées ou souscrites est le plus élevé	101 580	11,44	–

*14 salariés en raison des ex-aequo.

(1) Incluant les représentants permanents et les censeurs.

(2) Compte tenu d'actions grevées d'usufruit.

Historique des attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions – plans en cours

Ce tableau présente tous les plans pour lesquels il y a eu des levées en 2002, même ceux qui ont pris fin en cours d'année que ce soit par l'arrivée de la date d'expiration du plan ou par levée de l'intégralité des options consenties sous ce plan. En revanche, les plans terminés avant l'exercice 2002 n'apparaissent pas.

Origine	Date de l'assemblée générale	Date du conseil d'administration	Nombre total d'options attribuées	dont mandataires sociaux*	dont les 10 premiers attributaires salariés**
Synthélabo	28/06/1990	15/12/1993	364 000	130 000	104 000
Synthélabo	28/06/1990	18/10/1994	330 200	0	200 200
Synthélabo	28/06/1990	15/12/1994	49 400	0	49 400
Sanofi	21/05/1992	20/09/1995	1 056 000	44 000	167 640
Synthélabo	28/06/1990	15/12/1995	442 000	130 000	312 000
Synthélabo	28/06/1990	12/01/1996	208 000	0	52 000
Synthélabo	28/06/1990	05/04/1996	228 800	0	67 600
Sanofi	21/05/1992	18/09/1996	1 056 000	44 000	194 720
Sanofi	04/07/1997	22/09/1997	1 120 000	60 000	204 000
Synthélabo	28/06/1990	14/10/1997	262 080	0	165 360
Synthélabo	28/06/1990	25/06/1998	296 400	148 200	117 000
Sanofi	04/06/1997	10/12/1998	1 200 000	80 000	220 800
Synthélabo	23/06/1998	30/03/1999	716 040	0	176 800
Sanofi-Synthélabo	18/05/1999	24/05/2000	4 292 000	310 000	325 000
Sanofi-Synthélabo	18/05/1999	10/05/2001	2 936 500	145 000	286 000
Sanofi-Synthélabo	18/05/1999	22/05/2002	3 111 850	145 000	268 000

*En fonction à la date d'attribution.

**Appréciés à la date d'attribution.

Point de départ des options	Date d'expiration	Prix d'achat/souscription (en euros)	Nombre d'actions souscrites ou achetées au 31/12/2002	Nombre d'options annulées en 2002	Nombre d'options restant à lever
15/12/1998	15/12/2013	6,36	348 400	0	10 400
18/10/1999	18/10/2014	6,01	305 200	0	25 000
15/12/1999	15/12/2014	5,86	49 400	0	0
21/09/1996	20/09/2002	10,26	1 025 640	29 040	0
15/12/2000	15/12/2015	8,5	378 400	0	63 600
12/01/2001	12/01/2016	8,56	133 630	0	74 370
05/04/2001	05/04/2016	10,85	114 040	0	114 760
19/09/1997	18/09/2003	14,56	539 675	0	514 925
23/09/1999	22/09/2004	21,46	194 020	0	925 980
14/10/2002	14/10/2017	19,73	49 760	0	207 120
26/06/2003	25/06/2018	28,38	–	0	296 400
11/12/2000	10/12/2005	34,95	24 720	800	1 172 480
31/03/2004	30/03/2019	38,08	–	1 560	710 320
25/04/2004	24/05/2010	43,25	–	17 900	4 225 600
11/05/2005	10/05/2011	64,5	–	12 800	2 907 900
23/05/2006	22/05/2012	69,94	–	9 200	3 102 650

CONVENTIONS REGLEMENTEES

Se reporter au rapport spécial des Commissaires aux comptes, page 65 du présent rapport.
Aucune nouvelle convention n'a été conclue depuis le 1^{er} janvier 2003 au titre de l'exercice en cours.

SCHEMAS D'INTERESSEMENT DU PERSONNEL

Présentation des accords de participation et d'intéressement

Les salariés des sociétés françaises de Sanofi-Synthélabo bénéficient dans leur ensemble de systèmes d'intéressement et de participation aux résultats.

Intéressement des salariés :

L'intéressement est un système facultatif qui a pour objet d'associer les salariés de l'entreprise à son développement et à l'amélioration de ses performances : il doit, en tout état de cause, être collectif et aléatoire.

Sanofi-Synthélabo a conclu le 18 mars 2000 un accord Groupe de 3 ans couvrant les années 2000, 2001 et 2002, accord basé sur la progression du résultat net consolidé du Groupe. Cette part Groupe peut être complétée par une part liée à la performance ou aux activités des filiales elles-mêmes.

En 2002, la part Groupe a représentée un montant de 14 054 538 euros contre 23 687 288,30 euros pour 2001 et 24 853 024 euros pour 2000.

Participation des salariés aux résultats de l'Entreprise :

La participation des salariés aux résultats de l'Entreprise est un système prévu par la loi, obligatoire dans les entreprises de plus de 50 salariés qui ont réalisé un bénéfice au cours de l'année précédente : il accorde aux salariés une part du bénéfice annuel selon des dispositions applicables du Code du Travail.

Sanofi-Synthélabo a conclu le 28 juin 2001 un accord Groupe de 2 ans couvrant les années 2001 et 2002. Pour 2002, le montant brut de la réserve spéciale de Participation a été de 49 376 009 euros contre 50 615 617 euros en 2001 et 33 673 804 en 2000.

Assemblée Générale Mixte du 19 mai 2003

ORDRE DU JOUR

Partie ordinaire

- approbation des comptes sociaux de l'exercice 2002
- approbation des comptes consolidés de l'exercice 2002
- affectation du bénéfice ; fixation du dividende
- approbation des opérations faisant l'objet du rapport spécial des commissaires aux comptes établi conformément à l'article L225-40 du code de commerce
- nomination d'un administrateur
- autorisation à donner au conseil d'administration à l'effet d'opérer sur les actions de la Société

Partie extraordinaire

- Délégation à donner au conseil d'administration à l'effet de procéder à l'augmentation du capital social par émission d'actions et/ou d'autres valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme, à des actions de la société en cas d'offre publique sur les titres de la Société
- Modifications statutaires
- Pouvoir pour formalités

Résolutions soumises à l'Assemblée Générale du 19 mai 2003

A. Partie ordinaire de l'Assemblée Générale

Approbation des comptes

(1^{re} et 2^e résolutions)

Vous approuverez, par la 1^{re} résolution, les comptes sociaux.

Conformément à la loi 2001-420 du 15 mai 2001 (article L.225-100 alinéa 3 du Code de commerce), nous vous demandons par la 2^e résolution d'approuver les comptes consolidés de l'exercice 2002.

Affectation du bénéfice ;

fixation du dividende (3^e résolution)

Le bénéfice de l'exercice s'élève à 1 322 602 139,11 euros.

Nous vous proposons de prélever sur ce bénéfice une somme de 72 484,60 euros correspondant à une fraction des plus-values à long terme de l'exercice et de l'affecter à la réserve légale.

Le solde disponible 1 322 529 654,51 euros majoré du report à nouveau 369 262 618,92 euros constitue le bénéfice

distribuable 1 691 792 273,43 euros qu'il sera proposé d'affecter comme suit :

- à la réserve des plus-values à long terme 878 169 310,13 euros
- au paiement de dividendes 615 188 705,88 euros
- au report à nouveau 198 434 257,42 euros

Si ces propositions sont acceptées, chacune des 732 367 507 actions composant le capital social au 31 décembre 2002, percevra un dividende net de 0,84 euro assorti d'un avoir fiscal de 0,42 euro (taux de 50 %) portant le revenu global par action à 1,26 euro ou de 0,08 euro (taux de 10 %) portant le revenu global par action à 0,92 euro.

Ce dividende sera mis en paiement le 2 juin 2003.

Pour les trois exercices précédents, les montants par action du dividende net, de l'impôt déjà payé au Trésor (avoir fiscal) et du revenu global ont été les suivants :

Exercice	Dividende net à l'encaissement (euros)	Impôt déjà payé au Trésor (avoir fiscal) (Taux 50 %) (euros)	Revenu global (euros)	Impôt déjà payé au Trésor (avoir fiscal) (Taux 40 % en 1999, 25 % en 2000, 15 % en 2001) (euros)	Revenu global (euros)
1999	0,32	0,16	0,48	0,13	0,45
2000	0,44	0,22	0,66	0,11	0,55
2001	0,66	0,33	0,99	0,10	0,76

Il est par ailleurs demandé à l'assemblée d'autoriser la Société à virer au compte report à nouveau le montant du dividende 2002 revenant aux actions autodétenues à la date de mise en paiement du dividende.

Nomination d'un administrateur

(5^e résolution)

Nous vous proposons de nommer aux fonctions d'administrateur, Monsieur Gérard Van Kemmel pour une durée de cinq ans conformément à l'article 11 des statuts.

Autorisation à donner au conseil

d'administration à l'effet d'opérer sur les actions de la Société (6^e résolution)

Il vous est demandé d'autoriser la Société à acheter, à conserver et à transférer ses actions conformément aux articles L.225-209 et suivants du Code de commerce.

Les conditions dans lesquelles ces achats et ces transferts pourraient être réalisés sont décrites dans la note d'information soumise au visa de la Commission des Opérations de Bourse et dont un exemplaire a été tenu à disposition des actionnaires au siège social dans les délais légaux.

B. Partie extraordinaire de l'Assemblée Générale

Délégation à donner au conseil d'administration à l'effet de procéder à l'augmentation du capital social par émission d'actions et/ou d'autres valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme à des actions de la Société en cas d'offre publique sur les titres de la Société (7^e résolution)

Votre conseil d'administration souhaite continuer, ainsi que la loi le permet, à disposer des moyens lui permettant, le cas échéant, de faire usage des délégations données au conseil d'administration à l'effet d'émettre des valeurs mobilières avec ou sans droit préférentiel de souscription, objet des huitième et neuvième résolutions de l'assemblée générale mixte du 22 mai 2002, au cas où interviendraient une ou des offres publiques d'achat ou d'échange sur les valeurs mobilières émises par la société entre la date de la présente assemblée et celle de l'assemblée appelée à statuer sur les comptes de l'exercice 2003. La durée de validité de la résolution de même nature de l'assemblée générale du 22 mai 2002 prenant fin par l'effet de la loi (article L.225-129 IV du Code de commerce) lors de la présente assemblée, votre conseil vous la représente cette année.

Conformément aux dispositions réglementaires relatives aux augmentations de capital, votre conseil d'administration vous a rendu compte de la marche des affaires sociales depuis le début de l'exercice en cours, par son rapport de gestion concernant la partie ordinaire de votre assemblée.

Si le conseil d'administration faisait usage de la délégation que votre assemblée lui aurait consentie par le vote de la septième résolution, il établirait, le cas échéant et conformément à la loi, au moment de sa décision, un rapport complémentaire qui décrirait les conditions définitives de l'émission et indiquerait son incidence sur la situation de l'actionnaire, en particulier en ce qui concerne sa quote-part des capitaux propres. Ce rapport, ainsi que celui des commissaires aux comptes, seraient immédiatement mis à la disposition des actionnaires, puis portés à leur connaissance à la prochaine assemblée générale.

Modifications statutaires (8^e résolution)

Il vous est proposé, pour l'exercice des fonctions de Président ou de Président-Directeur Général, de porter la limite d'âge à 68 ans et, en conséquence, de modifier l'article 12 alinéa 1 et l'article 16 alinéa 3 des statuts.

Résolutions relevant de la compétence de l'Assemblée Générale Ordinaire

Première résolution

Approbation des comptes sociaux de l'exercice 2002.

L'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées ordinaires, connaissance prise du rapport du conseil d'administration et du rapport général des commissaires aux comptes, approuve ces rapports dans toutes leurs parties ainsi que les comptes sociaux de l'exercice 2002 tels qu'ils lui ont été présentés et arrêtés, faisant apparaître un bénéfice de 1 322 602 139,11 euros.

Deuxième résolution

Approbation des comptes consolidés de l'exercice 2002.

L'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées ordinaires, connaissance prise du rapport du conseil d'administration et du rapport général des commissaires aux comptes, approuve ces rapports dans toutes leurs parties ainsi que les comptes consolidés de l'exercice 2002 tels qu'ils lui ont été présentés et arrêtés.

Troisième résolution

Affectation du bénéfice ; fixation du dividende.

L'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées ordinaires, décide de prélever sur le bénéfice de l'exercice s'élevant à

1 322 602 139,11 euros, une somme de 72 484,60 euros correspondant à une fraction des plus-values à long terme de l'exercice et de l'affecter à la réserve légale.

Elle constate,

- compte tenu du solde disponible 1 322 529 654,51 euros
- majoré du report à nouveau 369 262 618,92 euros que le bénéfice distribuable s'élève à 1 691 792 273,43 euros

et décide d'affecter ce bénéfice de la manière suivante :

- à la réserve des plus-values à long terme 878 169 310,13 euros
- au paiement des dividendes 615 188 705,88 euros
- au report à nouveau 198 434 257,42 euros

En conséquence, il sera versé à chacune des 732 367 507 actions composant le capital social au 31 décembre 2002, un dividende net de 0,84 euro auquel sera attaché, dans les conditions prévues par la réglementation en vigueur, un droit de remboursement d'impôt déjà payé au Trésor (avoir fiscal) de 0,42 euro (taux de 50 %) portant le revenu global par action à 1,26 euro ou de 0,08 euro (taux de 10 %) portant le revenu global par action à 0,92 euro.

Ce dividende sera mis en paiement à compter du 2 juin 2003. Au cas où lors de la mise en paiement du dividende, la société détiendrait certaines de ses propres actions, le bénéfice distribuable correspondant au dividende non versé en raison de la détention desdites actions, serait affecté au compte report à nouveau.

Pour les trois exercices précédents, les montants par action du dividende net, de l'impôt déjà payé au Trésor (avoir fiscal) et du revenu global ont été les suivants :

Exercice	Dividende net à l'encaissement (euros)	Impôt déjà payé au Trésor (avoir fiscal) (Taux 50 %) (euros)	Revenu global (euros)	Impôt déjà payé au Trésor (avoir fiscal) (Taux 40 % en 1999, 25 % en 2000, 15 % en 2001) (euros)	Revenu global (euros)
1999	0,32	0,16	0,48	0,13	0,45
2000	0,44	0,22	0,66	0,11	0,55
2001	0,66	0,33	0,99	0,10	0,76

Quatrième résolution

Approbation des opérations faisant l'objet du rapport spécial des commissaires aux comptes établi conformément à l'article L.225-40 du Code de commerce.

L'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées ordinaires, connaissance prise du rapport spécial des commissaires aux comptes sur la conclusion et l'exécution au cours de l'exercice écoulé des opérations visées aux articles L.225-38 et suivants du Code de commerce, approuve ce rapport dans toutes ses parties ainsi que les opérations qui y sont relatées.

Cinquième résolution

Nomination d'un administrateur.

L'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées ordinaires, et conformément à l'article 11 des statuts, nomme Monsieur Gérard Van Kemmel en qualité d'administrateur pour une durée de cinq ans, soit jusqu'à l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice 2007.

Sixième résolution

Autorisation à donner au conseil d'administration à l'effet d'opérer sur les actions de la Société.

L'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées ordinaires, connaissance prise du rapport du conseil d'administration ainsi que de la note d'information visée par la Commission des Opérations de Bourse, autorise le conseil d'administration, conformément aux dispositions des articles L.225-209 et suivants du Code de commerce, à acheter et vendre des actions de la Société ; les objectifs de ce programme seraient, par priorité décroissante, les suivants :

- la mise en œuvre de tout plan d'options d'achat d'actions de la Société dans le cadre de la vingt-neuvième résolution de l'assemblée générale mixte du 18 mai 1999 fixant à 2 % du capital au 18 mai 1999, soit 14 611 740 actions, dont 10 340 350 déjà utilisées, le nombre maximum d'actions pouvant être achetées par exercice d'options d'achat d'actions attribuées au personnel de l'entreprise ;
- l'achat et la vente d'actions de la Société en fonction des situations de marché ;
- la régularisation du cours de l'action par intervention systématique en contre-tendance sur le marché ;
- la mise en œuvre de tout plan d'achat d'actions par les salariés dans les conditions prévues par la loi, notamment les articles L.443-1 et suivants du Code du travail ;

- la remise d'actions (à titre d'échange, de paiement ou autre) dans le cadre d'opérations de croissance externe ;

- la remise d'actions lors de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant droit par remboursement, conversion, échange, présentation d'un bon ou de toute autre manière à l'attribution d'actions de la Société ;

- la mise en œuvre d'une politique de gestion patrimoniale et financière comprenant la conservation desdites actions, leur cession et généralement leur transfert ainsi que la possibilité d'annuler tout ou partie des titres ainsi rachetés, dans les conditions fixées dans la treizième résolution de l'assemblée générale mixte du 22 mai 2002. Les achats d'actions de la Société pourront porter sur un nombre d'actions tel que :

- le nombre d'actions que la Société achète pendant la durée du programme de rachat n'excède pas 10 % des actions composant le capital de la Société, soit, à titre indicatif, au 31 décembre 2002, 73 236 751 actions ;

- le nombre d'actions que la Société détiendra à quelque moment que ce soit ne dépasse pas 10 % des actions composant le capital de la Société.

L'acquisition, la cession ou le transfert des actions pourront être réalisés à tout moment y compris en période d'offre publique et par tous moyens, sur le marché ou de gré à gré, y compris par acquisition ou cession de blocs (sans limiter la part du programme de rachat pouvant être réalisée par ce moyen) ou par utilisation d'options ou autres produits dérivés négociés sur un marché réglementé ou de gré à gré et par la mise en place de stratégies optionnelles. Le conseil d'administration veillera à ce que ne soient pas utilisés de mécanismes accroissant significativement la volatilité du titre. Le prix maximum d'achat serait de 80 euros par action (ou la contre-valeur de ce montant à la même date dans toute autre monnaie), ce prix maximum n'étant applicable qu'aux acquisitions décidées à compter de la date de la présente assemblée et non aux opérations à terme conclues en vertu d'une autorisation donnée par une précédente assemblée générale et prévoyant des acquisitions d'actions postérieures à la date de la présente assemblée.

En cas de revente sur le marché, le prix minimum de vente des actions autodétenues acquises dans le cadre des programmes de rachat d'actions autorisés par la présente assemblée générale ou des assemblées générales antérieures serait de 20 euros par action (ou la contre-valeur de ce montant à la même date dans toute autre monnaie), à l'exception des reventes d'actions aux bénéficiaires de certains plans d'options d'achat qui peuvent être vendues à des prix compris entre 6,01 et 69,94 euros, ce prix étant applicable tant aux cessions décidées à compter de la date de la présente assemblée qu'aux opérations à terme qui auraient été conclues antérieurement et prévoyant des cessions d'actions postérieures à la présente assemblée.

Le montant maximal que la Société est susceptible de payer pour l'achat de ses actions est de 5 858 940 080 euros.

Cette autorisation prive d'effet à compter de ce jour à hauteur, le cas échéant, de la partie non encore utilisée, toute délégation antérieure donnée au conseil d'administration en vertu de la septième résolution de l'assemblée générale du 22 mai 2002 à l'effet d'opérer sur les actions de la Société. Elle est donnée pour une période de dix-huit mois à compter de ce jour.

L'assemblée générale délègue au conseil d'administration, en cas de modification du nominal de l'action, d'augmentation de capital par incorporation de réserves, d'attribution gratuite d'actions, de regroupement de titres, de distribution de réserves ou de tous autres actifs, d'amortissement du capital, ou de toute autre opération portant sur les capitaux propres, le pouvoir d'ajuster les prix d'achat et de vente susvisés afin de tenir compte de l'incidence de ces opérations sur la valeur de l'action. L'assemblée générale confère tous pouvoirs au conseil d'administration, avec faculté de subdélégation dans les conditions légales, pour décider et effectuer la mise en oeuvre de la présente autorisation, pour en préciser, si nécessaire, les termes et en arrêter les modalités avec faculté de déléguer, dans les conditions légales, la réalisation du programme d'achat, et notamment pour passer tout ordre de bourse, conclure tout accord, en vue de la tenue des registres d'achats et de ventes d'actions, effectuer toutes déclarations auprès de la Commission des Opérations de Bourse, du Conseil des Marchés Financiers et toute autre autorité qui s'y substituerait, remplir toutes formalités et, d'une manière générale, faire le nécessaire.

Résolutions relevant de la compétence de l'Assemblée Générale Extraordinaire

Septième résolution

Délégation à donner au conseil d'administration à l'effet de procéder à l'augmentation du capital social par émission d'actions et/ou d'autres valeurs mobilières donnant accès, immédiatement ou à terme, à des actions de la Société en cas d'offre publique sur les titres de la Société.

L'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées extraordinaires, connaissance prise du rapport du conseil d'administration, autorise le conseil d'administration à faire usage, en tout ou partie, dans le cadre des dispositions légales, des autorisations données au conseil d'administration par les huitième et neuvième résolutions de l'assemblée générale mixte du

22 mai 2002 pour augmenter le capital social par émission d'actions ou autres valeurs mobilières visées auxdites résolutions au cas où interviendraient une ou des offres publiques d'achat, offres publiques d'échange, ou toute autre forme d'offre publique conforme à la loi et à la réglementation applicables, sur les valeurs mobilières émises par la Société et ce pendant la période d'offre.

La présente autorisation est conférée pour une durée qui expirera à l'issue de l'assemblée qui statuera sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2003.

Huitième résolution

Modifications statutaires.

L'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées extraordinaires, connaissance prise du rapport du conseil d'administration, décide, pour l'exercice des fonctions de président, ou de président-directeur général, de porter la limite d'âge à 68 ans et, en conséquence, de modifier l'article 12 alinéa 1 et l'article 16 alinéa 3 des statuts.

Article 12 - Président et Vice-Président du conseil d'administration

Alinéa 1

Le conseil d'administration élit, parmi ses membres, un président qui doit être une personne physique de moins de 68 ans.

Article 16 – Direction

Alinéa 3

Lorsque la direction générale de la société est assumée par le président, les dispositions légales réglementaires ou statutaires relatives au directeur général lui sont applicables à l'exception de celle concernant la limite d'âge. Il prend le titre de président-directeur général et exerce ses fonctions jusqu'à l'âge de 68 ans.

Neuvième résolution

Pouvoirs pour formalités.

L'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées extraordinaires, confère tous pouvoirs au porteur d'un original, d'une copie ou d'un extrait du procès-verbal de ses délibérations pour effectuer tous dépôts et formalités requis par la loi.

Personnes responsables et attestations

Personnes responsables du document de référence

Jean-François Dehecq, Président-Directeur Général de Sanofi-Synthélabo.

Attestation

“A ma 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 Sanofi-Synthélabo ; elles ne comportent pas d'omissions de nature à en altérer la portée”.

Paris, le 22 avril 2003

Jean-François Dehecq

Président-Directeur Général de Sanofi-Synthélabo

Personnes responsables du contrôle des comptes

Commissaires aux comptes titulaires

1) Ernst & Young Audit, représenté par Monsieur Dominique Thouvenin et Madame Valérie Quint - 4, rue Auber – 75009 Paris
– entré en fonction le 28 avril 1994

– mandat renouvelé lors de l'assemblée générale du 24 mai 2000

– mandat expirant à l'issue de l'assemblée générale qui statuera sur les comptes de l'exercice 2005

2) PricewaterhouseCoopers Audit, représenté par Messieurs Jacques Denizeau et Jean-Christophe Georghiou
32, rue Guersant – 75017 Paris

– entré en fonction le 12 mars 1999

– mandat expirant à l'issue de l'assemblée générale qui statuera sur les comptes de l'exercice 2004

Commissaires aux comptes suppléants

1) Monsieur Bruno Perrin

100, rue Raymond Losserand – 75014 Paris

– entré en fonction le 12 mars 1999⁽¹⁾

– mandat renouvelé lors de l'assemblée générale du 24 mai 2000

– mandat expirant à l'issue de l'assemblée générale qui statuera sur les comptes de l'exercice 2005

2) Monsieur Pierre Coll

11, rue Marguerite – 75017 Paris

– entré en fonction le 22 mai 2001⁽²⁾

– mandat expirant à l'issue de l'assemblée générale qui statuera sur les comptes de l'exercice 2004

(1) Monsieur Bruno Perrin a été nommé en remplacement du précédent commissaire aux comptes suppléant de Ernst & Young Audit pour la durée restant à courir du mandat du précédant commissaire aux comptes suppléant.

(2) Monsieur Pierre Coll a été nommé en remplacement du précédent commissaire aux comptes suppléant de PricewaterhouseCoopers Audit pour la durée restant à courir du mandat du précédant commissaire aux comptes suppléant.

Avis des commissaires aux comptes sur le document de référence

En notre qualité de commissaire aux comptes de la société Sanofi-Synthelabo et en application du règlement COB 98-01, nous avons procédé, conformément aux normes professionnelles applicables en France, à la vérification des informations portant sur la situation financière et les comptes historiques données dans le présent document de référence.

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

Nos diligences ont consisté, conformément aux normes professionnelles applicables en France, à apprécier la sincérité des informations portant sur la situation financière et les comptes, à vérifier leur concordance avec les comptes ayant fait l'objet d'un rapport. Elles ont également consisté à lire les autres informations contenues dans le document de référence, afin d'identifier le cas échéant les incohérences significatives avec les informations portant sur la situation financière et les comptes, et de signaler les informations manifestement erronées que nous aurions relevées sur la base de notre connaissance générale de la société acquise dans le cadre de notre mission. S'agissant de données prévisionnelles isolées résultant d'un processus d'élaboration structuré, cette lecture a pris en compte les hypothèses retenues par les dirigeants et leur traduction chiffrée.

Les comptes annuels et les comptes consolidés pour les exercices clos les 31 décembre 2002, 2001 et 2000, arrêtés par le conseil d'administration, ont fait l'objet d'un audit par nos soins, selon les normes professionnelles applicables en France. Les comptes annuels et consolidés pour les exercices clos les 31 décembre 2001 et 2000 ont été certifiés sans réserve ni observation. Les comptes consolidés et annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2002 ont été certifiés sans réserve avec une observation relative à l'incidence du changement de méthode comptable résultant de la première application du règlement CRC n°2000-06 sur les passifs.

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.

Fait à Paris le 22 avril 2003

Les Commissaires aux Comptes

Ernst & Young Audit

PricewaterhouseCoopers Audit

Dominique Thouvenin

Valérie Quint

Jacques Denizeau

Jean-Christophe Georghiou

Responsable de l'information financière

La Direction des Relations Investisseurs se tient à la disposition des actionnaires individuels, des investisseurs institutionnels et des analystes financiers pour répondre à leurs questions.

Contact : Monsieur Philippe Goupit
Direction des Relations Investisseurs
Tél. : 01.53.77.45.45
Tél. Vert : 0800.07.58.76
e-mail : investor-relations@sanofi-synthelabo.com
adresse : 174, avenue de France - 75013 Paris

Tableau de concordance

Le tableau de concordance ci-après présente les principales rubriques de l'instruction de décembre 2001 prise en application du règlement n°98-01 de la Commission des Opérations de Bourse et renvoie aux pages correspondantes des fascicules intitulés "rapport d'activité 2002" et "rapport financier 2002" composant ensemble le rapport annuel valant document de référence.

Rubriques de l'instruction d'application du règlement COB n°98-01.	Pages du rapport annuel valant document de référence	
	Rapport d'activité 2002	Rapport financier 2002
Chapitre I		
Responsable du document de référence et responsables du contrôle des comptes		
1.1 Nom et fonctions des responsables du document de référence	-	118
1.2 Attestation du responsable du document de référence	-	118
1.3 Responsables du contrôle des comptes	-	118
1.4 Avis des commissaires aux comptes sur le document de référence	-	119
1.5 Politique d'information	14-15	119
Chapitre III		
Renseignements de caractère général concernant la Société et son capital		
3.1 Renseignements de caractère général concernant la Société	-	97-99
3.2 Renseignements de caractère général concernant le capital	-	100-103
3.3 Répartition actuelle du capital et des droits de vote	-	104-107
3.4 Marché des titres de la Société	10-13	107-108
3.5 Dividendes	13	12
Chapitre IV		
Renseignements concernant l'activité de la Société		
4.1 Présentation de la Société et du Groupe	22-88	87
4.2 Dépendance de la Société	-	16, 91
4.3 Effectifs	79	14-15
4.4 Politique d'investissement	67	41
4.5 Risques de l'émetteur et assurances	-	89-96
Chapitre V		
Patrimoine - Situation financière - Résultats		
5.1 Comptes de l'émetteur	-	1-86
5.2 Honoraires des commissaires aux comptes	-	25-86
		23
Chapitre VI		
Organes d'administration et de direction		
6.1 Composition et fonctionnement des organes d'administration et de direction, gouvernement d'entreprise	16-20	
6.2 Intérêt des dirigeants dans le capital de l'émetteur, rémunération des mandataires sociaux et programmes de stock-options	16, 21	13, 14, 109-111
6.3 Mention des schémas d'intéressement du personnel	-	102, 106, 109
Chapitre VII		
Évolution récente et perspectives d'avenir		
7.1 Évolution récente	*	-
7.2 Perspectives d'avenir	5, 13	11



Le présent document de référence a été déposé auprès de la Commission des Opérations de Bourse le 23/04/2003, conformément au règlement n°98-01. Il pourra être utilisé à l'appui d'une opération financière s'il est complété par une note d'opération visée par la Commission des Opérations de Bourse.

* feuillet intercalaire en ouverture du rapport d'activité 2002

Ce rapport financier a été conçu et réalisé par :

La Direction de la Communication, la Direction Financière et la Direction Juridique du Groupe Sanofi-Synthélabo et l'agence DraftWorldwide.

Photos :

Couverture : Rose Deren - Dernière de couverture : Publicis Dialog / Daniel Therasse

Notre aventure a 30 ans



sanofi~synthelabo

L'essentiel c'est la santé.

174, avenue de France - 75013 Paris - France

Tél. : 01 53 77 40 00

www.sanofi-synthelabo.com