

sanofi~synthelabo

SANOFI-SYNTHELABO

Société anonyme au capital de : 1 462 286 436 €

Siège social : 174, avenue de France – 75013 Paris

DOCUMENT DE REFERENCE

- 2000 -

COB



Enregistrement par la Commission des Opérations de Bourse

Le présent Document de Référence a été enregistré en date du 6 juillet 2000 sous le numéro R.00-398 auprès de la Commission des Opérations de Bourse. Il ne peut être utilisé à l'appui d'une opération financière que s'il est complété par une note d'opération visée par la Commission.

SOMMAIRE

	Pages
I RESPONSABLE DU DOCUMENT DE REFERENCE ET RESPONSABLES DU CONTROLE DES COMPTES	4
1.1 Responsable du document de référence	4
1.2 Attestation du responsable du document de référence	4
1.3 Responsables du contrôle des comptes	4
1.4 Attestation des responsables du contrôle des comptes	5
1.5 Politique d'information	5
II. EMISSION, ADMISSION A LA COTE OFFICIELLE DE VALEURS MOBILIERES REPRESENTATIVES DE CREANCES (non applicable)	6
III. RENSEIGNEMENTS DE CARACTERE GENERAL CONCERNANT LA SOCIETE SANOFI-SYNTHELABO ET SON CAPITAL	7
3.1 Renseignements de caractère général concernant la société Sanofi-Synthélabo	7
3.2 Renseignements de caractère général concernant le capital	10
3.3 Répartition actuelle du capital au 31 décembre 1999 et des droits de vote	14
3.4 Marché des titres de Sanofi-Synthélabo	17
3.5 Dividendes	18
IV. RENSEIGNEMENTS SUR L'ACTIVITE DE SANOFI-SYNTHELABO	19
4.1 Présentation de la société et du groupe	19
4.1.1 <i>Historique</i>	19
4.1.2 <i>Ventilation des ventes</i>	21
4.1.3 <i>Présentation des activités</i>	22
4.1.3.1 <i>Médicaments</i>	27
<i>Cardiovasculaire/Thrombose</i>	27
<i>Système Nerveux Central</i>	32
<i>Médecine Interne</i>	35
<i>Oncologie</i>	36
<i>OTC</i>	37
4.1.3.2 <i>International</i>	39
<i>Europe</i>	39
<i>Amérique du Nord</i>	44
<i>Japon</i>	45
<i>Europe/Amérique/Asie/Afrique</i>	46
4.1.3.3 <i>Recherche et Développement</i>	47
<i>Cardiovasculaire/Thrombose</i>	49
<i>Système Nerveux Central</i>	50
<i>Médecine Interne</i>	52
<i>Oncologie</i>	52
<i>Biomédical</i>	54
4.2 Hygiène, Sécurité, Environnement / Production et Principaux Etablissements	56
4.3 Ressources Humaines et Effectifs	58
4.4 Informations sommaires sur la dépendance de l'émetteur à l'égard de certains brevets ou contrats d'approvisionnements	61
4.5 Faits exceptionnels et litiges	61
4.6 Politique d'investissements	61

V.	PATRIMOINE - SITUATION FINANCIERE - RESULTATS	62
5.1	Comptes consolidés au 31 décembre 1999	62
5.2	Comptes consolidés proforma au 31 décembre 1999	85
	5.2.1 <i>Données financières résumées sur 3 ans</i>	85
	5.2.2 <i>Comptes consolidés proforma</i>	86
5.3	Comptes de la société Sanofi-Synthélabo au 31 décembre 1999	101
VI.	ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE	118
6.1	Organes d'administration et de direction	118
6.2	Rémunération des dirigeants	123
6.3	Intéressement et participation des salariés	124
	6.3.1 <i>Plans d'options</i>	124
	6.3.2 <i>Conventions particulières</i>	125
	6.3.3 <i>Présentation des nouveaux accords de participation et d'intéressement</i>	127
VII.	RENSEIGNEMENTS CONCERNANT L'EVOLUTION RECENTE ET LES PERSPECTIVES D'AVENIR	128
7.1	Evolution récente	128
7.2	Perspectives d'avenir	130

I RESPONSABLE DU DOCUMENT DE REFERENCE ET RESPONSABLES DU CONTROLE DES COMPTES

1.1 Responsable du document de référence

Monsieur Jean-François Dehecq, Président Directeur Général de Sanofi-Synthélabo

1.2 Attestation du responsable du document de référence

“ 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 la société Sanofi-Synthélabo et ne comportent pas d’omission de nature à en altérer la portée. ”

Paris, le 6 juillet 2000

Jean-François Dehecq
Président Directeur Général

1.3 Responsables du contrôle des comptes

1.3.1 Commissaires aux comptes titulaires

1) Ernst & Young Audit représenté par Monsieur Dominique Thouvenin
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 statuant sur les comptes de l’exercice 2005

2) Béfec-PriceWaterhouse, représenté par Messieurs Michel Jouan et Pierre Coll
11, rue Margueritte - 75017 Paris

- entré en fonction le 12 mars 1999
- mandat expirant à l’issue de l’assemblée générale statuant sur les comptes de l’exercice 2004

1.3.2 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 statuant sur les comptes de l’exercice 2005

(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 précédent commissaire aux comptes suppléant.

2) Monsieur Jacques Denizeau
11, rue Margueritte – 75017 Paris

- entré en fonction le 12 mars 1999
- mandat expirant à l'issue de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice 2004

1.4 Attestation des responsables du contrôle des comptes

« Nous avons procédé à la vérification des informations financières et comptables données dans le présent document, en effectuant les diligences que nous avons estimé nécessaires selon les normes de la profession.

Le cabinet Ernst & Young Audit a audité les comptes sociaux de Sanofi-Synthélabo (anciennement DGFP Delta) pour les exercices clos les 31 décembre 1997 et 1998.

Les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 1999 et les comptes consolidés relatifs à la période de six mois close le 31 décembre 1999, établis en euros, ont été certifiés par nos soins sans réserve, ni observation.

Les comptes consolidés proforma relatifs aux exercices 1998 et 1999 ont fait l'objet d'un examen de notre part et notre rapport en date du 22 février 2000 est présenté en section 5.2.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité des informations financières et comptables présentées. »

Fait à Paris, le 6 juillet 2000

Les commissaires aux comptes

Ernst & Young Audit

Béfec-Price Waterhouse

Membre de PricewaterhouseCoopers

Dominique Thouvenin

Michel Jouan

Pierre Coll

1.5 Politique d'information

Madame Bénédicte Bøgh
Directeur des Relations Investisseurs

☎ : 01.53.77.45.45

☎ Vert : 0800.07.58.76

**II. EMISSION, ADMISSION A LA COTE OFFICIELLE DE VALEURS
MOBILIERES REPRESENTATIVES DE CREANCES**

sans objet

III. RENSEIGNEMENTS DE CARACTERE GENERAL CONCERNANT LA SOCIETE SANOFI-SYNTHELABO ET SON CAPITAL

La société Sanofi-Synthélabo est la résultante de la fusion-absorption 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, 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 de respectivement Sanofi, Synthélabo et Sanofi-Synthélabo le 18 mai 1999, avec effet rétroactif au 1^{er} janvier 1999.

Sanofi-Synthélabo a par conséquent arrêté ses comptes sociaux 1999. La date d'effet de la fusion pour les seuls comptes consolidés a été fixée au 30 juin 1999 de sorte que le groupe Sanofi-Synthélabo n'enregistre aucun résultat consolidé pour le premier semestre 1999.

Des comptes consolidés proforma 1998 et 1999 sont présentés afin d'évaluer l'effet des fusions comme si celles-ci s'étaient réalisées au cours de chacune des périodes présentées.

Des données financières proforma résumées sur trois ans sont également présentées. Les chiffres relatifs à 1998 et 1999 sont extraits des états financiers proforma. Les chiffres relatifs à 1997 ont été établis selon les mêmes principes que les précédents, à l'exception de certains ajustements qui ont été estimés.

Il convient de distinguer ces informations consolidées des données combinées proforma historiques non auditées, présentées dans le prospectus COB (visa n°99-399) relatif à la fusion-absorption de Sanofi et Synthélabo par Sanofi-Synthélabo, établies par addition des comptes consolidés publiés de Sanofi et Synthélabo, sans harmonisation de leurs méthodes comptables.

3.1 Renseignements de caractère général concernant la société Sanofi-Synthélabo

Dénomination sociale et siège social

Sanofi-Synthélabo
174, avenue de France – 75635 Paris Cedex 13

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 la loi n°66-537 du 24 juillet 1966 sur les sociétés commerciales et le décret n°67-236 du 23 mars 1967.

Législation

La société est régie par la législation française

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 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.

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 s'achève le 31 décembre.

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.

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 pourra, sous réserve des dispositions légales ou réglementaires en vigueur, procéder à la répartition d'un acompte sur dividendes en numéraire ou en actions, même en cours d'exercice.

Assemblées Générales

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 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.

Chaque actionnaire a autant de voix qu'il possède d'actions sous réserve des dispositions ci-après.

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 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.

Seuils statutaires

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 mentionnés à l'alinéa 3 de cet article.

Les sanctions prévues par la loi en cas d'inobservation de l'obligation de déclaration de franchissement des seuils légaux s'appliquent également en cas de non-déclaration du franchissement des seuils prévus par les présents statuts, à la demande, consignée dans le procès-verbal de l'assemblée générale, d'un ou de plusieurs actionnaires détenant au moins 5 % du capital ou des droits de vote de la société.

3.2 Renseignements de caractère général concernant le capital

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, arrêté au 31 décembre 1999 est de 1 462 286 436 € divisé en 731 143 218 actions de 2 € de nominal, entièrement libérées et bénéficiant des mêmes droits.

La société peut, à tout moment, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, demander à l'organisme chargé en France de la compensation des valeurs mobilières Sicovam des renseignements permettant d'identifier les détenteurs de ses titres ainsi que la quantité de titres détenue par chacun d'eux.

Capital autorisé mais non émis

Autorisation d'augmentation du capital

L'assemblée générale mixte du 18 mai 1999 des actionnaires a autorisé pour une durée de 26 mois Sanofi-Synthélabo à augmenter son capital social ou à émettre toutes valeurs mobilières composées donnant droit par conversion, remboursement, présentation d'un bon ou de toute autre manière à l'attribution de titres qui à cet effet, sont ou seront émis en représentation d'une quotité du capital social.

Ces émissions peuvent être réalisées avec maintien du droit préférentiel des actionnaires, ou en supprimant ce droit.

L'assemblée du 18 mai 1999 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. Cette autorisation est conférée pour une durée qui expire à l'issue de l'assemblée qui statuera sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 1999.

L'assemblée générale mixte du 24 mai 2000 a adopté une résolution renouvelant cette autorisation jusqu'à l'issue de l'assemblée générale qui statuera sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2000.

Dans le cadre de ces délégations, le conseil d'administration est autorisé à augmenter le capital social par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres.

L'assemblée du 18 mai 1999 a autorisé aussi le conseil d'administration à augmenter le capital social de la société, en une ou plusieurs fois, par émission d'actions nouvelles réservées aux salariés ou retraités de Sanofi-Synthélabo et ceux des sociétés françaises ou étrangères qui lui sont liées au sens de l'article 208-4 de la loi du 24 juillet 1966 sur les sociétés commerciales, dès lors que ces salariés ou retraités adhèrent à un plan d'épargne entreprise dans la limite de 2% du capital social existant au jour de ladite assemblée, pendant une durée de cinq ans à compter du jour de cette assemblée.

Les droits préférentiels de souscription des actionnaires sont supprimés au profit des bénéficiaires susmentionnés.

Le tableau ci-après résume les autorisations d'émission de valeurs mobilières qui ont été ainsi accordées par l'assemblée générale mixte de Sanofi-Synthélabo le 18 mai 1999.

En euros

Nature de l'émission	Montant nominal maximum de l'augmentation de capital immédiate ou à terme pouvant résulter de l'émission	Montant nominal maximum de l'émission de valeurs mobilières représentatives de créances	Droit Préférentiel de souscription des actionnaires	Priorité de Souscription
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) 480.000.000 € ⁽¹⁾	(c) 2.300.000.000 € ⁽²⁾	Oui	-
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⁾	(b) 480.000.000 € ⁽¹⁾	(d) 2.300.000.000 € ⁽²⁾	Non	Selon décisions du conseil d'administration
Augmentation de capital par incorporation de réserves, bénéfices ou primes d'émission	(e) 480.000.000 € ⁽¹⁾	-	-	-
Emission d'actions nouvelles réservées aux salariés adhérents à un plan d'épargne entreprise	(f) 29.223.480 € ⁽⁴⁾	-	Non	-

- (1) (a), (b) et (e) 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 480.000.000 €.
- (2) ou de la contre-valeur de ce montant en toute autre devise. (c) et (d) ne se cumulent pas : le montant nominal maximum de valeurs mobilières représentatives de créances susceptibles d'être émis avec ou sans droit préférentiel est de 2.300.000.000 €.
- (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.
- (4) (f) s'ajoute à (a), (b) et (e).

Capital potentiel

Néant : Sanofi-Synthélabo n'a émis aucun titre donnant accès au capital.

Plans d'options d'achat et de souscription

L'assemblée générale mixte du 18 mai 1999 des actionnaires de Sanofi-Synthélabo 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 1996 sur les sociétés commerciales, 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 souscrire ou à acheter 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.

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.

Le tableau figurant à la section 6.3.1 *Plans d'options* récapitule les plans en-cours.

Evolution du capital depuis le 31.12.94

Date	Capital	Primes	Nombre d'actions	Opérations
Au 31.12.94	250.000 FRF		2.500	Création
Au 18.12.98	250.000 FRF		5.000	Division par 2 du nominal (actions de 50 FRF)
Au 31.12.98	250.000 FRF		5.000	
Au 18.05.99	5.993.275.950 FRF 3.138.811.650 FRF <hr/> 9 132 337 600 FRF	16.055.191.046 FRF 1.906.786.645 FRF (7.853.487.116) FRF <hr/> 10 108 490 575 FRF	119.865.519 62.776.233 <hr/> 182.646.752	Apports Sanofi Apports Synthélabo Prélèvements sur les primes de fusion <hr/> Sous-total après fusion
			730.587.008	Division par quatre du nominal
	452.335.640 FRF	(452.335.640) FRF	730.587.008	Conversion en euros
	9.584.423.240 FRF	9.656.154.935 FRF		Sous-total en FRF
	1.461.174.016 €	1.472.071.330 €		Sous- total en euros
	1.112.420 €	4.700.035 €	556.210	Augmentation de capital par exercice d'options de souscription
Au 31.12.99	1.462.286.436 €	1.476.771.365 €	731.143.218	

3.3 Répartition actuelle du capital au 31 décembre 1999 et des droits de vote

Actionnariat de Sanofi-Synthélabo				
	Actions		Droits de vote	
	Nombre	%	Nombre	%*
Elf-Aquitaine	257 599 216	35,2	468 419 912	43,1
L'Oréal	143 041 202	19,6	285 266 298	26,2
Actions autodétenues	4 628 957	0,6	0	0
Salariés**	7 402 373	1,0	7 402 373	0,7
Public	318 471 470	43,6	325 780 147	30,0
Total	731 143 218	100	1 086 868 730*	100

* Sur la base du nombre total de droits de vote réel au 31/12/99

** Participation au travers des FCPE des Plans d'Epargne Entreprise Groupe Elf Aquitaine et ex-Synthélabo ; les avoirs de ces fonds ont été transférés dans le Plan Epargne Entreprise Groupe Sanofi-Synthélabo au cours du mois de février 2000.

Pacte d'actionnaires

L'Oréal et TotalFinaElf, indirectement au travers d'Elf-Aquitaine, détenaient de concert 54,8 % du capital et 69,3 % des droits de vote de la société au 31/12/1999. Au 19 mai 2000, la participation en capital est inchangée ; la participation en droits de vote s'établit à 69,7%.

Un pacte d'actionnaires a été conclu entre L'Oréal et Elf-Aquitaine le 9 avril 1999 pour une durée initiale de six ans et est décrit dans le prospectus visé par la Commission des Opérations de Bourse le 15 avril 1999 sous le numéro 99-399, en application du règlement n° 98-01 et des articles 2 et 3 du règlement 98-02. 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 de titres pactés (19,5% 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 la dite 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 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 consentis 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 engagées 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.

Elf-Aquitaine et L'Oréal se sont engagées 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 engagées 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 de six ans allant jusqu'au 2 décembre 2003. 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, nous nous référons aux documents de référence établis par chacun de ces deux groupes.

A la connaissance de la société, aucun actionnaire minoritaire ne détient directement ou indirectement, isolément ou conjointement, ou de concert plus de 1% du capital.

Actionnariat des salariés

Les sommes provenant des accords d'intéressement, de participation et de versements volontaires des salariés des groupes Sanofi et Synthélabo étaient investis jusqu'à décembre 1999 dans des fonds communs de placement, respectivement rattachés à des plans épargne entreprise séparés, qui détenaient ensemble, au 31 décembre 1999, 7.402.373 actions, soit 1,0 % du capital social de Sanofi-Synthélabo.

Les actifs correspondant à ces fonds ont été intégralement transférés à de nouveaux 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 (*cf. § 6.3 Intéressement et Participation du personnel*).

Il est ouvert à tous les collaborateurs et permet de recueillir la participation et l'intéressement ; il peut également recevoir des versements volontaires. Parmi les cinq fonds communs de placement qui le composent, l'un deux 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.

Des options de souscription et des options d'achat d'actions ont été consenties au bénéfice de certains membres du personnel salarié et mandataires sociaux de l'entreprise (cf. § 6.3.1 Plans d'options).

Actionnariat français

Sur la base des dernières informations disponibles (enquête actionnariat au 31.03.2000, compte tenu des 2,4% des porteurs non identifiés), l'actionnariat français (16,7 % du capital, en dehors des actionnaires de référence, TotalFinaElf et L'Oréal, des salariés et des titres auto-détenus) est majoritairement représenté par des institutions.

Actionnariat étranger

Sur la base des dernières informations disponibles (enquête actionnariat au 31.03.2000, compte tenu des 2,4% des porteurs non identifiés), l'actionnariat étranger (23,9 % du capital) est principalement représenté par des institutions britanniques (8,8 % du capital) et américaines (5,9 % du capital).

Modifications intervenues dans la répartition du capital

Jusqu'au 15 décembre 1998, le capital de 250.000 FRF nominal était entièrement détenu par des sociétés liées au groupe Elf-Aquitaine, sous réserve de quelques actions détenues par des personnes physiques. Le 15 décembre 1998, Elf-Aquitaine a cédé 50% du capital social à L'Oréal.

Répartition du capital avant fusion-absorption de Sanofi et de Synthélabo

	Nombre d'actions
Elf-Aquitaine	2.490
L'Oréal	2.498
Safrep	2
Ses	2
Locatom	2
Sogelfa	2
Dominique Delamare	2
Yann Jaffré	1
Yack Aschehoug	1
TOTAL	5.000

Safrep, Ses, Locatom et Sogelfa sont des sociétés du groupe Elf-Aquitaine
Monsieur Dominique Delamare fait partie du groupe Elf-Aquitaine
Messieurs Yann Jaffré et Jack Aschehoug font partie du groupe L'Oréal

Suite aux opérations de fusion-absorption de Sanofi et de Synthélabo par Sanofi-Synthélabo du 18 mai 1999, Elf-Aquitaine et L'Oréal détenaient de concert 54,8% du capital et 69% des droits de vote de Sanofi-Synthélabo. Ces opérations sont décrites dans le prospectus visé par la Commission des Opérations de Bourse le 15 avril 1999 sous le numéro 99-399, en application du règlement n°98-01 et des articles 2 et 3 du règlement 98-02 de la COB.

Programme de rachat d'actions

Au cours de l'exercice 1999, le conseil d'administration a fait usage de l'autorisation donnée par l'assemblée générale mixte du 18 mai 1999, conformément aux articles 217-2 et suivants de la loi du 24 juillet 1966 sur les sociétés commerciales, d'acheter ses propres actions (prospectus visé par la Commission des Opérations de Bourse le 15 avril 1999, n° 99-399).

Entre le 18 mai 1999 et le 31 mars 2000, la société a acquis sur le marché 9.415.320 actions propres (soit 1,3% du capital au 31/03/2000) à un cours moyen de 39,04 € en vue de l'attribution aux bénéficiaires d'options d'achat d'actions ; 450.700 actions ont été cédées lors d'exercice d'options. Au 31 mars 2000, Sanofi-Synthélabo détenait 8.964.620 actions propres, soit 1,2% du capital.

L'Assemblée Générale mixte de Sanofi-Synthélabo du 24 mai 2000 a autorisé un nouveau programme de rachat (note d'information visée par la Commission des Opérations de Bourse le 26 avril 2000 sous le n° 00-642).

Les objectifs prioritaires de ce programme de rachat seraient la régularisation des cours par intervention sur le marché et l'attribution d'actions lors de la mise en œuvre de tout nouveau plan d'achat d'actions. Les autres objectifs, le cadre juridique, les modalités et incidences financières du programme de rachat sont décrites dans la note d'information précitée, publiée dans les Echos du 4 mai 2000 et tenue à disposition des actionnaires et du public au siège social.

Conseil d'administration

Au 31 décembre 1999, les membres du conseil d'administration et les principaux dirigeants de Sanofi-Synthélabo (Cf. § 6.1) détenaient ensemble 332.098 actions et 372.324 droits de vote, soit 0,05 % du capital et des droits de vote.

3.4 Marché des titres de Sanofi-Synthélabo

Places de cotation

Sanofi-Synthélabo est cotée au Premier Marché à Règlement mensuel de la Bourse de Paris depuis le 25 mai 1999.

Sanofi-Synthélabo entre dans la composition de l'indice CAC 40. Au 31.12.99, sa pondération dans cet indice était de 2,82% et sa capitalisation boursière de 30.222 M€, soit la 15^{ème} capitalisation boursière du Premier Marché à Règlement Mensuel de la SBF-Bourse de Paris.

Les actions ordinaires portent le code Sicovam 12057. Les actions cotées depuis le 1^{er} janvier 2000 provenant de levées d'options de souscription portent le code Sicovam 18197.

Depuis le 20 septembre 1999, l'action Sanofi-Synthélabo entre dans la composition de 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.

Transactions

Dates	Nombres de titres traités	Moyenne quotidienne des capitaux traités (en K €)	Cours Extrêmes (clôture) en €		Dernier cours du mois (en €)
			Plus haut	Plus bas	
1999					
25-31 mai	12.955.505	Nc	41,60	40,07	40,07
Juin	32.105.198	55 672,9	41,15	35,99	41,15
Juillet	24.766.335	47 528,1	42,50	37,77	38,85
Août	21.951.448	38 719,5	41,90	34,72	39,40
Septembre	38.346.177	68 865,6	41,90	36,28	40,00
Octobre	25.067.044	48 620,6	42,49	38,80	41,95
Novembre	29.875.322	61 604,0	46,35	40,90	40,90
Décembre	23.458.306	42 836,1	42,50	37,50	41,34
2000					
Janvier	28.683.328	51 903,6	42,20	34,85	38,50
Février	31.614.229	60 151,3	43,00	38,60	39,99
Mars	27 288 317	47 065,6	42,84	36,20	39,85
Avril	25 077 172	58 352,7	45,05	38,40	45,05
Mai	28 756 868	58 304,7	46,90	41,00	46,75

3.5 Dividendes

Aucun dividende n'a été versé par la société aux actionnaires entre sa constitution en 1994 et 1999. En effet, la société Sanofi-Synthélabo était une société sans activité jusqu'à l'absorption des sociétés Sanofi et Synthélabo en mai 1999. L'Assemblée Générale Mixte du 24 mai 2000 a fixé le dividende à 0,32 € par titre. Cette distribution représente 37,4% du résultat net consolidé proforma de l'exercice 1999. Le dividende a été en paiement en euro le 5 juin 2000.

Année	Nombre de titres au 31.12.1999	Dividende versé au titre de l'exercice	Avoir fiscal (1)	Revenu global (2)	Cours extrêmes de l'action (en €)		Dernier cours	Taux de rendement global sur la base du dernier cours (3)
					+ haut	+ bas		
1999	731.143.218	0,32	0,16	0,48	46,35	34,72	41,34	1,16%

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.

- (1) avoir fiscal : 0,16 € (taux de 50%)
0,13 € (taux de 40%)
- (2) revenu global : 0,48 € (taux de 50%)
0,45 € (taux de 40%)
- (3) taux de rendement : 1,16 % (taux de 50%)
1,08 % (taux de 40%)

IV. RENSEIGNEMENTS SUR L'ACTIVITE DE SANOFI-SYNTHELABO

4.1 Présentation de la société et du groupe

4.1.1 Historique

Jusqu'à la fusion-absorption de Sanofi et de Synthélabo par Sanofi-Synthélabo le 18 mai 1999, la société n'a eu aucune activité hormis le placement en valeurs mobilières ; elle n'employait aucun salarié et n'avait jamais eu de personnel propre depuis sa constitution.

Sanofi-Synthélabo est aujourd'hui un groupe pharmaceutique de premier plan constitué par fusions successives d'une partie des sociétés pharmaceutiques françaises. L'essentiel de ses activités et son siège légal et opérationnel sont situés en France.

Sanofi-Synthélabo est le 2^{ème} groupe pharmaceutique en France, le 7^{ème} groupe pharmaceutique en Europe et l'un des 20 premiers groupes pharmaceutiques mondiaux.

Sanofi-Synthélabo est spécialisé dans quatre domaines thérapeutiques :

- Cardiovasculaire/Thrombose
- Système Nerveux Central
- Médecine Interne
- Oncologie

Cette spécialisation lui permet d'avoir des positions significatives dans chacun de ces domaines.

Le groupe commercialise également des produits OTC et génériques.

Sanofi-Synthélabo est 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, une alliance, une joint-venture et des accords de licence.

Au Japon, ses produits sont commercialisés par l'intermédiaire de joint-ventures et d'accords de licence.

La recherche de Sanofi-Synthélabo, ciblée sur les quatre domaines d'expertise du groupe, est dotée de technologies de pointe.

Sanofi-Synthélabo dispose d'un portefeuille de 48 molécules en développement dont 26 en phases II et III et 22 en phases I et préclinique.

Les dates clés de Sanofi-Synthélabo

- 1970 : rapprochement au sein de Synthélabo des Laboratoires Dausse (fondés en 1834) et des Laboratoires Robert & Carrière (fondés en 1899)

- 1973 :
 - création de Sanofi par Elf Aquitaine et prise de contrôle du Groupe Labaz
 - prise de contrôle majoritaire de Synthélabo par L'Oréal
- 1974 : prise de contrôle de Parcor par Sanofi
- 1975 : prise de participation de Sanofi dans Choay
- 1978 : mise sur le marché par Sanofi de **Ticlid®** (ticlopidine), anti-agrégant plaquettaire, issu de la recherche Parcor
- 1980 :
 - achat par Sanofi de la branche pharmacie du groupe Clin Midy Industries
 - fusion de Synthélabo avec Métabio-Jouillié
 - lancement par Synthélabo de **Tildiem®**, premier antagoniste calcique
- 1985 : lancement par Sanofi de la **Fraxiparine®** (nadroparine calcique), première héparine de bas poids moléculaire
- 1988 : mise sur le marché français par Synthélabo de deux molécules innovantes : zolpidem (**Stilnox®/Ambien®**) et alfuzosine (**Xatral®**)
- 1991 : alliance de Sanofi avec Sterling Winthrop, groupe pharmaceutique américain, filiale de Kodak (puis achat de la pharmacie éthique en 1994)
- 1992 : acquisition par Synthélabo des Laboratoires Delagrangé et des Laboratoires Delalande
- 1993 : commercialisation par Synthélabo du zolpidem aux Etats-Unis sous le nom d'**Ambien®**, entrée sur les OTC et intégration des Laboratoires Pharmaceutiques Goupil
- 1994 : **Stilnox®/Ambien®** (Synthélabo) devient le premier hypnotique mondial
- 1995 : entrée de Synthélabo sur le marché des génériques
- 1996 :
 - lancement par Sanofi d'**Eloxatine®**(oxaliplatine) en France et dépôt mondial d'irbésartan (**Aprovel®**)
 - engagement de la recherche Synthélabo dans la génomique et les hautes technologies
- 1997 : mise sur les marchés européen et américain d'irbésartan (**Aprovel®**), molécule issue de la recherche Sanofi
- 1998 : mise sur le marché américain puis européen de clopidogrel (**Plavix®**), molécule issue de la recherche Sanofi

Faits marquants de 1999

- 2 décembre 1998 : annonce du projet de fusion de Sanofi et de Synthélabo et de la cession de l'activité beauté de Sanofi

- 18 mai 1999 : fusion-absorption de Sanofi et de Synthélabo par Sanofi-Synthélabo
- 25 mai 1999 : cotation de l'action Sanofi-Synthélabo à la Bourse de Paris
- Second semestre 1999 :
 - . cession des activités Beauté, Diagnostics, Santé et Nutrition Animale et d'Entremont
 - . fusion de tous les sièges et réorganisation de toutes les forces de vente au niveau mondial
- **Plavix®** : 635 M€ de chiffre d'affaires développé
- **Stilnox®/Ambien®** : 615 M€ de chiffre d'affaires développé et dépôt du dossier d'enregistrement au Japon
- **Aprovel®/Avapro®** : 385 M€ de chiffre d'affaires développé et lancement de l'association avec l'hydrochlorothiazide en Europe et aux Etats-Unis
- **Xatral®** 1/j : enregistré dans plusieurs pays européens
- **Eloxatine®** : enregistré en Europe et lancé dans certains pays européens ; signature d'un accord avec Eli Lilly pour le développement et la commercialisation aux Etats-Unis ; dossier déposé aux Etats-Unis
- **Fasturtec®** (urate oxydase) : dossier déposé en Europe et aux Etats-Unis

4.1.2 Ventilation des ventes

L'activité chiffrée au titre de l'exercice 1999 de Sanofi-Synthélabo se répartit de la façon suivante :

En millions d'euros	1999 (12 mois, proforma)
Pharmacie	5 020
BioMédical	159
Diagnostic + Santé Nutrition Animale	171
Total	5 350

Le chiffre d'affaires consolidé de Sanofi-Synthélabo se segmente, par zone géographique, de la façon suivante :

En millions d'euros	1999 (12 mois, proforma)	% du CA	1998 (12 mois, proforma)	% du CA
Europe (dont France)	3 540	66,2	3 347	64,4
Amérique du Nord	631	11,8	625	12,0
Reste du monde	1 179	22,0	1 229	23,6
Total	5 350	100 %	5 201	100 %

La progression de l'activité Santé (soit 96 % du chiffre d'affaires consolidé au titre de l'exercice 99 proforma) à l'international se présente de la façon suivante :

En millions d'euros	Chiffres d'Affaires consolidé proforma 99	Chiffre d'Affaires consolidé proforma comparable 98	Evolution à données comparables
France	1 466	1 401	+ 4,6 %
Europe (hors France)	1 823	1 614	+13,0 %
Amérique du Nord	598	569	+ 5,3 %
Japon	330	309	+ 6,9 %
Reste du monde	803	735	+ 9,2 %
Pharmacie	5 020	4 628	+ 8,5 %
Biomédical	159	139	+ 13,9 %
Santé *	5 179	4 767	+ 8,6 %

* Hors Diagnostic et Santé Nutrition animale

4.1.3 Présentation des activités

La fusion entre les groupes Sanofi et Synthélabo, annoncée le 2 Décembre 1998 est intervenue le 18 mai 1999. Le titre du nouveau groupe, Sanofi-Synthélabo, a été admis au premier marché de la Bourse de Paris le 25 mai 1999. L'année 1999 a été consacrée à la préparation et à la mise en place de l'organisation du nouveau groupe. Durant cette période, l'activité s'est développée à un rythme favorable comme en témoigne l'évolution des principaux indicateurs **proforma** de l'ensemble de l'exercice :

- **un chiffre d'affaires consolidé** de 5 350 millions d'euros (35 094 millions de francs) en croissance de 8,1 % à périmètre et change comparables ;
- **un résultat opérationnel** de 971 millions d'euros (6 369 millions de francs) contre 746 millions d'euros en 1998, soit + 30% ;
- un bénéfice net de 625 millions d'euros (4 100 millions de francs) contre 517 millions d'euros en 1998 (+ 21 %) et **un bénéfice net avant plus-values** de 625 millions d'euros au 31 décembre 1999, en progression de 26 % sur l'exercice précédent.

COMPTES CONSOLIDES ET COMPTES CONSOLIDES PROFORMA

Le conseil d'administration du 21 février 2000 a examiné les comptes consolidés du premier exercice d'une durée de six mois du nouveau groupe Sanofi-Synthélabo. Il a également examiné le compte de résultat consolidé proforma de l'exercice 1999, le bilan consolidé proforma au 31 décembre 1998 et les tableaux de flux de trésorerie consolidés proforma des exercices 1998 et 1999.

Les comptes de résultats consolidés proforma ont été établis en réputant la fusion réalisée au début de chacune des périodes présentées, à partir des comptes consolidés des deux anciens groupes et en excluant le secteur beauté dont la décision de cession a été annoncée en même temps que la fusion. Les comptes consolidés des deux anciens groupes ont fait l'objet d'une harmonisation en termes de principes comptables et de classification.

Les principales modifications de périmètre en 1998 et 1999 ont concerné :

- en 1998, les cessions de l'antimigraineux Seglor et les droits de licence de l'agent de contraste omnipaque au Japon ;
- en 1999, au premier semestre la cession de l'activité agrochimique en Hongrie et au deuxième semestre, les cessions de la santé nutrition animale, des diagnostics et de la participation de 46 % d'Entremont. Les comptes de ces trois dernières activités ont été déconsolidés à compter du 1er juillet 1999.

Les principaux facteurs externes d'évolution qui ont marqué l'année 1999 ont été :

- le niveau d'activité économique soutenu aux Etats-Unis et en Europe de l'Ouest ;
- le redressement de la zone Asie du Sud Est (hors Japon), l'importante dévaluation de la monnaie brésilienne et la persistance de la crise en Russie et dans certaines républiques voisines ;
- les nouvelles mesures visant à contenir les dépenses de santé remboursées dans de nombreux pays européens.

1. COMPTES CONSOLIDES PROFORMA

COMPTE DE RESULTAT PROFORMA

Le **chiffre d'affaires consolidé** de l'exercice 1999 a atteint 5 350 millions d'euros contre 5 201 millions d'euros en 1998, une progression de 2,9 %. A données comparables, l'évolution a été de + 8,1 %. L'impact des changements de périmètre de consolidation représente + 5,2 % et l'impact des variations monétaires est neutre, l'effet de la hausse du dollar américain et du yen japonais ayant été compensé par celui de la baisse du réal brésilien et du forint hongrois.

Le chiffre d'affaires consolidé santé (hors diagnostics et santé animale) de 1999, s'est élevé à 5 179 millions d'euros, en croissance de 8,6 % à données comparables, dont 5 020 millions d'euros en pharmacie (+ 8,5 %) et 159 millions d'euros dans le biomédical (+ 13,9 %).

Chiffre d'affaires Pharmacie par zone géographique (à données comparables) :

L'Europe a réalisé des ventes de 3 289 millions d'euros (+ 9,1 %) et l'Amérique du Nord 598 millions d'euros (+ 5,3 %). Dans le reste du monde (1 133 millions d'euros) la progression est de 8,5 %.

Chiffre d'affaires Pharmacie par produit (à données comparables) :

Les trois blockbusters

Les ventes mondiales de l'hypnotique Stilnox/Ambien (ventes réalisées par Sanofi-Synthélabo et Searle) ont atteint 615 millions d'euros contre 524 millions d'euros en 1998 (+16%) avec une bonne performance tant en Europe qu'aux Etats-Unis.

Les ventes mondiales de l'anti-athérombotique Plavix/Iscover (ventes réalisées par Sanofi-Synthélabo et Bristol Myers Squibb) se sont élevées à 635 millions d'euros contre 136 millions d'euros en 1998, année de lancement.

Les ventes mondiales de l'anti-hypertenseur Aprovel/Avapro/Karvea (ventes réalisées par Sanofi-Synthelabo et Bristol Myers Squibb) ont représenté 385 millions d'euros, à comparer à 180 millions d'euros en 1998. Le lancement de Co-Aprovel/Avalide, association d'irbesartan et d'hydrochlorothiazide, est intervenu au troisième trimestre.

Les quinze premiers produits (à données comparables)

Le chiffre d'affaires consolidé des 15 premiers produits du groupe s'est élevé à 2 452 millions d'euros en 1999. Il marque une croissance de 19,9 % sur l'exercice précédent et représente 49 % du chiffre d'affaires Pharmacie contre 44 % en 1998.

La croissance favorable des ventes consolidées des 15 premiers produits, la forte progression des revenus liés aux ventes de Plavix et d'Avapro réalisées par Bristol-Myers Squibb aux Etats-Unis et la cession d'activités à plus faible marge sont à l'origine de l'augmentation de 3,9 points du **taux de marge brute** sur ventes qui s'élève à 72,1 %.

Les **frais commerciaux et généraux** ont atteint 1 892 millions d'euros contre 1 824 millions d'euros en 1998. La progression de 3,7 % est légèrement supérieure à celle des ventes. La réorganisation rapide des réseaux de visite médicale, intervenue durant l'été 1999, a permis de concentrer les efforts commerciaux sur les principaux produits, qui ont réalisé une progression significative, tout en maîtrisant les dépenses. Les événements les plus marquants de l'exercice auront été, dans ce domaine, le renforcement des forces de vente et de la promotion sur Stilnox aux Etats-Unis, le lancement de Plavix dans de nombreux pays d'Europe et celui de Co-Aprovel/Avalide (association d'irbesartan et d'hydrochlorotiazide) dans certains pays d'Europe et aux Etats-Unis.

Les **frais de recherche et développement** se sont élevés à 911 millions d'euros, contre 875 millions d'euros l'année précédente. Ils représentent 17 % du chiffre d'affaires consolidé contre 16,8 % en 1998.

En matière d'enregistrement, les travaux ont notamment porté sur le dépôt de dossier de la rasburicase (urate oxydase) en Europe et aux Etats-Unis pour le traitement des hyperuricémies induites par la chimiothérapie anticancéreuse.

Les efforts ont également porté sur l'extension de l'enregistrement de molécules déjà commercialisées par le groupe :

- à de nouveaux pays : enregistrement d'Eloxatine® en Europe pour le traitement en première ligne des cancers colorectaux métastatiques et dépôt du dossier d'enregistrement aux Etats-Unis dans le cadre de la joint-venture avec Elli Lilly ; enregistrement de Solian® dans plusieurs pays d'Europe (Allemagne, Belgique) pour le traitement de la schizophrénie ;
- à de nouvelles formulations galéniques : enregistrement de la formulation à une prise par jour de Xatral® dans plusieurs pays d'Europe (Danemark, France, Pays-Bas et Suisse) pour le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

En matière de développement clinique, les études menées au cours de l'année ont notamment porté sur les programmes suivants :

- En Cardiovasculaire/Thrombose : études de phase III sur le pentasaccharide dans la prévention des thromboses veineuses ; étude CURE visant à démontrer l'intérêt de Plavix® dans l'angor

instable ; programme PRIME mené chez des patients hypertendus atteints de diabète de type II et visant à fournir des données de morbi-mortalité sur Aprovel®, incluant l'effet sur la fonction rénale et la morbi-mortalité cardiovasculaire ;

- En Système Nerveux Central : études de phase III sur le xaliprodène dans la sclérose latérale amyotrophique ; études de phase III sur la bécloxtone dans la dépression ;
- En Oncologie : études de phase III sur l'abirélix dans le cancer de la prostate ; études sur Eloxatine® dans le traitement adjuvant du cancer colorectal et dans le traitement du cancer de l'ovaire.

La joint-venture Lorex Pharmaceuticals avec Searle est consolidée selon la méthode de la consolidation proportionnelle. La participation de Sanofi-Synthélabo dans la joint-venture est de 49 % tandis que le droit aux résultats est passé de 10 % en 1998 à 18 % en 1999. La ligne **partage de résultat Lorex** du compte de résultats enregistre la part du résultat opérationnel n'appartenant pas à Sanofi-Synthélabo (39 % en 1998 et 31 % en 1999). L'augmentation de la quote-part de Sanofi-Synthélabo dans les droits aux résultats améliore la contribution de l'exploitation de l'Ambien au résultat opérationnel consolidé.

Le résultat opérationnel s'établit ainsi à 971 millions d'euros contre 746 millions d'euros en 1998. Il progresse de 30 % et représente 18 % des ventes en 1999 contre 14 % l'année précédente.

Le résultat financier est négatif de 7 millions d'euros en 1999, comme en 1998.

Les autres éléments non opérationnels comprennent les amortissements des immobilisations incorporelles et les plus ou moins-values de cession d'actifs (avant impôts). Le solde est négatif de 41 millions d'euros en 1999 contre 7 millions d'euros en 1998. En 1998, les cessions avaient dégagé une plus-value de 36 millions d'euros tandis qu'en 1999 ces opérations se soldent par une moins-value d'un million d'euros.

Le taux d'impôts (impôts rapportés au bénéfice avant impôts) ressort à 31,6 % en 1999 contre 30 % en 1998.

Le bénéfice net part du groupe s'établit à 625 millions d'euros, en progression de 21 % sur celui de l'exercice précédent (517 millions d'euros).

Le bénéfice net avant plus et moins-values ressort à 625 millions d'euros au 31 décembre 1999 contre 495 millions d'euros l'exercice précédent. En croissance de 26 %, il représente 11,7 % du chiffre d'affaires consolidé.

Le **bénéfice net consolidé par action** calculé sur le capital dilué s'établit à 0,85 euro/titre en 1999 contre 0,72 euro/titre en 1998 en progression de 18 %.

Du fait de la fusion, la plus-value résultant des cessions des activités diagnostics, santé animale et de la participation de 46 % dans Entremont, intervenues au deuxième semestre 1999, a été comptabilisée directement en capitaux propres.

FLUX DE TRESORERIE CONSOLIDES PROFORMA

Au titre de l'exercice 1999, la marge brute d'autofinancement s'élève à 892 millions d'euros, en croissance de 30 % sur le niveau atteint en 1998 (686 millions d'euros).

Le besoin en fonds de roulement a enregistré une progression de 64 millions d'euros.

Les investissements ont atteint 414 millions d'euros, contre 434 l'exercice précédent.

Les cessions d'actifs s'élèvent à 1 368 millions d'euros en 1999 (contre 99 millions d'euros en 1998). En 1999, elles ont notamment porté sur la beauté, le diagnostic, la santé animale et la participation dans Entremont.

Les dividendes versés aux actionnaires de Sanofi-Synthélabo et aux minoritaires des filiales représentent 185 millions d'euros contre 168 millions d'euros en 1998.

Compte tenu des autres éléments, et notamment de la baisse des dettes financières (59 millions d'euros en 1999), la trésorerie à l'actif du bilan s'améliore de 1 565 millions d'euros sur l'exercice 1999.

BILAN CONSOLIDE PROFORMA

La comptabilisation de la fusion des deux anciens groupes a conduit à dégager un écart entre la valeur des titres et l'actif net comptable réévalué au 30 juin 1999. Cet écart a été imputé sur les capitaux propres consolidés au nouveau groupe.

Le bilan au 31 décembre 1999 met en évidence des capitaux propres consolidés de 3,6 milliards d'euros, après imputation des frais de réorganisation liés à la fusion pour une somme de 362 millions d'euros nette d'impôts.

Les principales évolutions intervenues entre le bilan au 31 décembre 1998 et celui au 31 décembre 1999 concernent :

- ♦ à l'actif, une réduction d'environ 800 millions d'euros des valeurs immobilisées, traduisant notamment l'effet des cessions d'activités non pharmaceutiques ;
- ♦ au passif, outre l'amélioration des capitaux propres d'environ 800 millions d'euros (bénéfice de l'exercice, distribution de dividende et conversion du solde de l'emprunt obligataire convertible), les autres passifs à long terme diminuent de près de 250 millions d'euros, du fait du déclassement en autres passifs circulants de provisions pour restructurations liées à la fusion.

Enfin, la situation financière du groupe se traduit par une **trésorerie nette positive** de 1,9 milliard d'euros au 31 décembre 1999.

2. COMPTES CONSOLIDES

Le bilan d'ouverture du nouveau groupe a été établi au 1er juillet 1999. Les premiers comptes consolidés du groupe Sanofi-Synthélabo sont donc les comptes qui couvrent la période du 1er juillet au 31 décembre 1999.

Au titre de cette période, les comptes consolidés certifiés mettent notamment en évidence un chiffre d'affaires de 2 658 millions d'euros et un bénéfice net de 342 millions d'euros.

4.1.3.1 Médicaments

Sanofi-Synthélabo est spécialisé dans quatre domaines thérapeutiques : Cardiovasculaire/Thrombose, Système Nerveux Central, Médecine Interne et Oncologie. Cette spécialisation lui permet d'avoir des positions significatives dans chacun de ces domaines. Le groupe commercialise également des produits OTC et génériques.

Cardiovasculaire/Thrombose

- Aprovel® et CoAprovel® offrent aux médecins un large éventail d'options thérapeutiques, efficaces chez 90 % des patients, avec une tolérance comparable à celle d'un placebo, même à la posologie la plus élevée.
- Plavix® est le seul médicament indiqué dans la prévention secondaire de l'athérombose (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique, décès d'origine vasculaire) quel que soit le territoire artériel initialement atteint (cœur, cerveau, membres inférieurs).

Aprovel®/Avapro®

irbésartan

En millions d'euros	CA consolidé	CA développé*
1998	116	180
1999	195	385

* Incluant 100 % du chiffre d'affaires réalisé par Bristol-Myers Squibb.

- Aprovel® est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle. Son mécanisme d'action, consistant en un antagonisme spécifique et puissant des récepteurs AT1 de l'angiotensine II, offre tous les avantages du blocage du système rénine-angiotensine.
- Aprovel® permet un contrôle efficace et durable de la pression artérielle avec une seule prise par jour et présente une tolérance comparable à celle d'un placebo. L'efficacité antihypertensive peut être majorée en augmentant la posologie, permettant un contrôle du niveau de pression artérielle adapté aux besoins des patients, tout en maintenant à toutes les doses un profil de tolérance comparable à celui d'un placebo.
- CoAprovel®, association d'irbésartan et d'un diurétique, l'hydrochlorothiazide, possède une efficacité encore supérieure, mais conserve une tolérance semblable à celle d'un placebo.
- Aprovel® et CoAprovel® offrent aux médecins un large éventail d'options thérapeutiques, efficaces chez 90 % des patients, avec une tolérance comparable à celle d'un placebo, même à la posologie la plus élevée.
- Lancé en 1997, Aprovel® est actuellement commercialisé pour le traitement de l'hypertension artérielle dans plus de 40 pays dont les États-Unis, selon des accords avec Bristol-Myers Squibb. (Cf. détails sur les accords, note 5 aux états financiers consolidés). Le dépôt du dossier d'enregistrement au Japon est prévu au 4e trimestre 2000. CoAprovel® a été lancé à partir de décembre 1998 en Europe et en mai 1999 aux États-Unis.
- Des études cliniques sont actuellement conduites chez les patients hypertendus à haut risque présentant un diabète de type II, afin d'évaluer les bénéfices apportés par Aprovel® sur la morbidité et la mortalité. Le programme PRIME (PRogramme for Irbesartan Mortality and morbidity Evaluations), portant sur 2 325 patients hypertendus à haut risque, a pour objectif de montrer

l'efficacité d'Aprovel® dans la réduction de la mortalité et de la morbidité (événements cardiovasculaires et rénaux). Ce programme comprend les études IDNT (Irbesartan Diabetic

Nephropathy Trial) et IRMA II (IRbesartan MicroAlbuminuria type II diabetes trial). Si les résultats de ces études sont positifs, le dossier d'enregistrement d'Aprovel® dans cette indication sera déposé en 2001 en Europe et aux États-Unis. Aprovel® pourrait être le premier antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II commercialisé dans cette indication.

L'hypertension artérielle

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, l'hypertension artérielle est définie par un niveau anormalement élevé - confirmé par des mesures répétées - de la pression artérielle diastolique, c'est-à-dire de la pression du sang lorsque le cœur se relâche. Elle peut être accompagnée par des niveaux anormaux de la pression artérielle systolique, c'est-à-dire de la pression du sang au moment de la contraction du cœur. L'hypertension artérielle a de sérieuses conséquences sur la santé. Elle multiplie par 9 le risque d'accident vasculaire cérébral, par 5 le risque d'insuffisance cardiaque et par 2,5 le risque de maladie coronarienne ou d'artérite des membres inférieurs. Elle peut également être à l'origine de lésions rénales, d'altérations de la vision et de lésions cérébrales. L'hypertension artérielle peut être contrôlée à l'aide de médicaments, mais ne peut pas être guérie. L'hypertension artérielle touche 20 % de la population adulte en Amérique du Nord et en Europe.

Kerlone®

bétaxolol

En millions d'euros	CA consolidé
1998	59
1999	74

- Bêta-bloquant cardiosélectif avec un excellent profil de tolérance, Kerlone® permet de normaliser la pression artérielle tout au long du nyctémère avec une prise par jour.
- Kerlone® est commercialisé dans de nombreux pays européens, aux États-Unis par la joint-venture avec Searle et au Japon par la joint-venture avec Mitsubishi.

Tildiem®

Diltiazem

En millions d'euros	CA consolidé
1998	161
1999	159

- Parmi les inhibiteurs calciques, le diltiazem est considéré comme le traitement de référence de l'angor : il augmente les apports en oxygène par vasodilatation coronarienne et réduit les besoins du myocarde par diminution de la fréquence cardiaque et abaissement des résistances artérielles périphériques. Tildiem® dispose ainsi à la fois d'une bonne efficacité anti-angineuse et d'une bonne tolérance.
- Les formulations Tildiem® LP 200/300 mg à une prise par jour permettent d'assurer une protection contre l'ischémie pendant 24 heures et d'améliorer l'observance et la tolérance du traitement. Une méta-analyse a montré que ces formulations permettaient un contrôle "intelligent" de la fréquence cardiaque : plus cette fréquence est initialement élevée, plus elle est ralentie par Tildiem®.
- Une étude de corrélation in vivo/in vitro publiée en 1999 a montré que le profil de libération de Tildiem® LP 200/300 mg à une prise par jour est unique et n'est comparable à celui d'aucune autre formulation de diltiazem actuellement disponible.
- Tildiem® LP 200/300 mg à une prise par jour est commercialisé dans la plupart des pays européens.

L'angor

L'angor est la manifestation clinique d'un déséquilibre entre besoins et apports en oxygène au niveau du myocarde. La diminution des apports en oxygène est la conséquence de rétrécissements coronariens ayant pour origine un athérome et/ou un spasme des artères coronaires. Se manifestant par des douleurs thoraciques angoissantes, en particulier pendant l'effort, l'angor est une maladie invalidante qui affecte le pronostic vital. Le traitement médical habituel comprend la prescription d'un ou plusieurs médicaments faisant partie des trois classes suivantes : dérivés nitrés, bêta-bloquants et inhibiteurs calciques. L'utilisation concomitante de salicylés, dont les propriétés cardioprotectrices sont reconnues, est également un élément essentiel de la prise en charge de la maladie coronarienne. Sanofi-Synthélabo commercialise des médicaments dans chacune de ces classes thérapeutiques.

Cordarone®

amiodarone

En millions d'euros	CA consolidé
1998	130
1999	135

- Cordarone® prévient et traite efficacement les arythmies ventriculaires et supra-ventriculaires, quels que soient la maladie cardiaque sous-jacente et l'état de la fonction ventriculaire gauche.
- Deux nouvelles études majeures ont été présentées ou publiées en 1999 :
 - l'étude CTAF (Canadian Trial of Atrial Fibrillation) qui a montré qu'un traitement par Cordarone® rétablit et maintient un rythme sinusal chez des patients souffrant de fibrillation auriculaire, plus efficacement que d'autres traitements habituels ;
 - l'étude ARREST (Amiodarone in out-of-hospital Resuscitation of REfractory Sustained ventricular Tachyarrhythmias) qui a montré que l'injection intraveineuse de Cordarone® augmente les espoirs de réanimation après un arrêt cardiaque résistant au choc électrique, une propriété qui n'avait jamais été démontrée auparavant pour un anti-arythmique.
- Cordarone® est disponible dans plus de 130 pays, dont les États-Unis où il est licencié à American Home Products, et le Japon où il est commercialisé par la joint-venture avec Taisho.

L'arythmie cardiaque

Les arythmies cardiaques ont habituellement une cause chronique et ont donc tendance à récidiver. Elles prennent naissance dans les oreillettes (tachycardies supraventriculaires) ou dans les ventricules (tachycardies ventriculaires). Les patients atteints de ces troubles du rythme cardiaque peuvent présenter différents symptômes tels que des palpitations (irrégularité de la fréquence cardiaque ou modification de la contractilité du cœur), des syncopes, des malaises ou une insuffisance cardiaque. Les formes les plus graves peuvent provoquer une mort subite secondaire à une insuffisance cardiaque sévère ou à une fibrillation ventriculaire.

Corotrope®

Milrinone

En millions d'euros	CA consolidé
1998	116
1999	143

- Corotrope® associe des propriétés inotropes positives et une action vasodilatatrice directe.

- Il constitue un traitement des formes évoluées d'insuffisance cardiaque, permettant une amélioration des symptômes.

- C'est aussi un traitement de certaines formes moins évoluées mais brutalement décompensées par un écart de régime ou une maladie intercurrente.
- Corotrope® est disponible dans plusieurs pays européens, aux États-Unis et au Japon, où il est commercialisé par la joint-venture avec Yamanouchi.

L'insuffisance cardiaque

Liée à une défaillance de la fonction "pompe" du ventricule gauche, l'insuffisance cardiaque évolue en plusieurs classes ou stades de la maladie. Les formes les plus sévères peuvent rendre les gestes les plus quotidiens presque impossibles et s'accompagnent d'essoufflement, d'œdèmes et d'épanchements divers.

Plavix®

Clopidogrel

En millions d'euros	CA consolidé	CA développé*
1998	28	136
1999	199	635

** Incluant 100 % du chiffre d'affaires réalisé par Bristol-Myers Squibb.*

- Plavix®, antagoniste des récepteurs plaquettaires à l'adénosine diphosphate, constitue le premier traitement destiné à la prévention des événements liés à l'athérombose 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'athérombose (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique, décès d'origine vasculaire) quel que soit le territoire artériel initialement atteint (cœur, cerveau, membres inférieurs). L'étude CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events), 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®. Cette étude a démontré l'efficacité supérieure de Plavix® par rapport à l'aspirine, le traitement de référence lors de la mise en place de l'essai, avec une tolérance au moins aussi bonne.
- Lancé en 1998, Plavix® est commercialisé dans plus de 40 pays dont les États-Unis, selon des accords avec Bristol-Myers Squibb (Cf. détails sur les accords, note 5 aux états financiers consolidés). Le dépôt du dossier d'enregistrement au Japon est prévu en 2003.
- Afin d'élargir l'utilisation de Plavix®, d'autres essais cliniques majeurs ont été conduits ou sont en cours, s'appuyant notamment sur des données scientifiques ayant clairement démontré l'existence d'un important effet synergique entre les antagonistes des récepteurs plaquettaires à l'adénosine diphosphate et l'aspirine.
- Ainsi, les résultats de l'étude CLASSICS (CLopidogrel ASpirin Stent International Cooperative Study), portant sur 1 020 patients, ont montré que l'association de Plavix® et de l'aspirine possédait une efficacité comparable et une tolérance supérieure à l'association de Ticlid® et de l'aspirine dans la prévention des thromboses associées à la pose de stents coronariens. L'étude CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events), portant sur 12 000 patients en cours d'inclusion, vise à évaluer l'association de Plavix® et de l'aspirine versus l'aspirine seule dans les syndromes coronariens aigus.

L'athérombose

L'athérombose correspond à la formation d'un thrombus dans un vaisseau atteint par l'athérosclérose, un processus commun à de nombreuses maladies cardiovasculaires. En effet, une plaque d'athérome peut devenir instable et se rompre, exposant des composants tels que le collagène à la circulation sanguine, ce qui entraîne l'adhésion des plaquettes au niveau de la lésion et initie la formation d'un thrombus. Le thrombus peut s'étendre et obstruer le vaisseau, conduisant à une ischémie aiguë et à une lésion tissulaire. La conséquence finale peut être un événement cardiovasculaire fatal ou non, tel qu'un accident vasculaire cérébral, un infarctus du myocarde ou une artérite des membres inférieurs. Tous ces symptômes sont les manifestations ischémiques d'un même processus, l'athérombose. Les événements athérombotiques représentent la cause majeure de handicap et de mort prématurée dans les pays développés. Ainsi, chaque année en Europe et aux États-Unis, 2,1 millions de personnes souffrent d'un infarctus du myocarde et 1,75 million d'un accident vasculaire cérébral ischémique. De plus, une artérite des membres inférieurs est diagnostiquée chez 6,3 millions de personnes.

Ticlid®

Ticlopidine

En millions d'euros	CA consolidé
1998	283
1999	257

- Ticlid® est indiqué dans la prévention des accidents ischémiques coronariens ou cérébrovasculaires chez les patients à risque (premier accident ischémique cérébral ou accident ischémique transitoire, artérite des membres inférieurs symptomatique).
- En association avec l'aspirine, Ticlid® est le traitement prophylactique standard du risque de resténose (réobstruction de l'artère dilatée) chez les patients ayant bénéficié d'une angioplastie coronarienne avec pose de stent.
- Ticlid® est commercialisé dans plus de 100 pays, dont les États-Unis où il est licencié à Roche, et le Japon où il est licencié à Daiichi.

Fraxiparine®

nadroparine calcique

En millions d'euros	CA consolidé
1998	217
1999	232

- Fraxiparine® est une héparine injectable de bas poids moléculaire utilisée en prévention et en traitement de la thrombose pour son action anticoagulante.
- Fraxodi® permettant un schéma d'une injection par jour dans le traitement curatif, la forme seringue de sécurité ainsi que les premiers lancements dans la nouvelle indication du traitement aigu de l'angor instable ont contribué à une croissance soutenue des ventes.
- Fraxiparine® est commercialisé dans plus de 100 pays, hors États-Unis et Japon.

La thrombose

La thrombose est due à un trouble de la coagulation sanguine. Un caillot se forme et obstrue la circulation qui irrigue le cœur, le cerveau ou les poumons du patient. Les conséquences peuvent être fatales. En effet, la thrombose est la cause de mortalité la plus fréquente dans le monde. Aux États-Unis, chaque année, plus de 2 millions de personnes meurent de thrombose veineuse ou artérielle. La thrombose veineuse profonde ou phlébite des membres inférieurs et sa complication,

l'embolie pulmonaire, sont responsables de 300 000 à 400 000 hospitalisations chaque année aux États-Unis. L'embolie pulmonaire est la complication la plus grave de la thrombose veineuse. Sa

fréquence augmente avec l'âge. Elle est souvent silencieuse et responsable de morts subites ou inexpliquées. Les séries autopsiques révèlent que près de 10 % des décès sont liés à une embolie pulmonaire. Cette affection, appelée maladie thrombo-embolique veineuse, fréquente et grave, peut être prévenue et traitée en utilisant des traitements appropriés : les antithrombotiques anticoagulants.

Système Nerveux Central

- Stilnox® induit rapidement un sommeil proche du sommeil naturel, dont il respecte les phases, et son effet est maintenu pendant 6 à 7 heures.
- Solian® est efficace sur l'ensemble des symptômes de la schizophrénie, positifs et négatifs, quelle que soit la phase de la maladie, aiguë ou chronique.

Stilnox®/Ambien®

zolpidem

En millions d'euros	CA consolidé	CA développé*
1998	342	524
1999	395	615

** Incluant 100 % du chiffre d'affaires réalisé avec Searle au sein de la Joint Venture Lorex.*

- Stilnox® est un hypnotique non benzodiazépinique doté d'un mécanisme d'action original lui conférant une activité hypnotique sélective d'une durée d'action optimale.
- Ainsi, Stilnox® induit rapidement un sommeil proche du sommeil naturel, dont il respecte les phases, et son effet est maintenu pendant 6 à 7 heures. Il apporte donc une réponse à chacun des symptômes caractérisant l'insomnie.
- De plus, aux doses recommandées, Stilnox® est pratiquement dénué d'effets résiduels comme les altérations diurnes de la mémoire et de l'attention.
- Enfin, chez la quasi-totalité des patients, l'arrêt du traitement est obtenu sans difficultés, minimisant ainsi le risque de développement d'une dépendance.
- Un vaste programme d'études cliniques, visant à évaluer l'intérêt d'une nouvelle modalité de prise en charge de l'insomnie, basée sur une administration discontinue, "à la demande", des patients est conduit simultanément en Europe et aux États-Unis. Les premiers résultats, portant sur 500 patients souffrant d'insomnie chronique - d'une durée supérieure à un mois - démontrent pour la première fois qu'il est possible de ne pas recourir systématiquement à une prise quotidienne d'hypnotique et que cette alternative représente une stratégie thérapeutique à la fois efficace et bien tolérée avec Stilnox®. Cette meilleure gestion des besoins des patients s'accompagne d'une réduction significative de leur consommation d'hypnotiques.
- Stilnox® est disponible dans plus de 60 pays, dont les États-Unis où il est commercialisé par la joint-venture avec Searle (Cf. accords avec Searle, note 5 aux états financiers consolidés). Au Japon, le dossier d'enregistrement de Stilnox® a été déposé en août.
- Avec 5 milliards de nuits prescrites, Stilnox® bénéficie d'un recul d'utilisation particulièrement important dans le domaine de l'insomnie.

L'insomnie

L'insomnie est une pathologie fréquente et récurrente - rapportée par 20 à 30 % de la population adulte - dont les conséquences potentielles sur la santé sont de mieux en mieux connues. L'insomnie s'exprime essentiellement au travers de trois symptômes : les difficultés d'endormissement, les troubles de maintien du sommeil et les réveils précoces. La plupart des patients présentent au moins

deux de ces symptômes. L'insomnie est également caractérisée par un certain nombre de conséquences diurnes comme des modifications de l'humeur, des difficultés de concentration ou de

la fatigue, qui retentissent sur la qualité de vie du patient. La recherche des causes de l'insomnie doit constituer la première étape de la prise en charge des patients. Ensuite, il importe de développer un usage plus rationnel des hypnotiques, en insistant sur la nécessité d'administrer l'hypnotique pendant de courtes durées ou de façon discontinue, afin d'éviter les traitements inutilement prolongés et de prévenir ainsi la survenue d'une éventuelle dépendance.

Dépakine®

valproate de sodium

En millions d'euros	CA consolidé
1998	170
1999	184

- Dépakine® est utilisé avec succès depuis plus de 30 ans dans le traitement de l'épilepsie. L'efficacité de Dépakine®, qui peut être utilisé indépendamment du type d'épilepsie, reste inégalée à ce jour. Il n'induit pas d'aggravation paradoxale des crises comme cela peut parfois être constaté avec les autres anti-épileptiques.
- Grâce à l'expérience accumulée depuis 30 ans, Dépakine® est considéré aujourd'hui comme un médicament de référence et offre un rapport bénéfice/risque très favorable.
- La forme Chrono autorise une prise quotidienne unique, améliorant ainsi l'observance du traitement et assurant en conséquence une meilleure prise en charge globale du patient. De nouvelles formulations galéniques permettant une plus grande facilité d'utilisation chez l'enfant et chez la personne âgée sont en développement.
- Dépakine® est commercialisé dans plus de 100 pays, dont les États-Unis où il est licencié à Abbott.

L'épilepsie

L'épilepsie est une affection chronique, d'étiologies diverses, touchant environ 1 % de la population mondiale. Elle est caractérisée par la répétition de crises résultant d'une décharge excessive des neurones cérébraux. La courbe de distribution suivant l'âge montre deux extrêmes : les enfants de moins de 10 ans et les sujets de plus de 60 ans. Les caractéristiques et le retentissement des crises, leur origine, l'existence ou non de symptômes associés et la qualité de réponse aux traitements confèrent à cette maladie un caractère hétérogène. Les progrès récents en électrophysiologie cérébrale, notamment avec les nouvelles techniques d'imagerie fonctionnelle, ont permis de mieux comprendre la maladie.

Dogmatil®

Sulpiride

En millions d'euros	CA consolidé
1998	111
1999	120

- Dans certains pays, Dogmatil® 50 mg est utilisé dans le traitement symptomatique des troubles névrotiques et/ou psychosomatiques. Son mécanisme d'action spécifique sur les récepteurs dopaminergiques limbiques centraux lui permet d'améliorer rapidement l'état psychique du patient. Le sulpiride reste le traitement de référence pour la prise en charge de ces patients particulièrement difficiles à traiter.
- À doses plus élevées, Dogmatil® 200/400 mg est également proposé pour le traitement des états psychotiques, en particulier chez le sujet âgé chez lequel son profil de tolérance, tant au plan cardiovasculaire que neurologique, est valorisé.

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

Les troubles névrotiques et les troubles psychosomatiques

Les troubles psychosomatiques sont constitués de plaintes somatiques variées, pour lesquelles la recherche d'une cause organique s'avère habituellement négative, associées à une souffrance psychique. Les patients atteints de ces troubles représentent 20 à 40 % des consultations des médecins généralistes. La prise en charge de ces patients est difficile, avec un risque fréquent d'automédication et de prescription élevée d'examen complémentaires.

Solian®

amisulpride

En millions d'euros	CA consolidé
1998	46
1999	75

- Solian® est un antipsychotique atypique de profil original ayant pour indication principale la schizophrénie.
- Il possède un profil pharmacologique spécifique en agissant sélectivement sur les récepteurs dopaminergiques D3/D2 avec une double potentialité pré- et postsynaptique. De plus, il présente une action préférentielle sur le système limbique, ce qui lui confère un excellent profil de tolérance neurologique.
- Solian® est efficace sur l'ensemble des symptômes de la schizophrénie, positifs et négatifs, quelle que soit la phase de la maladie, aiguë ou chronique. Ainsi, sur les symptômes positifs à la dose de 400 à 800 mg par jour, sur les symptômes dépressifs associés aux mêmes doses et sur les symptômes négatifs prédominants à la dose optimale de 100 mg par jour, l'efficacité de Solian® s'accompagne d'une très bonne tolérance.
- Solian® est commercialisé dans plusieurs pays d'Europe et fait l'objet d'un programme de développement clinique aux États-Unis.
- Le S-amisulpride, énantiomère actif de Solian®, est en études cliniques de phase I.

La schizophrénie

La schizophrénie, trouble particulièrement sévère et invalidant, touche environ 1 % de la population générale. Elle débute habituellement chez l'adolescent ou l'adulte jeune. Dans la majorité des cas, cette maladie suit un cours chronique, nécessitant des traitements de longue durée et, souvent, le recours à l'hospitalisation s'avère nécessaire. On distingue essentiellement deux types de symptômes, qui peuvent coexister ou apparaître aux différentes phases évolutives de la maladie - aiguë et chronique :

- *les symptômes positifs, où prédominent le délire et les hallucinations, le plus souvent rencontrés lors des phases aiguës de la maladie ;*
- *les symptômes négatifs, à type de repli sur soi et d'incapacité à agir, pouvant se manifester soit très précocement, soit dans la phase chronique de la maladie ; ils conduisent à la désocialisation progressive du patient.*

Médecine Interne

- L'urosélectivité de Xatral®, démontrée en clinique, lui confère l'avantage de pouvoir être administré d'emblée à la dose efficace, sans titration de dose, avec une bonne tolérance, en particulier cardiovasculaire.

Xatral®

Alfuzosine

En millions d'euros	CA consolidé
1998	101
1999	107

- Xatral® est le premier alpha1-bloquant urosélectif mis sur le marché pour le traitement symptomatique de l'hypertrophie bénigne de la prostate.
- L'urosélectivité de Xatral®, démontrée en clinique, lui confère l'avantage de pouvoir être administré d'emblée à la dose efficace, sans titration de dose, avec une bonne tolérance, en particulier cardiovasculaire, confirmée par la large expérience clinique accumulée depuis sa commercialisation.
- Le suivi à long terme des patients a montré que l'amélioration des troubles mictionnels apportée par Xatral® a un retentissement favorable et durable sur la qualité de vie, avec respect de la sexualité.
- En dehors de cette action symptomatique, les résultats préliminaires d'une étude portant sur une large cohorte de patients traités à long terme par Xatral® ont montré une faible incidence des complications telles que la rétention aiguë d'urine et une diminution du recours à la chirurgie. Ces résultats positifs peuvent être expliqués par l'action favorable de Xatral® sur la pression intravésicale, témoin de l'obstruction, et sur le volume résiduel postmictionnel.
- Xatral® est commercialisé dans toute l'Europe.
- La formulation à une prise par jour de Xatral® a été enregistrée fin 1999 dans plusieurs pays d'Europe et lancée début 2000 au Danemark et aux Pays-Bas. Le dossier d'enregistrement de cette formulation devrait être déposé au 4e trimestre 2000 aux États-Unis.

L'hypertrophie bénigne de la prostate

L'hypertrophie bénigne de la prostate est une affection très fréquente, responsable à des degrés divers de symptômes urinaires chez presque la moitié des hommes âgés de plus de 60 ans. Ces symptômes urinaires, variables dans le temps et non corrélés avec le volume de la prostate, peuvent affecter considérablement la qualité de vie des patients qui en souffrent. Bien que l'hypertrophie bénigne de la prostate soit une affection bénigne dans la majorité des cas, elle peut néanmoins faire l'objet de complications graves pouvant nécessiter un geste chirurgical, telles que la rétention d'urine ou les infections urinaires à répétition. La survenue de ces complications, bien qu'imprévisible, est directement liée à la sévérité des symptômes, à la diminution du flux urinaire, au volume résiduel postmictionnel, au volume de la prostate et à l'âge du patient. Les objectifs du traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate consistent en une diminution rapide de la symptomatologie, une restauration de la qualité de vie du patient, ainsi qu'une prise en charge à long terme des effets de la maladie.

Oncologie

- L'addition d'Eloxatine® au 5-fluorouracile permet de doubler le taux de rémission, d'améliorer d'au moins 3 mois la survie, sans progression de la maladie et d'allonger la survie globale avec une durée médiane d'au moins 16 mois sans détérioration de la qualité de vie.

Eloxatine® Oxaliplatine

En millions d'euros	CA consolidé
1998	42
1999	78

- Eloxatine® est un anticancéreux innovant, dérivé du platine, indiqué dans le traitement en première ligne du cancer colorectal métastatique en association avec le 5-fluorouracile et l'acide folinique.
- Eloxatine® possède le même mécanisme d'action que les autres dérivés du platine mais s'en distingue au niveau de son activité et de sa tolérance. Eloxatine® est le seul dérivé du platine actif dans le traitement du cancer colorectal. Son addition au 5-fluorouracile permet de doubler le taux de rémission, d'améliorer d'au moins 3 mois la survie sans progression de la maladie et d'allonger la survie globale, avec une durée médiane d'au moins 16 mois sans détérioration de la qualité de vie.
- Sanofi-Synthélabo a acquis la licence d'Eloxatine® auprès de Debiopharm pour l'Europe en 1994 et pour le reste du monde à l'exclusion du Japon, de l'Inde, de l'Argentine, du Paraguay et de l'Uruguay en 1996. Eloxatine® est commercialisé depuis 1996 en France. Son enregistrement en Europe a été obtenu en juillet et le médicament a été lancé dans plusieurs pays d'Europe au cours du 2e semestre. Suite au dépôt du dossier d'enregistrement aux États-Unis en juillet, le comité consultatif de la Food and Drug Administration pour les médicaments anticancéreux (ODAC) n'a pas recommandé l'approbation d'Eloxatine® comme traitement de première ligne au cours de sa réunion du 16 mars 2000 ; Sanofi-Synthélabo et Eli Lilly vont poursuivre leur effort auprès de la Food and Drug Administration pour tenter d'obtenir l'enregistrement d'Eloxatine® aux États-Unis.
- Des études sont menées pour démontrer l'efficacité d'Eloxatine® dans le traitement adjuvant du cancer colorectal ainsi que dans le traitement d'autres tumeurs solides, notamment le cancer de l'ovaire.

Le cancer colorectal

Le cancer colorectal est une cause majeure de morbidité et de mortalité. Avec un million de nouveaux cas diagnostiqués chaque année dans le monde, le cancer colorectal représente l'une des formes de cancer les plus fréquentes, touchant les deux sexes, avec une incidence proche de celle du cancer du poumon non à petites cellules chez l'homme et proche de celle du cancer du sein chez la femme. La survie à cinq ans, tous stades confondus, est seulement de 40 % et plus de 500 000 patients meurent d'un cancer colorectal chaque année. La chirurgie constitue le traitement principal du cancer colorectal et permet à elle seule de traiter environ 50 % des patients. Néanmoins, des métastases locales ou périphériques peuvent se développer après la résection de la tumeur. De plus, une proportion significative des patients présente une tumeur très développée localement ou des métastases au moment du diagnostic. Pour ces patients, la chimiothérapie constitue la seule option thérapeutique. Pendant plus de 30 ans, le 5-fluorouracile était la seule option chimiothérapeutique, avec un faible potentiel de résorption de la tumeur.

OTC

- À côté de son portefeuille de médicaments éthiques, Sanofi-Synthélabo commercialise des produits OTC dans certains pays. Ainsi, le groupe dispose d'une organisation OTC en Allemagne, en Belgique, en Espagne, en France, en Hongrie, en Italie et au Portugal.
- Les produits OTC du groupe occupent des positions significatives dans les domaines de l'antalgie, de la gastro-entérologie, des voies respiratoires, de la dermopharmacie et de la santé bucco-dentaire.

Gamme antalgie

Aspégic®

- Aspégic® (acétylsalicylate de lysine) 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 et une bonne tolérance gastrique.
- Aspégic® est commercialisé en Belgique, en France, en Grèce, en Italie, au Portugal et en Suisse.

Décontractyl®

- Décontractyl®, comprimés et pommade, soulage la douleur musculaire secondaire à une contracture, qu'elle soit d'origine sportive ou accidentelle.

Hémoclar®

- Hémoclar®, crème possédant des propriétés anti-inflammatoires et fibrinolytiques, est indiqué dans les lésions traumatiques et inflammatoires.
- En France, Hémoclar® complète la gamme antalgique topique.

Gamme gastro-entérologie

Enterogermina®

- Enterogermina®, suspension orale de spores bactériennes présentée en monodoses, restaure l'équilibre de la flore intestinale en cas de désordre intestinal. Enterogermina® peut être utilisé comme traitement préventif ou curatif.
- En Italie, Enterogermina® est leader de son marché ; il a obtenu le statut de produit OTC en 1999.

Magnesia San Pellegrino®

- Magnesia San Pellegrino® est une spécialité à base d'hydroxyde de magnésium utilisée pour son pouvoir anti-acide dans les maux d'estomac et les digestions difficiles. À forte dose, ses propriétés osmotiques font également de Magnesia San Pellegrino® un traitement symptomatique de la constipation.
- En Italie, Magnesia San Pellegrino® est un des leaders de son marché.

Sorbitol Delalande®

- Sorbitol Delalande® facilite la digestion par son action cholagogue. C'est également un laxatif doux, non irritant pour la paroi intestinale, grâce à son action osmotique.
- Sorbitol Delalande® est un des premiers médicaments du marché des troubles digestifs en France.

Gamme voies respiratoires

Rhinathiol®

- Rhinathiol® toux grasses (carbocistéine) fluidifie les sécrétions bronchiques pathologiques, facilitant ainsi leur élimination. De plus, son action mucorégulatrice permet une restructuration du

mucus. Il est utilisé dans le traitement des épisodes aigus ou chroniques des bronchites et dans certaines pathologies ORL. Il est commercialisé en Belgique, en France, en Grèce, en Italie, aux Pays-Bas, au Portugal et en Suisse et occupe une place de leader sur le marché des expectorants.

- Rhinathiol® toux sèches (dextrométhorphan), gel oral dont la formule en dispenser est brevetée, est commercialisé en Belgique, en France et au Portugal. Une formule enfant est disponible en France.
- La gamme Rhinathiol® commercialisée en Belgique inclut également des pastilles et un médicament agissant sur le rhume et les rhinites, Rhinathiol® antirhinitis.

Gamme dermopharmacie

Mitosyl®

- La pommade Mitosyl®, à la fois cicatrisante et antiseptique, est utilisée dans le traitement des irritations cutanées et des érythèmes superficiels, en particulier chez le nourrisson et le jeune enfant.
- Leader de son marché en France, Mitosyl® est commercialisé dans plusieurs pays européens, notamment en Allemagne, en Belgique, en Espagne et au Portugal.

Stimulogic®

- Stimulogic® apporte une réponse innovante pour lutter contre les signes visibles du vieillissement cutané. La Bio-Kine 6, issue de la recherche du groupe, stimule la production naturelle du facteur de restructuration de la peau, l'interleukine 6, impliqué dans le processus de renouvellement cellulaire et dans la fermeté cutanée.
- Stimulogic® est commercialisé en Europe et son internationalisation se poursuit.

Foille®

- Foille® et Foille® Sole sont indiqués dans le traitement des brûlures superficielles domestiques et solaires. Foille® Insetti, indiqué dans l'inflammation provoquée par les piqûres d'insectes, complète la gamme.
- En Italie, Foille® est leader du marché des érythèmes cutanés.

Lipofactor®

- Après Lipofactor® fluide minceur, une nouvelle référence, Lipofactor® spray patch invisible, spécialement étudié pour lutter contre les capitons résistants, enrichit la gamme. Ce patch contient une très forte concentration de bio-actifs a/Y et agit en les diffusant de manière constante et continue tout au long de la journée.
- Lipofactor® est une marque leader sur le marché des amincissants en Allemagne, en Belgique, en France et en Italie, et est commercialisé dans de nombreux autres pays.

Gamme santé bucco-dentaire

Fluocaril®/Fluokids®/Parogencyl®

- Fluocaril® pour la protection des dents prévient la carie dentaire. Grâce à sa haute teneur en fluor, Fluocaril® agit en renforçant l'émail des dents et en luttant contre la plaque bactérienne. Il est leader en pharmacie en Belgique, en Espagne, en France et au Portugal.
- La gamme propose aussi Fluocaril® protection des gencives et Fluocaril® blancheur durable qui préserve à la fois la blancheur des dents et leur émail.
- Une nouvelle référence, Fluocaril® dents sensibles, a été lancée en Europe.
- Fluokids® 2/6 ans et 6/10 ans a été spécialement conçu pour amener les enfants à une bonne hygiène bucco-dentaire.

- Parogencyl® pour la protection des gencives est commercialisé dans la plupart des pays européens et est disponible sous deux formules : Parogencyl® gencives fragilisées, qui favorise la réduction des saignements gingivaux et Parogencyl® anti-âge, qui renforce les défenses de la gencive face au vieillissement.

4.1.3.2 International

Une dimension mondiale

Sanofi-Synthélabo est présent dans plus de 100 pays. En Europe, le groupe dispose de filiales dans tous les pays. Aux États-Unis, il est présent à travers sa filiale, une alliance, une joint-venture et des accords de licence. Au Japon, ses produits sont commercialisés par l'intermédiaire de joint-ventures et d'accords de licence.

Europe

En millions d'euros	CA Pharmacie consolidé
1998	3 016
1999	3 289

Le chiffre d'affaires Pharmacie consolidé s'est élevé à 3 289 millions d'euros en 1999, en progression de 9 % à données comparables. Cette bonne performance, malgré les mesures de restriction des dépenses de santé prises par différents gouvernements, est notamment due au lancement réussi de Plavix®, de CoAprovel®, d'Eloxatine® et de Solian® dans plusieurs pays ainsi qu'à la progression de Fraxiparine®, de Stilnox®, de Dépakine® et de Xatral®.

France

- En matière d'environnement, la Commission de la Transparence a réévalué le service médical rendu des deux tiers des médicaments commercialisés en France, sur la base de la gravité potentielle de la pathologie traitée et du rapport bénéfice/risque de chaque médicament. Par ailleurs, le pharmacien d'officine a été autorisé à substituer un produit princeps par un générique à condition que celui-ci figure dans le Répertoire des Génériques et que ni le prescripteur ni le patient ne s'y opposent. Enfin, de nouvelles conventions ont été signées entre la plupart des laboratoires pharmaceutiques - dont Sanofi-Synthélabo - et le Comité Économique du Médicament.
- Aprovel® a enregistré une très forte croissance, notamment grâce au lancement de CoAprovel® en septembre. Le chiffre d'affaires de la gamme Tildiem® a régressé, en dépit de la bonne évolution des formulations à une prise par jour. Un nouveau dosage de Trinipatch® - Trinipatch® 15 mg - est disponible depuis septembre, constituant un excellent complément de gamme pour Tildiem® dans l'angor. Le chiffre d'affaires de Cordarone® a reculé.
- Plavix® a été lancé avec succès en février alors que le chiffre d'affaires de Ticlid® a enregistré un retrait sensible ; l'ensemble a néanmoins très fortement progressé. Afin de compléter la gamme athéro-thrombose, un nouveau dosage de Kardégic® - Kardégic® 75 mg - a été mis sur le marché en mars. Le chiffre d'affaires de Fraxiparine® a régressé ; malgré une très bonne pénétration de Fraxodi® - forme à une prise par jour de Fraxiparine® - sur le segment curatif, la gamme a été pénalisée par un fort recul sur le segment préventif.
- Stilnox® a poursuivi sa croissance. Dépakine® a faiblement progressé. Solian® a enregistré une très forte croissance, notamment grâce à la revalorisation de prix intervenue au cours du 1er

trimestre ; un nouveau dosage - Solian® 400 mg - a été introduit en octobre. Une nouvelle formulation de Tiapridal® - Tiapridal® gouttes -, facilitant la prise en charge des patients âgés, a été lancée en juillet.

- Après un début d'année difficile, le chiffre d'affaires de Xatral® s'est redressé. Mizollen® a été mis sur le marché en mars. Un nouveau dosage d'Inipomp® - Inipomp® 20 mg - est disponible depuis septembre ; avec ses deux dosages à 20 mg et à 40 mg, Inipomp® est aujourd'hui le seul traitement qui permette une prise en charge de toutes les œsophagites, quel qu'en soit le grade de sévérité.
- Eloxatine® a enregistré une très forte croissance.

- Dans un marché difficile, le chiffre d'affaires des produits OTC a reculé. Par contre, celui des médicaments génériques, qui ont bénéficié d'un environnement favorable, a très fortement progressé.

CA Pharmacie consolidé 1999 : 1 466 M euros

Évolution à données comparables : + 5 %

Part de marché : 7,9 %

Rang : n° 2

Allemagne

- L'activité a enregistré une croissance très supérieure à celle du marché notamment grâce à la confirmation du succès de Plavix® et d'Aprovel®, au lancement réussi de Solian® en février et d'Eloxatine® en septembre et aux très bonnes performances de produits plus anciens comme Fraxiparine®. La progression de Cordarone®, de Stilnox®, de Xatral® et de Mizollen® s'est poursuivie mais le chiffre d'affaires de Ticlid® a enregistré un net recul.
- Le chiffre d'affaires des produits OTC a régressé. Par contre, celui des médicaments génériques a augmenté.

CA Pharmacie consolidé 1999 : 509 M euros

Évolution à données comparables : + 18 %

Part de marché : 2,7 %

Rang : n° 10

Italie

- Le chiffre d'affaires d'Aprovel® a très fortement augmenté, notamment grâce au lancement de CoAprovel® en mai et à la levée des restrictions sur la prescription des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II en septembre. Ticlid®, dont le prix a bénéficié d'une mesure d'alignement partiel sur les prix européens en juillet, a enregistré une très bonne performance. Le remboursement de Fraxiparine® a été obtenu en mai mais celui de Plavix® est en attente. Le chiffre d'affaires de Solian®, de Tildiem® et de Stilnox® a bien progressé.
- Le chiffre d'affaires des produits OTC a légèrement régressé.

CA Pharmacie consolidé 1999 : 338 M euros

Évolution à données comparables : + 11 %

Part de marché : 3,3 %

Rang : n° 9

Royaume-Uni

- Les autorités ont mis en place un Pharmaceutical Price Regulation Scheme qui a conduit à une baisse de prix de 4,5 % en moyenne pour l'industrie pharmaceutique en octobre.
- Le succès de Plavix®, d'Aprovel® et de Solian® s'est confirmé. Le chiffre d'affaires de Dépakine® s'est maintenu mais celui de Tildiem® a enregistré un léger recul. Eloxatine® a été lancé en septembre.
- Le chiffre d'affaires des médicaments génériques a fortement progressé.

CA Pharmacie consolidé 1999 : 238 M euros

Évolution à données comparables : + 8 %

Part de marché : 2,2 %

Rang : n° 12

Espagne

- Les autorités ont imposé une baisse de prix de 6 % en moyenne pour l'industrie pharmaceutique en septembre.
- L'activité a enregistré une forte croissance, notamment grâce au lancement réussi de Plavix® en mars, à la confirmation du succès d'Aprovel® lancé l'année précédente et à la bonne performance de Fraxiparine®.
- En janvier 2000, CoAprovel® a été mis sur le marché.
- Le chiffre d'affaires des produits OTC a légèrement régressé.

CA Pharmacie consolidé 1999 : 195 M euros

Évolution à données comparables : + 16 %

Part de marché : 2,7 %

Rang : n° 13

Belgique

- Les autorités ont imposé une baisse de prix de 8 % pour les médicaments commercialisés depuis plus de 15 ans, effective en janvier et en juin.
- Aprovel®, mis sur le marché l'année précédente, a poursuivi sa progression. Fraxiparine® a enregistré une bonne croissance. Le remboursement de Mizollen® a été obtenu en juillet mais celui de Plavix® est en attente.
- Le chiffre d'affaires des produits OTC a augmenté.

CA Pharmacie consolidé 1999 : 118 M euros

Évolution à données comparables : + 10 %

Part de marché : 4,3 %

Rang : n° 7

Portugal

- L'activité a bien progressé, notamment grâce à la confirmation du succès d'Aprovel®, commercialisé l'année précédente, et à la forte croissance enregistrée par Xatral® et par Stilnox®, dont le prix a été revalorisé en juillet. Ticlid®, Fraxiparine® et Solian® ont enregistré une bonne performance. Mizollen® a été lancé en mai. Le remboursement de CoAprovel® a été obtenu en décembre mais celui de plusieurs autres médicaments, dont Plavix®, est en attente.
- Le chiffre d'affaires des produits OTC s'est bien développé.

CA Pharmacie consolidé 1999 : 71 M euros

Évolution à données comparables : + 16 %

Part de marché : 3,8 %

Rang : n° 4

Hongrie

- Les ventes des grands médicaments locaux, ainsi que celles de Ticlid®, ont été stables mais Fraxiparine® a fortement progressé. Le remboursement de nombreux médicaments, dont Aprovel® et Plavix®, est en attente.
- Le chiffre d'affaires des produits OTC s'est bien développé.

CA Pharmacie consolidé 1999 : 68 M euros

Évolution à données comparables : + 5 %

Part de marché : 6,8 %

Rang : n° 4

Pologne

- La réorganisation en caisses de remboursement régionales a eu un effet négatif sur le marché pharmaceutique.
- L'activité a néanmoins enregistré une bonne performance, notamment grâce à la forte progression de Fraxiparine®, de Dépakine® et de Xatral®.

CA Pharmacie consolidé 1999 : 51 M euros

Évolution à données comparables : + 13 %

Part de marché : 1,2 %

Rang : n° 26

Suisse

- La bonne performance des ventes de médicaments a été compensée par l'arrêt d'activités de négoce chimique.
- Aprovel®, mis sur le marché l'année précédente, a fortement progressé, notamment grâce au lancement de CoAprovel® en mai. Plavix® a été commercialisé avec succès en mars, ainsi que Solian®. Fraxiparine®, Dépakine® et Stilnox® ont enregistré une bonne augmentation.

CA Pharmacie consolidé 1999 : 58 M euros

Évolution à données comparables : + 0 %

Part de marché : 2,8 %

Rang : n° 8

Pays-Bas

- Aprovel® a enregistré une très bonne performance, notamment grâce au lancement de CoAprovel® en mai. Fraxiparine® et Xatral® ont progressé mais Tildiem® a enregistré un net retrait. Le chiffre d'affaires de Dépakine® a été stable. Eloxatine® a été lancé en août. Le remboursement de Plavix® est en attente.
- Depuis février 2000, la formulation à une prise par jour de Xatral® est disponible.

CA Pharmacie consolidé 1999 : 43 M euros

Évolution à données comparables : + 2 %

Part de marché : 1,7 %

Rang : n° 22

Grèce

- L'activité a enregistré une forte croissance, notamment grâce à la très importante progression enregistrée par Tildiem®, Stilnox® et Xatral®. Le remboursement de Plavix® est en attente.

CA Pharmacie consolidé 1999 : 43 M euros

Évolution à données comparables : + 17 %

Part de marché : 3,2 %

Rang : n° 11

République tchèque

- L'activité a très fortement augmenté, notamment grâce à la croissance très soutenue de Kerlone®. Fraxiparine®, Stilnox® et Dépakine® ont également bien progressé mais Xatral® a enregistré un léger retrait.

CA Pharmacie consolidé 1999 : 22 M euros

Évolution à données comparables : + 19 %

Part de marché : 3,4 %

Rang : n° 6

Autriche

- Plavix®, lancé l'année précédente, a vu son succès se confirmer et est devenu le premier médicament de la filiale. Fraxiparine® et Dépakine® ont fortement progressé mais le chiffre d'affaires de Ticlid® a enregistré un net recul.

CA Pharmacie consolidé 1999 : 19 M euros

Évolution à données comparables : + 28 %

Part de marché : 1,2 %

Rang : n° 27

Scandinavie

- En Suède, Plavix® et Aprovel® - commercialisés par la filiale - ont très fortement progressé. De même, Stilnox® et Xatral® - commercialisés par la joint-venture avec AstraZeneca - ont eu des croissances très soutenues.

- En Finlande, Dépakine® - commercialisé par la filiale - a enregistré une très forte croissance. Les médicaments commercialisés par la joint-venture avec Leiras ont eu des évolutions diverses : le

chiffre d'affaires de Kerlone® a légèrement augmenté et celui de Stilnox® a très fortement progressé.

- Au Danemark, le chiffre d'affaires de Stilnox® et d'Aprovel® a plus que doublé mais celui de Xatral® a régressé. En mars 2000, la formulation à une prise par jour de Xatral® a été lancée.
- En Norvège, Aprovel®, mis sur le marché l'année précédente, a vu son succès se confirmer et est devenu le premier médicament de la filiale.

CA Pharmacie consolidé 1999 : 47 M euros

Évolution à données comparables : + 40 %

Part de marché : 0,9 %

Rang : n° 31

Amérique du Nord

En millions d'euros	CA Pharmacie consolidé	CA Pharmacie développé*
1998	578	
1999	598	1 389

* Incluant 100 % du chiffre d'affaires réalisé par Bristol-Myers Squibb et avec Searle au sein de la JV Lorex.

+ 51 % à données comparables

Le chiffre d'affaires Pharmacie consolidé s'est élevé à 598 millions d'euros en 1999, en progression de 5 % à données comparables.

Le chiffre d'affaires Pharmacie développé s'est élevé à 1 389 millions d'euros, en croissance de 51 % à données comparables.

Etats-Unis

- Aux États-Unis, les produits du groupe sont commercialisés :
 - par sa filiale Sanofi-Synthélabo Inc. ;
 - au travers d'une alliance avec Bristol-Myers Squibb pour Aprovel®, commercialisé sous le nom d'Avapro®, et Plavix® ;
 - par l'intermédiaire de la joint-venture Lorex Pharmaceuticals - détenue à hauteur de 49 % par Sanofi-Synthélabo et de 51 % par Searle - pour Stilnox®, commercialisé sous le nom d'Ambien®, et Kerlone® (Cf. note 5 aux états financiers consolidés);
 - selon des accords de licence pour Cordarone®, Dépakine® et Ticlid® notamment.
- Sanofi-Synthélabo Inc. dispose d'une force de vente de 800 personnes qui assure, d'une part, la promotion des médicaments de la filiale et, d'autre part, la co-promotion de Plavix® et d'Avapro® avec Bristol-Myers Squibb. Le chiffre d'affaires des produits propres à la filiale est consolidé par Sanofi-Synthélabo tandis que celui de Plavix® et d'Avapro® ne l'est pas, conformément aux accords signés avec Bristol-Myers Squibb (Cf. note 5 aux états financiers consolidés).
- En 1999, le chiffre d'affaires consolidé de la filiale a régressé, la forte croissance de Corotrope®, commercialisé sous le nom de Primacor® n'ayant pas permis de compenser la baisse d'autres médicaments. Par contre, le succès de Plavix® et d'Avapro® s'est confirmé.
- Lancé l'année précédente, Plavix® a réalisé un chiffre d'affaires local de 486 millions de dollars - non consolidé par Sanofi-Synthélabo - et est devenu n°1 sur le marché des anti-agrégants plaquettaires.
- Avapro® a poursuivi sa progression, avec un chiffre d'affaires local de 164 millions de dollars - non consolidé par Sanofi-Synthélabo - et se classe n°3 sur le marché des antagonistes des récepteurs

de l'angiotensine II ; Avalide®, association d'irbésartan et d'hydrochlorothiazide, a été mis sur le marché en mai.

- Par ailleurs, le chiffre d'affaires local d'Ambien® - consolidé à hauteur de 49 % par Sanofi-Synthélabo - s'est élevé à 521 millions de dollars, en croissance de 16 %, permettant au produit de conforter sa position de n°1 sur le marché des hypnotiques. Le 16 avril 2002, Sanofi-Synthélabo acquerra les 51 % détenus par Searle dans Lorex Pharmaceuticals conformément à l'accord signé avec Searle, et reprendra ainsi l'intégralité des droits d'exploitation d'Ambien® et de Kerlone®.
- Afin de renforcer l'effort promotionnel sur certains produits actuellement commercialisés, de pouvoir assurer la promotion d'Ambien® dès avril 2002 ainsi que celle d'autres produits du groupe qui devraient arriver sur le marché américain à moyen terme, l'effectif de la force de vente de Sanofi-Synthélabo Inc. sera renforcé graduellement, et ce dès le courant de l'année 2000.
- En avril, le groupe a signé un accord de joint-venture avec Eli Lilly portant sur le développement et la commercialisation d'Eloxatine® aux États-Unis. L'ODAC n'a pas recommandé l'approbation d'oxaliplatine en association avec 5-FU/leucovorine comme traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique. A la suite de ce vote du Comité Consultatif, Sanofi-Synthélabo et Eli Lilly vont poursuivre leur effort auprès de la FDA pour tenter d'obtenir l'enregistrement d'oxaliplatine aux États-Unis.

CA Pharmacie consolidé 1999 : 571 M euros

Évolution à données comparables : + 5 %

CA Pharmacie développé 1999 : 1 368 M euros*

Évolution à données comparables : + 51 %

Part de marché : 1,2%*

Japon

En millions d'euros	CA Pharmacie consolidé
1998	302
1999	330

Le chiffre d'affaires Pharmacie consolidé s'est élevé à 330 millions d'euros en 1999, en progression de 7 % à données comparables.

- Au Japon, les médicaments du groupe sont commercialisés par l'intermédiaire de joint-ventures et d'accords de licence, notamment avec :
 - Daiichi pour Ticlid®, commercialisé sous le nom de Panaldine® ;
 - Fujisawa pour Dogmatil®, commercialisé sous le nom de Dogmatyl® ;
 - Mitsubishi pour Kerlone®, commercialisé sous le nom de Kerlong® ;
 - Taisho pour Cordarone®, commercialisé sous le nom d'Ancaron® ;
 - Yamanouchi pour Corotrope®, commercialisé sous le nom de Milrila®.
- En 1999, la plupart des médicaments ont enregistré une progression.

Part de marché : 0,5 %

EUROPE AMERIQUE AFRIQUE ASIE

En millions d'euros	CA Pharmacie consolidé
1998	826
1999	803

Le chiffre d'affaires Pharmacie consolidé s'est élevé à 803 millions d'euros en 1999, en progression de 9 % à données comparables. La performance réalisée par Aprovel®, Plavix® et Eloxatine® a tiré la croissance à données comparables de cette zone. La régression du chiffre d'affaires à données publiées est notamment liée à la dévaluation du réal brésilien.

Amérique latine

- En Amérique latine, le chiffre d'affaires enregistre une bonne croissance malgré un environnement difficile sur le plan économique en général - récession forte dans la plupart des grands pays d'Amérique latine - et sur le plan de l'évolution des marchés pharmaceutiques en particulier - fortes décroissances au Brésil, au Chili, en Colombie, en Équateur et au Pérou.
- Sanofi-Synthelabo a pu défendre ses positions sur la plupart des marchés et même dans certains cas les améliorer, notamment au Brésil et au Mexique où l'activité a bien progressé.

CA Pharmacie consolidé 1999 : 283 M euros

Évolution à données comparables : + 12 %

Asie/Moyen-Orient

- En Asie, la reprise générale de l'activité économique a favorisé la très forte croissance du chiffre d'affaires.
- Au Moyen-Orient, le chiffre d'affaires a régressé suite au non-renouvellement d'appels d'offres en Irak et en Arabie Saoudite.
- En Australie, le chiffre d'affaires a très fortement progressé ainsi qu'en Turquie, malgré un environnement économique difficile suite au tremblement de terre survenu en août.

CA Pharmacie consolidé 1999 : 271 M euros

Évolution à données comparables : + 22 %

Afrique

- En Afrique, le chiffre d'affaires a été stable dans un environnement économique difficile, en particulier en Afrique noire francophone.
- L'activité a progressé au Maroc, sur les Dom-Tom, en Afrique du Sud et en Tunisie mais a été en involution en Algérie et en Afrique noire francophone.

CA Pharmacie consolidé 1999 : 200 M euros

Évolution à données comparables : + 1 %

Europe centrale et orientale

- En Europe centrale et orientale, le chiffre d'affaires a fortement régressé dans un environnement marqué par des crises importantes dans la plupart des pays de la zone : impact de la crise russe - qui

avait débuté l'année précédente - sur les pays voisins, conflit au Kosovo, crise économique en Roumanie.

- La régression de l'activité de Sanofi-Synthélabo a néanmoins été moins importante que celle du marché, ce qui a permis au groupe de renforcer ses positions en développant ses parts de marché dans la totalité des pays.
- En septembre, un accord de joint-venture a été signé avec la société slovène Lek pour la commercialisation des principaux médicaments de Sanofi-Synthélabo en Slovénie et dans certains pays de la zone Adriatique.

CA Pharmacie consolidé 1999 : 49 M euros

Évolution à données comparables : - 20 %

4.1.3.3 Recherche & Développement

Une recherche innovante et performante

La recherche de Sanofi-Synthélabo, ciblée sur les quatre domaines d'expertise du groupe, est dotée de technologies de pointe. Elle regroupe 6.049 personnes réparties dans 14 centres de recherche, dont 5 en France et 9 à l'étranger. Les dépenses de recherche se sont élevées à 875 millions d'euros en 1998 et à 911 millions d'euros en 1999 sur la base des comptes consolidés proforma.

Sanofi-Synthélabo dispose d'un portefeuille de 48 molécules en développement, dont 26 en phases II et III et 22 en phases I et préclinique.

Une recherche ciblée sur 4 domaines thérapeutiques

- La recherche de Sanofi-Synthélabo est ciblée sur les quatre domaines d'expertise du groupe : Cardiovasculaire/Thrombose, Système Nerveux Central, Médecine Interne et Oncologie. Sanofi-Synthélabo dispose d'un portefeuille de 48 molécules en développement dans ces quatre domaines.

Des approches de recherche diversifiées

- Sanofi-Synthélabo a recours à différentes approches de recherche pour l'identification des molécules qui seront proposées au développement :
 - utilisation de la génomique et/ou de la protéomique pour identifier une cible biologique nouvelle jouant un rôle majeur dans la physiopathologie d'une maladie, puis synthèse d'un agoniste ou d'un antagoniste de cette cible afin d'en corriger l'altération ;
 - recherche exploratoire des potentialités thérapeutiques d'un agoniste ou d'un antagoniste pour un récepteur, enzyme ou canal ionique, dont l'activation ou l'inactivation doit être bénéfique ;
 - amélioration de l'efficacité et/ou de la tolérance de produits existants issus de la recherche du groupe, déjà sur le marché ou en phase finale de développement ;
 - synthèse de protéines thérapeutiques endogènes, déficientes chez l'homme, ou exogènes par génie génétique ;
 - amélioration des modes et dispositifs d'administration (nouvelles formulations galéniques) des molécules du groupe.
- L'objectif est de proposer au développement 6 à 7 molécules par an, répondant à un besoin médical non satisfait et possédant un mécanisme d'action original. Ce chiffre, associé à des critères rigoureux de sélection des molécules, devrait permettre un apport continu de nouveaux produits au développement.

Portefeuille de Recherche & Développement au 31.12.99

Axes	Préclinique	Phase I	Phase IIa	Phase IIb	Phase III	Total
Cardiovasculaire/ Thrombose	. SR 123781 . SR 121566 . SR 121787	. SR 121463 . SL 65.0472		. SR 34006 . dronédarone	. SR 90107	8
Système Nerveux Central	. SR 147778 . SL 18.1616 . SL 25.1131 . SSR 146977 . SL 65.0155 . SL 65.1708 . SSR 591813	. S-amisulpride . SR 57667 . SL 25.1188 . SL 65.1498	. S 31742 . SR 48692 . SR 48968 . SR 58611 . SR 141716 . SR 142801	. SR 46349	. béfloxatone . xaliprodone	20
Médecine Interne	. SR 144190 . SR 146131 . SSR 125329	. SL 25.1039	. SR 31747 . SR 48692 . SR 49059	. NS-49 . SR 141716 . abarélix	. fumagilline . pléconaril	12
Oncologie	. SR 271425	. SR 140333	. SR 27897 . SR 31747 . SR 48692 . SR 49059		. abarélix . tirapazamine	8
TOTAL	14	8	13	6	7	48

Une organisation par projet

- La complexité du développement ainsi que les contraintes de rapidité, de coût et de qualité, ont conduit à une organisation par projet pour le développement des molécules, qui va de la phase préclinique jusqu'au développement de nouvelles indications pour les médicaments déjà sur le marché.
- Cette organisation permet aux équipes projets d'assurer la cohérence et la continuité, ainsi que la mobilisation à court, moyen et long termes, tout en valorisant l'expertise et l'utilisation optimale des moyens au sein des unités opérationnelles.

Un développement international

- Sanofi-Synthélabo dispose d'unités de recherche clinique dans la majorité des pays impliqués dans le développement pharmaceutique.
- L'unité et la cohérence du développement international, qui ont notamment rendu possible le dépôt simultané en Europe et aux États-Unis de l'irbésartan (Aprovel®/Avapro®) en 1996 et du clopidogrel (Plavix®) en 1997, permettent de rentabiliser au mieux et au plus vite l'effort de développement. La rasburicase (Fasturtec®), molécule issue du génie génétique, a aussi fait l'objet d'une procédure de dépôt simultané en Europe et aux États-Unis en décembre 1999.
- Parallèlement, l'effort se poursuit pour l'extension géographique des enregistrements d'autres molécules innovantes et répondant à un besoin thérapeutique : l'oxaliplatine (Eloxatine®), l'alfuzosine (Xatral®) à une prise par jour, l'amisulpride (Solian®) et la mizolastine (Mizollen®).

Collaborations et approches technologiques

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

- L'exploitation de la base de données génomiques de Human Genome Sciences (Rockville, États-Unis), à laquelle le groupe a accès, a permis la découverte de gènes impliqués dans la physiopathologie de nombreuses maladies, qui constituent des cibles biologiques nouvelles et originales pour la découverte de médicaments innovants. Certaines de ces cibles sont au stade du criblage à haut débit.
- La poursuite de la collaboration avec Genset (Paris, France) a permis d'identifier en 1999 un troisième gène de susceptibilité dans le cancer de la prostate, qui s'ajoute aux deux autres gènes découverts antérieurement dans le cadre de cette collaboration.
- De nouveaux accords de recherche ont été conclus en 1999 avec Urogène (Évry, France) d'une part, et Genfit (Lille, France) d'autre part. La collaboration avec Urogène va permettre de valider la pertinence de nouvelles cibles découvertes par Sanofi-Synthélabo dans le domaine du cancer de la prostate. La collaboration avec Genfit, focalisée sur l'étude des phénomènes inflammatoires de la paroi artérielle, devrait permettre d'identifier de nouvelles cibles originales pour le traitement de l'athérosclérose.
- Une collaboration avec MACEF (Poitiers, France), portant sur la recherche d'hypnotiques agissant par un mécanisme nouveau, a été initiée en 1999.
- La collaboration avec Cerep (Paris, France), initiée en 1998, a été poursuivie en 1999. Cette collaboration portant sur la chimie combinatoire et le criblage à haute capacité permet à Sanofi-Synthélabo d'élargir son patrimoine chimique et de diversifier ses cibles biologiques.
- Enfin, les accords de Recherche & Développement conclus avec Tanabé (Osaka, Japon) et Mitsubishi (Tokyo, Japon) ont conduit à aborder des projets communs axés vers la recherche de nouveaux antithrombotiques dans le premier cas et d'agents neuroprotecteurs destinés au traitement de la maladie d'Alzheimer dans le deuxième cas. En outre, la collaboration avec Organon (Oss, Pays-Bas) dans le domaine des oligosaccharides antithrombotiques a été poursuivie.

Cardiovasculaire/Thrombose

SR 90107

Prévention des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires

Phase III

- Les thromboses veineuses profondes résultent de trois types de risques : anomalies des facteurs de coagulation, anomalies de la paroi veineuse et augmentation de la stase du sang dans le vaisseau, notamment après une immobilisation prolongée. Elles surviennent le plus souvent au niveau des membres inférieurs. Elles sont particulièrement fréquentes lors d'interventions chirurgicales au niveau des membres inférieurs, leur fréquence pouvant atteindre 40 à 50 % lors de la pose d'une prothèse de hanche et 70 à 80 % lors de la pose d'une prothèse totale du genou. Outre la symptomatologie locale - douleur, inflammation, œdème et ses conséquences à long terme, la complication majeure des thromboses veineuses est l'embolie pulmonaire qui peut entraîner le décès brutal du patient.
- Le traitement actuel repose principalement sur les héparines de bas poids moléculaire qui réduisent d'un facteur 2 à 3 la fréquence des thromboses veineuses et de leur complication embolique.
- Le SR 90107, pentasaccharide synthétique co-développé avec Organon, se fixe sur l'antithrombine III et bloque ainsi indirectement l'activation du facteur de coagulation X. Il présente les avantages suivants :
 - ne pas induire de thrombopénies, observées lors des traitements par l'héparine non fractionnée et à un moindre degré par les héparines de bas poids moléculaire ;
 - être un produit de synthèse et donc éviter toute contamination animale, l'héparine et ses dérivés étant d'origine porcine ;
 - avoir suggéré en phase IIb une amélioration du ratio bénéfice/risque par rapport à l'héparine de bas poids moléculaire leader.

- Le SR 90107 est en phase III dans la prévention des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires. Si les résultats des études de phase III confirment ceux des études de phase IIb, le dossier d'enregistrement du SR 90107 sera déposé simultanément en Europe et aux États-Unis au 3^e trimestre 2000.
- Par ailleurs, le SR 90107 va entrer en phase III dans le traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires. Le dépôt du dossier d'enregistrement dans cette indication est prévu pour 2002 en Europe et aux États-Unis.
- De plus, le SR 90107 est en phase IIb dans le traitement des maladies coronaires aiguës (angor instable, angioplastie coronaire, infarctus du myocarde aigu).

SR 34006

Traitement des thromboses veineuses profondes

Phase IIb

- Co-développé avec Organon, le SR 34006 est un pentasaccharide synthétique qui possède la même activité que le SR 90107. Son originalité réside dans sa longue durée d'action qui permet une administration une fois par semaine.
- Il pourrait donc représenter le traitement de référence en cas de traitement anticoagulant prolongé, grâce à une efficacité et à une très bonne tolérance ne nécessitant pas de contrôles biologiques répétés.
- Le SR 34006 est en phase IIb.

dronédarone

Fibrillation auriculaire

Phase IIb

- La fibrillation auriculaire est un trouble du rythme cardiaque qui se caractérise par une arythmie auriculaire à fréquence très élevée, dont les complications les plus observées sont les embolies systémiques à la suite de la formation d'un thrombus intra-auriculaire et les baisses du débit cardiaque à la suite de la mauvaise coordination oreillette-ventricule.
- Les molécules récemment commercialisées sont des anti-arythmiques de classe III dont l'utilisation est limitée car ils entraînent des arythmies en début de traitement.
- La dronédarone, dérivé de l'amiodarone, a été développée pour conserver l'efficacité de l'amiodarone tout en améliorant sa tolérance.
- La dronédarone est en phase IIb.

Système Nerveux Central

béfloxatone

États dépressifs majeurs

Phase III

Aide au sevrage tabagique

Phase IIb

- Le rôle des neurotransmetteurs monoaminergiques a été mis en évidence dans la régulation de l'humeur, des émotions et des fonctions cognitives. Trois monoamines sont ainsi impliquées dans la physiopathologie des états dépressifs et de certains troubles anxieux : la noradrénaline, la sérotonine et la dopamine.

- Les antidépresseurs tricycliques et sérotoninergiques agissent en inhibant la recapture d'une ou deux monoamines, noradrénaline et/ou sérotonine le plus souvent. Les antidépresseurs inhibiteurs de la monoamine-oxydase agissent en inhibant la dégradation des trois monoamines.

- La bécloxtone est un nouvel inhibiteur puissant, sélectif et réversible de la monoamine-oxydase de type A. Elle pourrait être utilisée dans les états dépressifs ainsi que dans certains troubles anxieux. Au cours des premiers essais chez l'homme, la bécloxtone a montré une excellente tolérance.
- La bécloxtone est en phase III dans les états dépressifs majeurs.
- Par ailleurs, la molécule est aussi évaluée en phase IIb dans l'aide au sevrage tabagique, pouvant relever du même mécanisme d'action.

xaliprodène

Sclérose latérale amyotrophique

Phase III

- La sclérose latérale amyotrophique, qui peut toucher des adultes jeunes, entraîne une paralysie progressive et parfois complète en quelques années, par destruction des motoneurons responsables du fonctionnement musculaire.
- Le xaliprodène, composé non peptidique actif par voie orale en une prise par jour, active la synthèse des neurotrophines endogènes (NGF, BDNF...). Son activité a été démontrée dans de nombreux modèles de neurodégénération centrale ou périphérique, in vivo et in vitro, en traitement curatif ou préventif. Par ailleurs, en phase IIa, le xaliprodène a permis de ralentir le déclin des capacités fonctionnelles chez des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique.
- Deux études de phase III, portant au total sur plus de 2 000 patients atteints de sclérose latérale amyotrophique, sont en cours, évaluant le xaliprodène versus placebo dans l'une et le xaliprodène en association avec le riluzole versus le riluzole seul dans l'autre. Si les résultats sont positifs, le dossier d'enregistrement dans cette indication sera déposé simultanément en Europe et aux États-Unis au 4^e trimestre 2000 et en 2001 au Japon.
- Par ailleurs, la molécule est évaluée en phase IIb dans la maladie d'Alzheimer.

SR 46349

Syndrome obstructif d'apnées et d'hypopnées du sommeil

Phase IIb

- Le syndrome obstructif d'apnées et d'hypopnées du sommeil est une pathologie fréquente, touchant 1 à 4 % de la population adulte, caractérisée par une forte morbidité. Il se définit par des arrêts répétés de la respiration pendant le sommeil, pouvant durer jusqu'à 3 minutes, et entraînant une réaction de stress et le réveil du patient. Sa conséquence à court terme est une somnolence diurne avec baisse de la vigilance par privation en sommeil réparateur des phases III et IV. À long terme, ces asphyxies répétées peuvent entraîner des troubles du rythme cardiaque, de l'hypertension artérielle ou une insuffisance cardiaque.
- Il n'existe pas à ce jour de traitement médicamenteux et les cas les plus sévères sont traités à l'aide d'une ventilation assistée, efficace mais difficile à supporter.
- Le SR 46349 est un antagoniste 5 HT₂ puissant et sélectif actif par voie orale. En augmentant la durée des phases III et IV du sommeil et par une possible augmentation du tonus des voies aériennes supérieures, il a nettement démontré une activité dans cette pathologie en phase IIa, en diminuant significativement le nombre d'apnées.
- Le SR 46349 est en phase IIb dans le syndrome obstructif d'apnées et d'hypopnées du sommeil.
- Par ailleurs, la molécule est évaluée en phase IIa dans la schizophrénie.

Médecine Interne

NS-49

Incontinence urinaire d'effort et mixte
Phase IIb

- L'incontinence urinaire d'effort est une affection fréquente, touchant en particulier la femme ménopausée. Il n'existe pas aujourd'hui de traitement médicamenteux spécifique de l'incontinence d'effort.
- Le NS-49, molécule sous licence de Nippon Shinyaku, est un agoniste puissant et sélectif des récepteurs alpha1-adrénergiques qui augmente le tonus de la voie urinaire basse et protège donc de l'incontinence lors d'un effort tel que la toux. Son urosélectivité a été démontrée en pharmacologie animale : le NS-49 augmente la pression urétrale à des doses significativement plus faibles que celles qui modifient la pression artérielle, ce qui permet d'envisager une efficacité clinique satisfaisante ainsi qu'une bonne tolérance.
- Sanofi-Synthélabo a acquis les droits de commercialisation du NS-49 en Europe, en Amérique latine et en Afrique francophone. Le NS-49 est en phase IIb.

SR 141716

Obésité
Phase IIb

- Le traitement de l'obésité est devenu une nécessité de santé publique de par l'importante morbidité qu'elle entraîne. La majorité des traitements actuels sont anorexigènes, c'est-à-dire qu'ils préviennent la prise de nourriture. L'alternative est la prévention de l'absorption des matières grasses principalement.
- Le SR 141716, antagoniste non peptidique des récepteurs cannabinoïdes centraux CB1, a un mécanisme pharmacologique original en réduisant la consommation de sucre et de graisse, sans modification des apports protéiques. Cette activité a été retrouvée en phase IIa.
- Le SR 141716 est en phase IIb dans l'obésité.
- Par ailleurs, la molécule est évaluée en phase IIa dans la schizophrénie.

Oncologie

Fasturtec® (rasburicase)

Traitement et prévention des hyperuricémies induites par la chimiothérapie dans les pathologies malignes
En cours d'enregistrement

- L'hyperuricémie aiguë survient lors d'une destruction cellulaire rapide et très importante comme, par exemple, lors du traitement par chimiothérapie d'une leucémie aiguë. Sa complication majeure est l'insuffisance rénale par dépôt d'acide urique faiblement soluble.
- La rasburicase, urate oxydase obtenue par génie génétique, transforme cet acide urique en allantoïne, composé très soluble et facilement excrété par les reins.
- Le dossier d'enregistrement de la rasburicase a été déposé simultanément en Europe et aux États-Unis en décembre 1999.

abarélix

Cancer de la prostate avancé

Phase III

- L'abarélix, molécule sous licence de Praecis Pharmaceuticals, est un antagoniste de la GnRH développé prioritairement pour le traitement du cancer de la prostate.
- L'abarélix offrirait un avantage thérapeutique important par rapport aux traitements hormonaux actuels, en particulier les superagonistes de la GnRH. Contrairement à ces derniers, l'abarélix a une activité immédiate et n'entraîne pas à l'initiation du traitement une élévation des taux de testostérone, à l'origine de cas isolés d'aggravation de la maladie et rendant nécessaire l'adjonction d'un traitement anti-androgène.
- Sanofi-Synthélabo a acquis les droits de commercialisation de l'abarélix en Europe, en Amérique latine, au Moyen-Orient et dans certains pays d'Afrique.
- Une formulation dépôt d'abarélix à administration mensuelle est en phase III dans le cancer de la prostate avancé. Le dépôt du dossier d'enregistrement dans cette indication est prévu pour 2001 en Europe.
- Par ailleurs, le produit est évalué en phase IIb dans l'endométriose.

tirapazamine

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

Phase III

- Agent anticancéreux non directement cytolytique, mais favorisant la destruction des cellules hypoxiques résistantes, la tirapazamine a montré des résultats contradictoires en phase III. La première étude a révélé une augmentation significative de la survie dans le cancer du poumon non à petites cellules. Cette efficacité n'a pas été retrouvée lors de la deuxième étude, alors que dans cette dernière étude, l'administration de tirapazamine et de cisplatine a été diminuée par rapport à la première étude en raison d'une moins bonne prise en charge des effets indésirables. Une troisième étude de phase III va commencer en 2000 pour cette molécule qui possède un mécanisme thérapeutique innovant et qui peut réduire les récurrences après une réponse initiale complète au traitement.
- La tirapazamine est en phase III dans le cancer du poumon non à petites cellules. Le dépôt du dossier d'enregistrement dans cette indication est prévu pour 2002 en Europe et aux États-Unis.
- Par ailleurs, d'autres indications, telles que le cancer tête et cou ou le cancer du col de l'utérus, sont explorées par le National Cancer Institute.

Plan de soumission des molécules en phase III au 31/12/1999

Axes	Molécules	Dépôt du dossier d'enregistrement
Cardiovasculaire/Thrombose •	SR 90107	• 3e trimestre 2000 (Europe/États-Unis)
Système Nerveux Central	• xaliprodène • béfloxacine • amisulpride	• 4e trimestre 2000 (Europe/États-Unis) • 2002 (Europe/États-Unis) • 2003 (États-Unis)
Médecine Interne	• alfuzosine 1/j • pléconaril • fumagilline	• 4e trimestre 2000 (États-Unis) • 2001 (Europe) • 2002 (Europe)
Oncologie	• rasburicase • abarélix • tirapazamine	• Déc. 1999 (Europe/États-Unis) • 2001 (Europe) • 2002 (Europe/États-Unis)

Biomédical

- Sanofi-Synthélabo commercialise du matériel biomédical par l'intermédiaire d'Ela Medical dans le domaine de la cardiologie et de Porgès dans le domaine de l'urologie.

Chiffre d'affaires consolidé

(en millions d'euros)

1998 137

1999 159

Le chiffre d'affaires du Biomédical s'est élevé à 159 millions d'euros en 1999, en progression de 14 % à données comparables.

Ela Medical

- Ela Medical développe, produit et commercialise :
 - des stimulateurs cardiaques, pour le traitement des bradycardies ;
 - des défibrillateurs cardiaques implantables, pour le traitement des tachycardies ;
 - des systèmes Holter, pour l'enregistrement et l'analyse des données cardiaques.
- En 1999, le chiffre d'affaires d'Ela Medical a bien progressé.

Stimulateurs cardiaques

- En 1999, l'activité dans le domaine des stimulateurs cardiaques a été marquée par la poursuite de la commercialisation des gammes TalentTM et BrioTM.
- En Europe, la commercialisation des gammes TalentTM et BrioTM, initialisée fin 1998 avec les modèles double chambre, s'est poursuivie début 1999 avec les modèles simple chambre.
- Au Japon, le lancement commercial de la gamme TalentTM en mai a été particulièrement réussi dans un pays où la taille et la technologie des produits sont des critères de choix importants.
- Aux États-Unis, la gamme BrioTM a été commercialisée en janvier. Les évaluations cliniques de la gamme TalentTM se poursuivent. La commercialisation de cette gamme de stimulateurs double capteur est prévue pour le milieu de l'année 2000.

Gammes TalentTM et BrioTM

- Conjuguant respect de la physiologie du patient et simplicité de programmation, les systèmes de stimulation TalentTM concentrent fonctions thérapeutiques et diagnostiques avancées dans un boîtier de 13 cm³. Leur système d'asservissement double capteur - association d'un capteur de ventilation minute et d'un accéléromètre - assure une réponse optimale aux besoins du patient lors d'efforts physiques. Leurs fonctions mémoire performantes offrent aux médecins une surveillance précise du fonctionnement de l'appareil et une connaissance approfondie des troubles du rythme du patient. La gamme de stimulateurs BrioTM offre une stimulation physiologique et proportionnelle à l'activité physique du patient grâce à un capteur de ventilation minute. Dotés de fonctions thérapeutiques et diagnostiques complètes, les stimulateurs BrioTM sont néanmoins simples à programmer. Leur programmation intuitive permet d'effectuer des suivis rapides.

Les bradycardies

Depuis plus de 30 ans, la stimulation électrique permet de traiter les ralentissements du rythme cardiaque liés au vieillissement du tissu de conduction intracardiaque ou induits par d'autres pathologies cardiovasculaires.

On distingue deux types de stimulateurs cardiaques :

- *les stimulateurs simple chambre, qui comportent une seule sonde de stimulation et stimulent généralement le ventricule droit ;*
- *les stimulateurs double chambre, qui comportent deux sondes (l'une dans l'oreillette droite et l'autre dans le ventricule droit), et permettent de rétablir une séquence d'activation du cœur plus physiologique.*

Précurseur dans le domaine de la stimulation cardiaque, Ela Medical est le premier fabricant à avoir intégré des microprocesseurs dans ses stimulateurs implantables. Cette technologie a permis de concevoir des algorithmes performants, destinés à assurer un traitement optimal et individualisé des patients, et des mémoires de grande capacité pour des suivis complets de l'état du patient.

Défibrillateurs cardiaques implantables

- En 1999, l'activité dans le domaine des défibrillateurs cardiaques implantables a été marquée par la poursuite de la commercialisation de la gamme DefenderTM.
- En Europe, les 3^e et 4^e générations de DefenderTM ont été lancées, respectivement en juin et en novembre.
- Aux États-Unis, DefenderTM II a été commercialisé en septembre.

Gamme DefenderTM

- Le défibrillateur double chambre implantable DefenderTM possède la meilleure spécificité rapportée à ce jour (90 %), grâce à son algorithme de distinction des arythmies ventriculaires PARADTM/PARAD+TM. Cette fonction unique de détection des arythmies a pour but de différencier les arythmies ventriculaires, mettant en jeu la vie du patient et nécessitant un traitement immédiat, des arythmies auriculaires. La qualité de vie des patients et la durée de fonctionnement du défibrillateur sont améliorées par la diminution du nombre de chocs injustifiés et douloureux. Grâce à sa fonction antibradycardique double chambre et à l'asservissement de la fréquence de stimulation à l'effort, DefenderTM améliore la fonction cardiaque des patients traités.

Les tachycardies

Les tachycardies ventriculaires sont des accélérations du rythme cardiaque susceptibles d'engendrer une fibrillation ventriculaire et de provoquer une mort subite.

Ce risque menace plus particulièrement les patients souffrant de maladie coronaire et présentant des séquelles d'infarctus. Plusieurs études internationales ont montré que les défibrillateurs améliorent la survie globale des patients ayant un risque de mort subite d'origine cardiaque élevé.

Il existe deux sortes de défibrillateurs implantables :

- *les défibrillateurs simple chambre, qui analysent les signaux électriques dans le ventricule droit et offrent de nombreuses possibilités thérapeutiques : stimulation antitachycardique, cardioversion, défibrillation et stimulation antibradycardique ;*
- *les défibrillateurs double chambre, qui analysent les signaux électriques de l'oreillette et du ventricule droits pour une meilleure identification des troubles du rythme cardiaque ; dotés des mêmes fonctions thérapeutiques que les défibrillateurs simple chambre, ils optimisent les bénéfices de la défibrillation grâce à leur capacité à détecter, de manière fiable, les tachycardies ventriculaires tout en les distinguant des tachycardies auriculaires ou sinusales.*

Porgès

- Porgès propose une offre complète de matériel à usage urologique.
- En 1999, la bonne progression du chiffre d'affaires de Porgès a notamment été obtenue grâce à la très forte croissance en Allemagne et en Italie et à la création d'une filiale au Japon.

- Différents produits ont été lancés, renouvelant et complétant les gammes destinées au traitement des calculs urinaires (tuteurs JJ, urétérales), de l'hypertrophie bénigne de la prostate (Prostaflow®, Supraflow®) ou de l'incontinence urinaire (Pénilex® Silicone).

4.2 Hygiène, Sécurité, Environnement / Production et Principaux Etablissements

- Sanofi-Synthélabo considère que la santé de ses collaborateurs, leur sécurité et le respect de l'environnement relèvent de l'ambition industrielle de l'entreprise et sont des conditions indispensables à son développement.

Santé

- Afin de toujours mieux évaluer et maîtriser les risques spécifiques des métiers de recherche, de développement et de production chimique et pharmaceutique, deux comités d'experts pluridisciplinaires ont été mis en place :
 - le Comité COVALIS, dans le domaine de la prévention du risque chimique, qui a pour mission d'évaluer le danger de toutes les substances chimiques et pharmaceutiques manipulées dans le groupe et de proposer des valeurs limites d'exposition professionnelle à respecter sur tous les postes de travail ;
 - le Comité TRIBIO, dans le domaine de la prévention du risque biologique, qui a pour mission de classer l'ensemble des agents biologiques en fonction de leur degré de pathogénicité et de proposer des mesures de confinement adaptées à ce classement.
- Pour préserver le patrimoine santé de chaque salarié sur son lieu de travail, un programme actif d'hygiène industrielle a été conduit dans les établissements industriels et de recherche.

Sécurité

- La prévention des risques est la voie privilégiée pour atteindre un haut niveau de sécurité pour les installations. Elle est conduite notamment dans les domaines des risques industriels majeurs, de la sécurité des procédés et des risques d'incendie ou d'explosion.
- L'exigence de sécurité, garante de l'intégrité physique de l'ensemble du personnel, s'attache particulièrement à réduire le nombre et la gravité des accidents du travail pour le personnel du groupe, pour les salariés temporaires et pour les salariés des entreprises extérieures.

Environnement

- Management de l'environnement : les établissements de chimie se sont d'ores et déjà engagés dans la démarche de management de l'environnement ISO 14000 pour une certification en 2001. La politique du groupe est d'étendre cette démarche.
- Investissements de protection de l'environnement : la prise en compte de la démarche Hygiène/Sécurité/Environnement lors du développement d'un médicament, depuis la phase de recherche jusqu'à la production industrielle, se traduit par des investissements dédiés.
- Dans la chimie, des investissements ont été engagés dans des techniques innovantes telles que les bioréacteurs à membranes pour les eaux usées et les unités de traitement thermique ou catalytique pour les émissions de composés organiques volatils.
- Réduction de la consommation de ressources naturelles : les trois quarts de la consommation d'eau des établissements industriels du groupe font encore l'objet d'usages thermiques.
- De nouvelles unités frigorifiques, venant compléter celles déjà installées en 1999 dans la chimie, devraient rapidement entraîner une diminution de cette consommation.

Production

• Production pharmaceutique

La stratégie industrielle déployée tout au long de l'année 1999 a permis de :

- sécuriser l'approvisionnement par la poursuite d'une politique de double sourcing (deux sites de fabrication), notamment pour les principaux médicaments ;
 - maintenir le niveau de compétitivité en poursuivant la baisse des coûts de production.
- ### • Des investissements majeurs ont été réalisés pour préparer l'avenir :
- augmentation significative de la capacité de production des seringues sur les sites de Notre-Dame-de-Bondeville et de Hongrie pour assurer le lancement du SR 90107 dans les meilleures conditions si le développement du produit se poursuit avec succès ;
 - lancement d'un investissement de capacité sur le site de Tours pour assurer le lancement de la formulation à une prise par jour de Xatral® ;
 - nombreux investissements d'amélioration réalisés sur l'ensemble des sites industriels pour maintenir constamment à niveau les installations sur les plans technique et réglementaire.
- ### • Un système intégré de gestion commerciale et financière a été mis en place, pour répondre toujours mieux aux exigences des marchés et améliorer la gestion de l'ensemble des flux industriels.

• Production chimique : l'ambitieux programme d'investissements entrepris dans les sites de Sisteron et d'Aramon pour construire des unités de production des principes actifs de Plavix® - clopidogrel - et d'Aprovel® - irbésartan - a été mené à son terme.

• La mise en production effective du SR 90107 est en préparation pour assurer son lancement dans les meilleures conditions si son développement se poursuit avec succès.

• Distribution : avec l'objectif d'assurer un service toujours meilleur aux clients du groupe, les activités de distribution ont été rationalisées très rapidement ; dès la fin 1999, une entité commune a été mise en place dans la plupart des pays du monde.

Principaux établissements

Sanofi-Synthélabo est 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, une alliance, une joint venture et des accords de licence. Au Japon, ses produits sont commercialisés par l'intermédiaire de joint-ventures et d'accords de licence.

Les activités de recherche, de production et de distribution sont, pour l'essentiel, concentrées en France où sont localisées, à fin décembre 1999, plus de 50% des immobilisations corporelles en valeur nette.

En France, la localisation des principaux établissements est la suivante :

* Centre de Recherche	Montpellier (Hérault), Toulouse et Labège (Haute-Garonne), Gentilly (Val de marne), Strasbourg (Bas-Rhin)
* Production/Distribution pharmaceutiques	Ambarès et Saint-Loubès (Gironde) Notre-Dame de Bondeville (Seine-Maritime), Colomiers/Toulouse (haute-Garonne), Amilly (Loiret), Coutances (Manche), Quétigny (Côte d'Or), Tours (Indre et Loire)
* Productions chimiques	Aramon (Gard), Sisteron (Alpes de Haute-Provence), Chasse sur Rhône (Isère), Mourenx (Pyrénées-Atlantiques)

D'autre part, l'essentiel des activités tertiaires (pour partie de Recherche) ont été regroupées à Gentilly (Val-de-Marne) pour la Pharmacie.

A l'international, peuvent être mentionnées les unités suivantes :

* Centre de Recherche	Budapest (Hongrie), Alnwick (Grande-Bretagne), Great valley (Pennsylvanie/Etats-Unis), Milan (Italie), Riells et Madrid (Espagne), Londres (Grande-Bretagne), Bruxelles (Belgique), Munich (Allemagne)
* Production/Distribution pharmaceutiques	Berlin et Munich (Allemagne), Bruxelles (Belgique), Genève (Suisse), Budapest (Hongrie), Fawdon/Newcastle, Guilford (Grande-Bretagne), Sisli/Istambul (Turquie), Lisbonne (Portugal), Milan (Italie), Barcelone (Espagne), Casablanca (Maroc), New York (Etats-Unis), Mexico,(Mexique), Rio de Janeiro (Brésil), Ho-chi-Minh Ville (Vietnam), Séoul (Corée), Manille (Philippines), Hangzhou (Chine)
* Productions chimiques	Upjest/Budapest (Hongrie)

4.3 Ressources Humaines et Effectifs

Les femmes et les hommes qui font le groupe

Sanofi-Synthélabo a mis en œuvre une politique de ressources humaines et de communication adaptée à son développement international. La santé de ses collaborateurs, l'amélioration de leurs conditions de travail, leur sécurité et le respect de l'environnement relèvent de l'ambition industrielle du groupe.

Ressources humaines

- La politique de ressources humaines a pour objectif d'accompagner le développement de Sanofi-Synthélabo, notamment à l'international, tout en préparant et facilitant les évolutions professionnelles des collaborateurs et en assurant les équilibres sociaux au sein du groupe.
- Au 31 décembre 1999, l'effectif du groupe était de 29 312 personnes.

Développement des hommes

- Les actions de développement qui ont été conduites en 1999 s'appuient sur une politique active de rémunération, de gestion des compétences et de formation.

Politique de rémunération

- La politique de rémunération vise à prendre en considération à la fois la performance individuelle des salariés et les résultats de l'entreprise.
- Un nouveau système de rémunération variable individuelle sur objectifs, harmonisé pour l'ensemble du groupe, a été défini aussitôt la fusion réalisée. Il a concerné en 1999 les 400 premiers responsables du groupe au niveau mondial et a constitué une action structurante forte, facteur d'intégration et de cohérence pour la nouvelle organisation. Ce nouveau système de rémunération variable individuelle lié à la réalisation d'un contrat annuel d'objectifs, et calculé sur la base d'indicateurs de performance, sera étendu en 2000.

Gestion des compétences

- Pour accompagner son développement, le groupe s'emploie également à renforcer les compétences de ses collaborateurs. Cet objectif passe par la mise en œuvre d'outils de développement adaptés au nouveau groupe.
- En premier lieu, une cartographie des filières professionnelles et des métiers permettra d'identifier pour chaque emploi les missions, les compétences requises et les modes d'accès ; ce référentiel des métiers et des compétences sera mis en place au cours de l'année 2000. Il constituera l'outil de base pour la gestion anticipée des emplois et des compétences et intéressera tous les domaines des ressources humaines : identification des profils de recrutement, orientation des actions de formation, préparation et anticipation des évolutions professionnelles...
- La mobilité interne est aussi un moyen prioritaire pour développer les compétences. Pour faciliter ce processus de mobilité, des Comités des Carrières par entités ou par filières ont été réactivés ou seront lancés : d'ores et déjà, un Comité des Carrières Groupe, s'attachant à identifier les évolutions des 400 premiers responsables du groupe au niveau international et à préparer leur remplacement, est opérationnel depuis le milieu de l'année 1999. La mobilité internationale est d'ailleurs déjà une réalité dans le groupe Sanofi-Synthélabo qui compte près de 200 managers ou experts exerçant leur activité hors de leur pays d'origine.
- Outre les traditionnels entretiens de fin d'année destinés à apprécier les performances de chaque collaborateur, des entretiens de développement des compétences consacrés au développement personnel du collaborateur et axés sur l'évolution de ses compétences, de ses besoins en formation et de son orientation professionnelle, sont en cours de mise en place.

Politique de formation

- Sanofi-Synthélabo a développé au niveau du groupe plusieurs programmes de formation.
- Le programme de formation au management "Manager de Managers", destiné aux cadres supérieurs, a été reconfiguré en vue d'en faire un outil d'intégration post-fusion.
- Parallèlement à ces actions de formation au management qui doivent encore se développer, notamment dans une perspective internationale pour les dirigeants du groupe, les programmes de motivation des forces de vente "Sales Force Excellence" et d'optimisation et de mobilisation des équipes marketing "Marketing in Action" se sont poursuivis.

Affaires sociales

- En France, dès juillet, plusieurs accords ont été signés avec les cinq organisations syndicales représentatives au plan national, notamment des accords sur les préretraites, sur les instances représentatives du personnel et sur le droit syndical. Des mesures d'accompagnement en cas de mutation géographique et de mobilité ont été par ailleurs adoptées, intéressant plus de 2 500 collaborateurs concernés par la réorganisation mise en œuvre en région parisienne.

L'accord sur les préretraites conclu en juillet met en place un dispositif de cessation anticipée d'activité. Il bénéficie aux salariés volontaires âgés de 55 ans révolus au 31 décembre 1999 - soit environ 500 personnes - dont les départs s'échelonnent jusqu'à fin 2000. Le dispositif est financé intégralement par le groupe Sanofi-Synthélabo.

Quelques semaines après l'annonce de la fusion entre Sanofi et Synthélabo, une structure de dialogue et de concertation rassemblant les différentes instances représentatives du personnel a été définie. Depuis, plusieurs unités sociales constituées autour d'activités communes - services centraux, production pharmaceutique, distribution, recherche - ont été mises en place. Un Comité de Groupe, dont les compétences sont élargies au-delà de celles prévues par la loi, a été constitué et s'est réuni dès octobre.

- Hors de France, dès le mois de juin, des regroupements de sièges des filiales ont été réalisés ; des mesures d'accompagnement ont été mises en œuvre pour faciliter les transferts, par exemple de Madrid à Barcelone en Espagne ou de Munich à Berlin en Allemagne.

- La réalisation rapide de ces réorganisations, tant en France qu'à l'international, a permis aux équipes de rester efficaces.

- En France, une deuxième série d'accords a été signée en décembre dans le cadre de l'élaboration de nouveaux régimes du personnel, concernant en particulier la prévoyance et la complémentaire de soins de santé, les caisses de retraite complémentaire et le Plan d'Epargne d'Entreprise. Ces accords sont applicables dès le 1er janvier 2000.

Le sens de responsabilité manifesté par les partenaires sociaux a permis une harmonisation de ces régimes pour l'ensemble des salariés français, tout en préservant les équilibres économiques.

L'année 2000 débute avec la négociation d'accords sur l'aménagement et la réduction du temps de travail pour les établissements français qui n'en ont pas encore ; au niveau du groupe, le travail d'élaboration des régimes du personnel et des statuts sociaux est poursuivi avec pour objectif d'harmoniser les pratiques, tout en préservant les identités, et cela en maintenant au niveau local les différents accords et usages liés à certaines spécificités.

- Hors de France, un travail de fond est effectué sur les systèmes de plan de pension et de prévoyance.

- De nouveaux accords de participation et d'intéressement seront mis en place sous une forme permettant d'encourager les performances des équipes et d'associer les collaborateurs à la progression des résultats du groupe. Ces principes seront adaptés aux législations locales à l'international.

Effectifs

Les effectifs de Sanofi-Synthelabo au 31 décembre 1999 étaient de 29 312 personnes, en léger recul par rapport au 31 décembre 1998 (30 149 personnes), hors Diagnostics, Santé Nutrition Animale et agro-chimie en Hongrie.

La répartition des effectifs par zone géographique se présente de la façon suivante :

En nombre de personnes :	31 décembre 1999	%	31 décembre 1998	%
France	12 714	43,3	12 785	42,4
Europe (<i>hors France</i>)	8 388	28,6	9 080	30,1
Amérique du Nord	1 894	6,5	1 816	6,0
Japon	146	0,5	140	0,5
E/A/A/A	6 170	21,1	6 328	21,0
Total	29 312	100 %	30 149	100 %
Chiffre d'affaires par personne	177 M€		160 M€	

(Hors Diagnostic, Santé Nutrition Animale et Agro-Chimie en Hongrie)

La répartition des effectifs par métier se présente de la façon suivante :

En nombre de personnes :	31 décembre 1999
Force de vente	8 330
Recherche et Développement	6 049
Production	8 547
Autres	6 386
Total	29 312

4.4 Informations sommaires sur la dépendance de l'émetteur à l'égard de certains brevets ou contrats d'approvisionnements

L'arrivée à échéance d'un brevet de médicament peut avoir, dans le pays où elle intervient, des répercussions sur les ventes du produit concerné (apparition de compétiteurs, baisse de prix) ou/et sur le niveau de redevances versées par son licencié.

Les brevets ont généralement une durée de vie de vingt ans à compter de la date de leur dépôt. En fait, la durée effective de protection des produits pharmaceutiques par brevet est moindre car il a fallu pour le laboratoire franchir les étapes du développement et de l'enregistrement précédant le lancement du produit, étapes qui peuvent s'étendre sur plusieurs années. Des dispositions législatives ont été adoptées pour pallier cette situation et permettre une extension de la durée de vie des brevets de produits pharmaceutiques.

Au sein de l'Union Européenne, un règlement entré en vigueur en janvier 1993 permet de prolonger la durée de protection des brevets pharmaceutiques pour une période maximale de 5 ans. En France et en Italie, des certificats complémentaires de protection ont pu être demandés en 1991 et 1992. Sanofi-Synthélabo a exploité et exploite toutes les possibilités offertes par ces dispositions pour prolonger la durée de protection de ses brevets.

Les nouveaux produits lancés en 1997/1998, *Aprovel*®, et *Plavix*® sont protégés par des brevets mondiaux appartenant à Sanofi-Synthélabo. Le *Stilnox*® est encore protégé par des brevets expirant entre 2001 à 2006 (notamment aux Etats-Unis) suivant les pays.

Plusieurs produits pharmaceutiques du groupe bénéficient encore d'une protection brevetaire, mais pour la majorité d'entre eux, cette protection est expirée et néanmoins l'exploitation s'est généralement poursuivie de manière satisfaisante, compte tenu du savoir faire acquis et de la position concurrentielle occupée.

Parmi les produits pharmaceutiques majeurs du groupe seul *Eloxatine*® (oxaliplatine) est exploité sous licence.

Le groupe n'a pas rencontré de difficultés particulières pour ses approvisionnements ces dernières années et, compte tenu en particulier du degré élevé d'intégration de ses activités pharmaceutiques (productions chimiques captives), il ne dépend significativement d'aucun de ses fournisseurs extérieurs pour ses principales matières premières actives.

4.5 Faits exceptionnels et litiges

Cf. note aux états financiers consolidés note n°11 - Autres passifs à long terme.

A la connaissance de la société, il n'existe pas à ce jour de fait exceptionnel ou litige susceptible d'avoir une incidence significative sur la situation financière, le résultat, le patrimoine et les perspectives de la société ou du groupe.

4.6 Politique d'investissements

Cf. note aux états financiers n°6 – Investissements et supra § 4.2 Production

Les investissements sont autofinancés.

V. PATRIMOINE – SITUATION FINANCIERE - RESULTATS

5.1 Comptes consolidés au 31 décembre 1999

Rapport des Commissaires aux Comptes sur les comptes consolidés

Exercice clos le 31 décembre 1999

En exécution de la mission qui nous a été confiée par l'assemblée générale, nous avons procédé au contrôle des comptes consolidés de la société Sanofi-Synthélabo établis en euros, relatifs à l'exercice de six mois clos le 31 décembre 1999, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Ces premiers comptes consolidés de Sanofi-Synthélabo 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 de la profession ; 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 réguliers et sincères et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière ainsi que du résultat de l'ensemble constitué par les entreprises comprises dans la consolidation

Par ailleurs, nous avons également procédé à la vérification des informations données dans le rapport sur la gestion du groupe.

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

Fait à Paris, le 22 février 2000

Les Commissaires aux Comptes

Befec-Price Waterhouse
Membre de PricewaterhouseCoopers

Ernst & Young Audit

Michel Jouan

Pierre Coll

Dominique Thouvenin

BILANS CONSOLIDÉS

Avant répartition

ACTIF <i>en millions d'euros</i>	au 31 décembre 1999	au 30 juin 1999
Immobilisations corporelles (note B.2)		
Valeurs brutes	1 234	1 093
Amortissements	(91)	-
Valeurs nettes (note B.18)	1 143	1 093
Immobilisations incorporelles nettes (note B.3)		
Survaleurs	3	-
Autres	258	276
	261	276
Immobilisations financières		
Participations et avances - sociétés en équivalence (note B.4)	233	301
Participations et avances - autres (note B.5)	68	805
Impôts différés long terme nets	159	220
Autres valeurs immobilisées	70	84
Total des valeurs immobilisées	1 934	2 779
Actif circulant		
Stocks	764	773
Clients et comptes rattachés	1 099	1 173
Impôts différés court terme nets	234	161
Autres actifs circulants (note B.7)	424	759
Placements et dépôts à court terme (notes B.8)	2 154	639
Disponibilités	202	150
Total de l'actif circulant	4 877	3 655

TOTAL DE L'ACTIF	6 811	6 434
-------------------------------	--------------	--------------

BILANS CONSOLIDES

Avant répartition

PASSIF <i>en millions d'euros</i>	au 31 décembre 1999	au 30 juin 1999
Capitaux propres (note B.9)		
Capital social (30 juin 1999 : 730 910 760 actions, 31 décembre 1999 : 731 143 218 actions)	1 462	1 462
Primes et réserves consolidées	1 789	1 748
Résultat de l'exercice (6 mois)	342	-
Ecart de conversion	(15)	-
Total des capitaux propres	3 578	3 210
Intérêts minoritaires	33	45
Dettes à long terme		
Emprunts à long terme (note B.10)	137	146
Autres passifs à long terme (note B.11)	846	1 074
Total des capitaux permanents	4 594	4 475
Dettes à court terme		
Fournisseurs et comptes rattachés	642	632
Autres passifs circulants (note B.12)	1 251	980
Emprunts à long terme, partie à moins d'un an	24	3
Autres dettes financières	151	150
Banques	149	194
Total des dettes à court terme	2 217	1 959

TOTAL DU PASSIF	6 811	6 434
------------------------------	--------------	--------------

COMPTE DE RESULTATS CONSOLIDES

<i>en millions d'euros</i>	Exercice 1999 (6 mois)
Ventes (note B.18)	2 658
Coût de revient des ventes	(707)
Marge Brute	1 951
Frais commerciaux et généraux	(913)
Frais de recherche	(455)
Partage de résultat Lorex (note A.5).....	(52)
Résultat opérationnel	531
Résultat financier	(3)
Autres éléments non opérationnels (note B.15)	(22)
Bénéfice avant impôts	506
Impôts sur les bénéfices (note B.16)	(162)
Bénéfice net avant équivalences et intérêts minoritaires	344
Part dans le résultat net des sociétés mises en équivalence (note B.4)..	-
Part des actionnaires minoritaires	(2)
Bénéfice net consolidé – Part du Groupe	342
Bénéfice net consolidé par action (en euros)	0,47
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	731 011 354

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE CONSOLIDES

Avant répartition

En millions d'euros

	Exercice 1999 (6 mois)
Bénéfice net	342
.....	
Intérêts minoritaires	2
.....	
Résultats non distribués des sociétés mises en équivalence	-
Amortissements	125
.....	
Plus-values sur cessions d'actifs immobilisés (note B.15)	(2)
Provisions, impôts différés à long terme et autres	(1)
Marge brute d'autofinancement	466
.....	
- Augmentation des stocks	(32)
- Diminution des clients et comptes rattachés	1
- Augmentation des fournisseurs et comptes rattachés	44
- Diminution des autres actifs / passifs d'exploitation (net)	44
Flux de trésorerie provenant de l'exploitation (A)	523
.....	
Acquisitions d'immobilisations corporelles et incorporelles	(224)
Acquisitions de titres et octroi de prêts	(3)
.....	
Sous-total investissements (note B.6)	(227)
.....	
Cessions d'actifs (note B.1)	1 342
Remboursements de prêts, avances à long terme et autres flux d'investissement	(16)
Flux de trésorerie affectés aux investissements (B)	1 099
.....	
Augmentation de capital Sanofi-Synthélabo (note B.9)	2
Dividendes versés :	
- aux actionnaires de Sanofi-Synthélabo (y compris précompte mobilier)	-
- aux actionnaires minoritaires des filiales	(6)
.....	
Nouveaux emprunts à long terme	14
.....	
Remboursements d'emprunts	(19)
.....	
Variation nette des emprunts à moins d'un an	(59)

.....	
Flux de trésorerie affectés aux opérations de financement (C)	(68)
Incidence sur la trésorerie de la variation des taux de change (D)	13
Variation nette de la trésorerie (A) + (B) + (C) + (D)	1 567
.....	
Trésorerie à l'ouverture	789
.....	
Trésorerie à la clôture	2 356
.....	

La trésorerie s'entend comme les liquidités immédiatement disponibles incluant les valeurs mobilières de placement et les dépôts à court terme dont l'échéance est généralement inférieure à trois mois

VARIATION DES CAPITAUX PROPRES CONSOLIDÉS

En millions d'euros	Nombre d'actions	Capital social	Primes et réserves consolidées	Résultat de l'exercice	Ecart de conversion	TOTAL
Solde au 30 juin 1999,	730 910 760	1 462	1 748	-	-	3 210
Augmentation de capital par exercice d'options de souscription d'actions	232 458	-	2	-	-	2
Bénéfice net de l'exercice 1999 (6 mois)	-	-	-	342	-	342
Ajustement du bilan d'ouverture	-	-	39	-	-	39
Variation de l'écart de conversion	-	-	-	-	(15)	(15)
Solde au 31 décembre 1999, avant dividende.	731 143 218	1 462	1 789	342	(15)	3 578

NOTES AUX ETATS FINANCIERS CONSOLIDES

A. PRINCIPES COMPTABLES

Introduction

Le 18 mai 1999, Sanofi-Synthélabo a absorbé les sociétés Sanofi et Synthélabo.

La date d'effet de la fusion pour les seuls comptes consolidés a été fixée au 30 juin 1999 de sorte que le groupe Sanofi-Synthélabo n'enregistre aucun résultat consolidé pour le premier semestre 1999.

Le Groupe Sanofi-Synthélabo est consolidé par mise en équivalence dans les comptes consolidés d'Elf Aquitaine et de L'Oréal qui au 31 décembre 1999 détiennent, directement ou indirectement, respectivement 35,2 % et 19,6 % du capital.

Les états financiers consolidés de Sanofi-Synthélabo sont établis conformément aux dispositions de la loi du 3 janvier 1985 et de son décret d'application du 17 février 1986 et conformément à la réglementation comptable française en vigueur au 31 décembre 1999. Ils sont présentés en Euros. La nouvelle réglementation relative aux comptes consolidés sera appliquée à compter du 1^{er} janvier 2000.

1. Périmètre et critères de consolidation

Les états financiers consolidés comprennent en intégration globale les comptes de Sanofi-Synthélabo et de ses filiales placées sous son contrôle exclusif.

Les sociétés dans lesquelles Sanofi-Synthélabo exerce une influence notable sont consolidées selon la méthode de mise en équivalence. Les sociétés contrôlées conjointement avec d'autres actionnaires sont consolidées selon la méthode de l'intégration proportionnelle.

Certaines filiales détenues de façon temporaire ou dont la consolidation ne présenterait pas un caractère significatif du fait de leur faible importance sont exclues du champ de consolidation.

La liste des sociétés comprises dans le périmètre de consolidation figure au paragraphe C du présent document.

2. Comptabilisation de la fusion du 18 mai 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, est comptabilisée selon les principes suivants :

- La partie attribuable à des éléments identifiés d'actif ou de passif donne lieu, en consolidation, à une réévaluation des comptes des sociétés pour amener leur bilan 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. Les coûts de restructuration ont fait l'objet d'une estimation sur la base des programmes de réorganisation définis par la Direction. Il n'est pas procédé à des affectations spécifiques à des immobilisations incorporelles, compte tenu des caractéristiques propres du secteur pharmaceutique (impossibilité d'identifier séparément les cash-flows futurs, aléas liés à l'accélération de la recherche et à l'imprévisibilité des politiques de santé).
- La partie résiduelle non affectée est inscrite en réduction des capitaux propres consolidés, conformément au bulletin COB n°210.

3. Principes et méthodes de comptabilisation

Les comptes des sociétés consolidées font l'objet de retraitements préalablement à leur consolidation, lorsqu'existent des divergences de principes comptables avec ceux retenus par le Groupe Sanofi-Synthélabo.

3.1. Méthodes de conversion

Chaque filiale étrangère détermine son résultat dans la monnaie la plus représentative de son environnement économique, la monnaie fonctionnelle.

Dans la plupart des cas, la monnaie fonctionnelle retenue est la monnaie locale. Durant la période transitoire courant jusqu'au 31 décembre 2001, les filiales européennes de la zone "in" retiendront progressivement l'Euro comme monnaie

fonctionnelle en remplacement de leur monnaie

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 résultats ; 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, nettes de leur incidence fiscale.

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 résultats 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 résultats au poste "Résultat financier".

3.2. 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 probables d'utilisation.

nationale.

Les immobilisations prises en location sont comptabilisées comme des acquisitions lorsque les conditions des contrats correspondent à celles d'un achat assorti d'un crédit.

Les durées d'amortissement des immobilisations corporelles sont les suivantes :

Constructions	20 ans
Matériel et outillage	8 à 10 ans
Autres immobilisations corporelles	5 à 10 ans

3.3. Immobilisations incorporelles

Lors de la prise de contrôle d'une société, la différence entre le coût d'acquisition des titres comprenant les frais liés et la quote-part correspondante de l'actif net comptable, déterminée selon les normes du Groupe, est comptabilisée selon les principes suivants :

- La partie attribuable à des éléments identifiés d'actif ou de passif donne lieu, en consolidation, à une réévaluation des comptes de la société pour amener son bilan à sa valeur pour le Groupe. Cette valeur est déterminée à partir d'une évaluation effectuée à la date d'acquisition ou à une date proche et en tenant compte des éventuels coûts de restructuration de la société acquise.
- La partie résiduelle non affectée est inscrite à l'actif du bilan sous la rubrique " Survaleurs ".

Ces survaleurs sont amorties sur des durées variables n'excédant pas 40 années, et déterminées en fonction du pays et de l'activité dans lesquels l'investissement a été réalisé; cependant un amortissement exceptionnel est constaté dans la mesure où interviennent des modifications significatives remettant en cause de manière durable la substance de l'investissement initial.

Les brevets sont amortis sur la durée de protection légale ou sur leur durée d'utilisation estimée lorsqu'elle est inférieure.

Les licences sont amorties sur la durée du contrat ou sur leur durée d'utilisation estimée lorsqu'elle est inférieure.

Les marques, droits aux baux et fonds de commerce figurent à l'actif pour leur coût d'acquisition. Ils sont amortis linéairement sur leur durée d'utilisation 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 immobilisées pour la valeur de marché des brevets ou des droits assimilés sur la molécule. Celle-ci fait l'objet d'un amortissement comme précisé ci-avant. La partie relative aux travaux de développement est comptabilisée en charge immédiatement.

3.4. Titres de participations non consolidés

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.

3.5. Recherche et Développement

Les frais de recherche et de développement sont enregistrés en charges dans la période où ils sont engagés.

3.6. Stocks et engagements de rachat de produits

Les stocks sont évalués au prix de revient ou à leur valeur nette réalisable si elle est inférieure. 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 font l'objet d'une évaluation à la clôture de la période et sont provisionnés.

3.7. Valeurs mobilières de placement

Les valeurs mobilières de placements sont évaluées au prix d'achat ou au prix du marché si celui-ci est inférieur. Elles comprennent les actions propres détenues aux fins des plans d'achat d'actions et de régularisation de cours. 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.

3.8. Résultat financier

Le résultat financier net comprend les intérêts nets et les pertes et profits de change. Il exclut les escomptes à caractère commercial, comptabilisés en réduction du chiffre d'affaires consolidé. Sauf cas exceptionnel, les intérêts intercalaires relatifs au financement d'immobilisations corporelles ne sont pas capitalisés.

3.9. Impôts

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. Seuls les impôts différés actifs nets dont la réalisation est probable sont pris en compte.
- les déficits reportables lorsque leur réalisation est probable.

Les retenues à la source sur redevances tant intra-groupe que provenant des tiers sont comptabilisées sur la ligne Impôts du compte de résultat.

3.10. Engagements envers les salariés

a) 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.

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.

b) Les autres avantages sociaux (soins médicaux, assurances vie) que les sociétés du Groupe ont consentis aux salariés au-delà de leur période d'activité sont également provisionnés sur la base d'une estimation actuarielle des droits potentiels acquis par les salariés à la date du bilan.

3.11. Instruments financiers

Le Groupe utilise des instruments financiers pour réduire son exposition aux risques des fluctuations des parités de change et des taux d'intérêts.

Ces instruments portent sur des actifs et des passifs existant à la clôture de la période et le cas échéant, sur des engagements concernant des transactions futures.

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 sont inscrits en résultat.

4. Bénéfice net par action

Le bénéfice net consolidé par action est calculé sur la moyenne pondérée du nombre d'actions en circulation durant chaque période considérée. Lorsqu'il y a division du nominal ou attribution d'actions gratuites, le bénéfice net par action des années antérieures est ajusté en conséquence.

Le bénéfice net dilué calculé en supposant, d'une part l'exercice des options et des bons de souscription d'actions 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, est indiqué quand l'incidence de la dilution est supérieure à 5 %. Le calcul du bénéfice net dilué n'est pas effectué si les conditions de marché rendent improbables l'exercice des bons et des options ainsi que la conversion des instruments financiers existants.

5 Comptabilisation des accords avec Bristol Myers Squibb et Searle

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®).

Aux termes des accords entre Sanofi-Synthélabo et BMS :

- Sanofi-Synthélabo inventeur des deux molécules perçoit une redevance de découvreur comptabilisée en marge brute.
- En Allemagne, Italie, Espagne, Grèce, Amérique Latine et Australie, la commercialisation est opérée sous le régime du co-marketing.
Dans un certain nombre de pays d'Europe de l'Est, d'Afrique, d'Asie et du Moyen Orient, les produits seront commercialisés exclusivement soit par Sanofi-Synthélabo soit par BMS.
Dans tous les cas cités ci-dessus, chaque groupe consolide dans ses comptes les recettes et les charges de son exploitation propre.
- Dans les autres pays d'Europe et d'Asie (hors Japon), la commercialisation est réalisée en co-promotion (mise en commun des moyens commerciaux) sous le leadership opérationnel de Sanofi-Synthélabo. Sanofi-Synthélabo consolide l'intégralité des ventes des médicaments, ainsi que les charges correspondantes. La quote-part de résultat revenant à BMS est comptabilisée dans la marge brute.
- Aux Etats-Unis et au Canada, la commercialisation est réalisée sous le leadership opérationnel de BMS. Sanofi-Synthélabo ne comptabilise ni les ventes ni les charges, mais enregistre sa quote-part de résultat en marge brute.
- Au Japon, Sanofi-Synthélabo a concédé une licence à BMS et à un autre laboratoire pharmaceutique japonais.
- Les études cliniques complémentaires de différenciation sont co-financées 50/50 par les deux partenaires.

Ainsi Sanofi-Synthélabo a adopté une présentation économique des opérations dans ses comptes ; cette présentation est conforme à la nature juridique des accords, puisque, dans la plupart des cas, les situations sont régies par des contrats ou des sociétés transparentes plutôt que par des sociétés communes. Elle permet de publier un résultat opérationnel consolidé qui retient directement la quote-part de Sanofi-Synthélabo dans l'ensemble des opérations.

S'agissant du financement de ces opérations, chaque partenaire assure un financement égalitaire des besoins.

Enfin dans la plupart des pays, la nature même des contrats et l'utilisation de structures juridiques adaptées (joint-ventures transparentes) permettent à chaque partenaire de retenir directement dans ses comptes la quote-part de résultat imposable qui lui revient.

Accords avec Searle

Le Groupe est également présent aux Etats-Unis au travers de la Joint Venture Lorex Pharmaceuticals détenue à 49 % par le Groupe et à 51 % par Searle.

Cette Joint Venture qui assure en particulier la commercialisation de l'hypnotique Zolpidem (Ambien®) sur le territoire américain, est consolidée selon la méthode de l'intégration proportionnelle.

La convention de partage de résultat, renégociée en 1998, stipule qu'en 1998 10 % du résultat revient à Sanofi-Synthélabo (contre 90 % à Searle). Le pourcentage est porté à 18 % pour 1999, 40 % en 2000, 47 % en 2001 et 49 % du 1^{er} janvier au 15 avril 2002. Le 16 avril 2002, la partie détenue par Searle dans Lorex Pharmaceuticals (51 %) sera acquise par le Groupe.

L'écart entre le résultat de Lorex Pharmaceuticals appréhendé à hauteur de 49 % et la part revenant contractuellement à Sanofi-Synthélabo, soit 10 % en 1998 et 18 % en 1999 est comptabilisé au poste " Partage de résultat Lorex ".

B. PRESENTATION DES ETATS FINANCIERS

1. Impact des variations de périmètre

Le bilan consolidé au 30 juin 1999 tient compte de la déconsolidation du secteur Beauté de Sanofi, compte tenu du contrat de cession ferme signé par Sanofi et Artémis avant la date de la fusion. Les titres des sociétés déconsolidées figurent sur la ligne "Autres immobilisations financières" tandis que les comptes courants nets des filiales du secteur Beauté avec le Groupe sont positionnés en "Autres actifs circulants". Ces deux éléments ont été payés par l'acquéreur le 28 décembre 1999 et figurent en trésorerie au 31 décembre 1999.

Les branches Diagnostics et Santé Animale ainsi que la participation dans le groupe Entremont ont également été cédées postérieurement à la fusion. La plus value réalisée au second semestre 1999 a été comptabilisée directement en capitaux propres.

Le poids des trois activités cédées dans le bilan consolidé du 30 juin 1999 se présente comme suit :

En millions d'euros

Immobilisations corporelles et incorporelles.....	62
Sociétés mises en équivalence.....	66
Autres immobilisations financières.....	14
Stocks.....	66
Clients et comptes rattachés.....	105
Autres actifs circulants.....	22
Trésorerie.....	10
Total Actif	345
Capitaux propres.....	213
Intérêts minoritaires.....	16
Dettes et passifs long terme.....	7
Fournisseurs.....	39
Autres passifs circulants.....	40
Dettes financières court terme.....	30
Total Passif	345

La contribution des activités cédées aux résultats des périodes présentées est non significative.

La ligne "Cession d'actifs" du tableau de flux de trésorerie comprend le prix de cession exprimé en valeur d'entreprise de ces principales cessions, y compris le secteur Beauté, pour un montant de 1 338 millions d'euros.

2. Immobilisations corporelles

Valeurs nettes en millions d'euros	31 décembre 1999	30 juin 1999
Répartition par nature		
Terrains.....	48	67
Constructions.....	361	350
Matériel et outillage.....	361	355
Agencements, installations et autres.....	122	118
Immobilisations en cours	251	203
TOTAL.....	1 143	1 093

La dotation aux amortissements des immobilisations corporelles s'est élevée à 93 millions d'euros au cours du second semestre 1999.

3. Immobilisations incorporelles

en millions d'euros	31 décembre 1999	30 juin 1999
Survaleurs.....	3	-
Marques.....	40	39
Brevets, concessions, licences et autres.....	190	190
Logiciels et progiciels.....	58	47
Sous-total autres incorporels.....	288	276
TOTAL VALEURS BRUTES	291	276
Amortissements et dépréciations.....	(30)	-
VALEURS NETTES.....	261	276

4. Sociétés Mises en Equivalence

Participation dans Yves Rocher

Aux côtés de Monsieur Yves Rocher majoritaire, Sanofi-Synthélabo détient 39,09% de la Financière Yves Rocher et 41,98% des Laboratoires de Biologie Végétale Yves Rocher société holding et d'exploitation dans laquelle la Financière Yves Rocher détient une participation de 49,04%. Compte tenu de l'auto-contrôle des Laboratoires de Biologie Végétale Yves Rocher, Sanofi-Synthélabo possède directement et indirectement un intérêt financier de 63,81% dans le groupe Yves Rocher.

Ce pourcentage diminue chaque année (tout en restant supérieur à 50%) du fait, d'une part, de la création d'un fonds commun de placement en titres des Laboratoires de Biologie Végétale Yves Rocher ouvert à l'ensemble du personnel du groupe Yves Rocher et, d'autre part, de la levée d'options de souscription d'actions et de certificats d'investissements consentis au personnel d'encadrement des Laboratoires de Biologie Végétale Yves Rocher.

La contribution du groupe Yves Rocher aux résultats de Sanofi-Synthélabo était une perte de 3 millions d'euros en 1998.

En raison d'un litige intervenu du fait de la fusion opérée le 18 mai 1999 entre Sanofi et Synthélabo et relatif à l'inscription en compte au nom de Sanofi-Synthélabo des actions détenues antérieurement à cette date par Sanofi dans les sociétés Financière Yves Rocher et Laboratoires de Biologie Végétale Yves Rocher, lesdites actions ont été placées le 11 juin 1999, à titre conservatoire, pour une période d'un an sous séquestre judiciaire.

D'autre part, en date du 10 décembre 1999, l'Assemblée Générale des Laboratoires de Biologie Végétale Yves Rocher a procédé à la révocation des administrateurs de cette société représentant Sanofi-Synthélabo.

Sanofi-Synthélabo a engagé les actions nécessaires au plan judiciaire afin de pouvoir exercer la totalité de ses droits au titre de ses participations dans le Groupe Yves Rocher et considère qu'elle doit continuer à mettre en équivalence, dans ses comptes consolidés 1999 les participations qu'elle détient dans les sociétés du Groupe Yves Rocher.

Ces dernières ayant refusé de communiquer leurs comptes 1999, les valeurs reprises pour la mise en équivalence de ces participations sont celles au 31 décembre 1998. Sur la base des informations publiques, la mise en équivalence d'Yves Rocher n'aurait pu avoir qu'un impact positif limité sur les comptes.

Les participations et avances aux sociétés en équivalence se présentent comme suit :

	31 décembre 1999	30 juin 1999
Groupe Yves Rocher	222	222
Groupe Entremont	-	66
Autres participations pharmaceutiques.....	11	13
TOTAL	233	301

La participation de 46,02 % dans le Groupe Entremont a été cédée en date du 5 juillet 1999. La plus value dégagée a été comptabilisée en correction du bilan d'ouverture et n'a donc pas impacté le résultat de la période.

La part dans les résultats des sociétés mises en équivalence provient des Autres participations pharmaceutiques.

5. Titres de participation et avances - Autres sociétés

Au 31 décembre 1999, les participations de Sanofi-Synthélabo qui ne sont ni consolidées ni mises en équivalence, représentent un montant de 68 millions d'euros contre 805 millions d'euros au 30 juin 1999.

Le solde du 30 juin 1999 comprenait les titres du secteur Beauté pour 684 millions d'euros. Conformément aux accords signés avant la fusion, le secteur Beauté a été cédé au cours du second semestre 1999.

6. Investissements

Les investissements figurant au tableau de flux de trésorerie consolidés comprennent :

<i>en millions d'euros</i>	1999 (6 mois)
Acquisitions d'immobilisations corporelles	208
Acquisitions d'immobilisations incorporelles	16
Titres consolidés et survaleurs	3
TOTAL	227

Les principaux investissements corporels réalisés au cours de la période concernent :

- en France, la réalisation d'installations industrielles de chimie pharmaceutique pour les nouvelles molécules,
- à l'Etranger, la modernisation des sites industriels,
- l'adaptation des moyens visant à regrouper les effectifs après la fusion dans l'ensemble des filiales à travers le monde.

7. Autres actifs circulants

Les autres actifs circulants s'analysent ainsi :

Valeurs nettes en millions d'euros	31 décembre 1999	30 juin 1999
Répartition par nature		
Impôts et taxes	229	276
Autres créances	151	428
Charges constatées d'avance	44	55
TOTAL	424	759

Le poste "Autres créances" au 30 juin 1999 comprend un solde de 264 millions d'euros au titre de comptes courants avec le secteur Beauté.

8. Placements et dépôts à court terme

La forte progression de la trésorerie est principalement expliquée par les produits de cession d'actifs encaissés au cours de l'exercice. 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 1999, Sanofi-Synthelabo détient des actions propres pour une valeur nette de 116 millions d'euros essentiellement affectées aux plans d'options d'achat consentis à des membres du personnel. Ces actions figurent au poste "Placements et dépôts à court terme".

9. Capitaux propres

9.1. Survaleurs de fusion imputées sur les capitaux propres

L'écart entre la valeur d'acquisition des titres Sanofi et Synthelabo et l'actif net réévalué au 30 juin 1999 se présente comme suit :

en millions d'euros

Valeur d'acquisition des titres.....	4 132
Actif net réévalué.....	3 210
Survaleur imputée sur les Capitaux propres.....	922

La valeur d'acquisition des titres a été déterminée sur la base des augmentations de capital consécutives à la fusion, primes incluses. L'actif net réévalué a fait l'objet d'un ajustement de 39 millions d'euros au cours du second semestre 1999.

Si cette survaleur avait été inscrite à l'actif, la charge d'amortissement correspondante se serait élevée à 12 millions d'euros sur la base d'une durée d'amortissement de 40 ans.

9.2. Options de souscription d'actions

Les conditions des plans d'options de souscription d'actions accordées par Sanofi aux membres du personnel du Groupe préalablement à la fusion se présentent comme suit (en équivalent actions Sanofi-Synthélabo) :

Date de l'Assemblée générale	21 mai 1992	21 mai 1992	21 mai 1992
Date du Conseil d'Administration	1 ^{er} juin 1994	20 septembre 1995	18 septembre 1996
Nombre total d'options attribuées	1 056 000	1 056 000	1 056 000
- dont Dirigeants.....	187 000	176 660	172 120
Nombre de bénéficiaires	313	322	360
- dont Dirigeants.....	13	13	13
Point de départ d'exercice des options	2 juin 1995	21 septembre 1996	19 septembre 1997
Date d'expiration	1 juin 2001	20 septembre 2002	18 septembre 2003
Prix de souscription (en euros).....	7,50	10,26	14,56
Nombre d'actions souscrites au 31/12/99.....	824 200	430 730	129 020

L'augmentation des capitaux propres qui résulterait de la levée des options non levées à la clôture représenterait environ 22 millions d'euros.

Les levées d'options correspondant aux plans ci-dessus ont conduit à créer 232 458 actions de 2 euros au cours du second semestre 1999 pour un montant global de 2 millions d'euros primes comprises.

9.3. Options d'achat d'actions

Les conditions des plans d'options d'achat d'actions accordées aux membres du personnel du Groupe préalablement à la fusion se présentent comme suit (en équivalent actions Sanofi-Synthélabo) :

Origine	Date de l'Assemblée Générale	Date du Conseil d'Administration	Nombre total d'options attribuées	- dont Dirigeants	Nombre total de bénéficiaires	- dont Dirigeants	Point de départ des options	Date d'expiration	Prix d'achat en euros	Nombre d'actions achetées au 31/12/99
Synthélabo	28/06/90	15/12/93	364 000	197 600	35	4	15/12/98	15/12/13	6,36	344 400
Synthélabo	28/06/90	18/10/94	330 200	5 200	35	1	18/10/99	18/10/14	6,01	249 600
Synthélabo	28/06/90	15/12/94	49 400	46 800	4	3	15/12/99	15/12/14	5,86	37 200
Synthélabo	28/06/90	12/06/95	39 000	39 000	1	1	12/06/00	12/06/15	7,18	-
Synthélabo	28/06/90	17/10/95	13 000	13 000	1	1	17/10/00	17/10/15	8,47	-
Synthélabo	28/06/90	15/12/95	442 000	317 200	8	6	15/12/00	15/12/15	8,50	-
Synthélabo	28/06/90	12/01/96	208 000	10 400	40	2	12/01/01	12/01/16	8,56	-
Synthélabo	28/06/90	05/04/96	228 800	10 400	41	2	05/04/01	05/04/16	10,85	-
Sanofi	04/07/97	22/09/97	1 120 000	212 800	400	13	23/09/99	22/09/04	21,46	16 400
Synthélabo	28/06/90	14/10/97	262 080	124 800	27	6	14/10/02	14/10/17	19,73	-
Synthélabo	28/06/90	01/04/98	296 400	176 280	17	2	26/06/03	25/06/18	28,38	-
Sanofi	04/06/97	10/12/98	1 200 000	261 600	415	13	11/12/00	10/12/05	34,95	-
Synthélabo	23/06/98	30/03/99	716 040	137 800	108	7	31/03/04	30/03/19	38,08	-

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 1999.

10. Emprunts à long terme (partie à plus d'un an)

Echéancier de remboursement des emprunts :

<i>en millions d'euros</i>	31 décembre 1999
Année 2001	12
Année 2002	11
Année 2003	54
Année 2004.....	8
Année 2005 et au-delà	52
TOTAL	137

Répartition par taux d'intérêt :

<i>en millions d'euros</i>	31 décembre 1999
Moins de 5 %	63
5 à 7,5 %	2
7,5 à 10 %	71
Plus de 10 %	1
TOTAL	137
Dont taux fixe	88
taux variable	49

La ventilation de la dette dans le tableau ci-dessus tient compte des opérations de couverture de taux réalisées sur les marchés de gré à gré. La répartition par taux d'intérêt a été effectuée en fonction des taux à la clôture de l'exercice.

Une part importante de l'endettement long terme est adossée à des contrats de crédit-bail.

Répartition par monnaie d'endettement :

<i>en millions d'euros</i>	31 décembre 1999
Franc Français	126
Dollar US	2
Lire Italienne	3
Autres	6
TOTAL	137

11. Autres passifs à long terme

Les autres passifs à long terme figurant aux bilans consolidés comprennent :

<i>en millions d'euros</i>	31 décembre 1999	30 juin 1999
Provisions pour retraites et indemnités assimilées	376	368
Provisions pour risques et charges	302	212
Provisions pour restructurations.....	135	478
Autres	33	16
TOTAL	846	1 074

Les litiges et procès en cours liés aux activités courantes font l'objet d'une provision dès lors que les circonstances l'exigent. Une évaluation des risques de cette nature a été effectuée avec le concours des avocats de Sanofi-Synthélabo et il a été estimé que l'issue de ces affaires n'aura pas de conséquences dommageables significatives pour Sanofi-Synthélabo.

Les opérations de restructuration liées à la fusion portent essentiellement sur le regroupement des sièges au niveau mondial ainsi que la réorganisation des forces de ventes. Elles sont couvertes en France par un plan de départ à la retraite à partir de 55 ans.

La réduction du poste " Provisions pour restructurations " par rapport au 30 juin 1999 reflète les coûts de restructuration engagés sur le second semestre 1999 ainsi que ceux à engager au cours de l'exercice 2000 et classifiés en " autres passifs circulants ".

12. Autres passifs circulants

Les autres passifs circulants figurant aux bilans consolidés comprennent :

<i>en millions d'euros</i>	31 décembre 1999	30 juin 1999
Impôts et taxes	297	358
Dettes sociales	290	259
Provisions pour restructurations	188	4
Autres dettes	476	359
TOTAL	1 251	980

13. Engagements financiers

Le recensement des engagements hors bilan de Sanofi-Synthélabo au 31 décembre 1999 s'établit ainsi :

<i>en millions d'euros</i>	31 décembre 1999
<u>Engagements donnés</u>	
Nantissements et hypothèques	14
Avals, cautions et garanties.....	79
Couverture de taux	335
Options de change (1)	279
Autres	30
TOTAL	737

Engagements reçus

Avals, cautions, garanties, hypothèques et nantissements	82
Lignes de crédits confirmées non utilisées	286
Couverture de taux	170
Options de change (2)	122
TOTAL	660

Engagements réciproques

Achats à terme de devises	79
Ventes à terme de devises	362
Instruments de couverture de taux	750
TOTAL	1 191

(1) dont sur USD 228 millions d'euros

(2) dont sur USD 107 millions d'euros

Les ventes à terme de devises portent principalement sur le Dollar US (265 millions d'euros), la Livre Sterling (36 millions d'euros) et le Dollar Canadien (14 millions d'euros).

Les achats à terme de devises portent principalement sur le Franc Suisse (54 millions d'euros), la Livre Sterling (10 millions d'euros) et le Dollar US (9 millions d'euros).

14. Frais de personnel

Les frais de personnel se sont élevés à 696 millions d'euros au cours du second semestre 1999. Les effectifs étaient de 29 312 personnes au 31 décembre 1999.

Les frais de personnel intègrent les indemnités de départ versées durant la période.

Le montant des rémunérations versées aux principaux dirigeants du Groupe au cours du second semestre 1999 est de 5,1 millions d'euros pour un effectif moyen de 21 personnes.

15. Autres éléments non opérationnels

Les autres éléments non opérationnels s'analysent comme suit :

<i>en millions d'euros</i>	1999 (6 mois)
Plus et moins values de cessions	2
Amortissements des immobilisations incorporelles et survaleurs	(24)
TOTAL	(22)

16. Impôt sur les bénéfices

L'impôt sur les bénéfices de la période se ventile comme suit :

<i>en millions d'euros</i>	1999 (6 mois)
Impôts exigibles	(182)
Impôts différés	20

TOTAL (162)

L'écart entre le taux effectif d'imposition et le taux de l'impôt sur les sociétés en vigueur en France s'analyse comme suit :

<i>en pourcentage</i>	1999 (6 mois)
Taux de l'impôt en vigueur en France	40
Effet de la taxation à taux réduit ...	(4)
Autres	(4)
Taux effectif d'imposition	32

Le poste "Autres" comprend notamment l'écart entre le taux français et les taux applicables à l'étranger.

17. Relations avec les entreprises liées

Les principales relations à caractère financier existant avec les Groupes Elf Aquitaine et L'Oréal préalablement à la fusion ont été dénouées au 31 décembre 1999.

18. Information sectorielle

Exercice 1999 (6 mois) <i>(en millions d'euros)</i>	TOTAL	Europe	Amérique du Nord	Reste du monde
Ventes aux tiers.....	2 658	1 738	326	594
Immobilisations corporelles nettes	1 143	1 046	27	70
Investissements corporels	208	190	5	13

Les ventes sont attribuées aux zones en fonction de la localisation géographique des clients tiers.

C. LISTE DES SOCIETES COMPRISES DANS LE PERIMETRE DE CONSOLIDATION DURANT L'EXERCICE 1999

1 . Sociétés intégrées globalement

		Contrôle %	Intérêt financier %			Contrôle %	Intérêt financier %
Santé							
Sanofi-Synthélabo.....	France	100	100				
ADIL Instruments S.A. (3).....	France	74	74				
Astra Synthélabo AB.....	Suède	50	50	Lorex Synthélabo Ltd.....	Royaume-Uni	100	100
Ceva Hellas LLC (3).....	Grèce	100	100	Lorex Synthélabo UK & Ireland Ltd	Royaume-Uni	100	100
Chinois	Hongrie	99	99	Nippon Sanofi Co Ltd	Japon	100	100
Commercial Sanagro (3).....	Espagne	100	100	Nippon Euro Porgès Co Ltd.....	Japon	95	95
Dakota Pharm	France	100	100	Pasteur Sanofi Diagnostics (3)	France	74	74
Deutsche Pharma	Chili	100	100	Phylaxia Sanofi Oltoanyagtermelo R.T (3).....	Hongrie	100	100
EAF (3).....	France	100	100	Porges	France	100	100
Ela Angeion Llc.....	Etats-Unis	100	100	Porges GmbH	Allemagne	100	100
Ela Bénélux	Belgique	100	100	Porges Lda	Portugal	100	100
Ela France	France	100	100	Porges SL.....	Espagne	100	100
Ela Izasa	Espagne	51	51	Porges SRL.....	Italie	100	100
Ela Medical.....	France	100	100	Porges UK Ltd.....	Royaume-Uni	100	100
Ela Medical BV	Pays-Bas	100	100	Rudefsa.....	Mexique	100	100
Ela Medical GmbH.....	Allemagne	100	100	Sanofi-Synthélabo NV.....	Belgique	100	100
Ela Medical Inc.....	Etats-Unis	100	100	Sanagro SA (3)	Espagne	100	100
Ela Medical Japan	Japon	100	100	Sanofi Animal Health Ltd (3)	Royaume-Uni	100	100
Ela Medical S.A.....	Suisse	100	100	Sanofi Biocom Pharma Holding B.V	Pays-Bas	50	50
Ela Medical Spa.....	Italie	100	100	Sanofi Biocom Sp. Zoo.....	Pologne	100	50
Ela Medical UK.....	Royaume-Uni	100	100	Sanofi-Synthélabo B.V.	Pays-Bas	100	100
Ela Recherche	France	100	100	Sanofi Canada, Inc (S.W. Inc).....	Canada	100	100
Europar	France	100	100	Sanofi-Ceva GmbH (3).....	Allemagne	100	100
Francopia	France	100	100	Sanofi Chimie	France	100	100
Fujisawa-Synthélabo	Japon	51	51	Sanofi Concept.....	France	100	100
Fujisawa-Synthélabo Pharmaceuticals	Taiwan	51	51	Sanofi Développement Pharma.....	France	100	100
Genetic Systems Corporation (3)	Etats-Unis	74	74	Sanofi Diagnostics Pasteur (3).....	France	74	74
Groupement Fabrication Pharmaceutique.	France	60	60	Sanofi Diagnostics Pasteur BV (3).....	Pays-Bas	74	74
Hangzhou Sanofi-Synthélabo Minsheng Pharmaceutical Co Ltd..	Chine	55	55	Sanofi Diagnostics Pasteur GmbH (3).....	Allemagne	74	74
Henning Berlin GmbH.....	Allemagne	100	100	Sanofi Diagnostics Pasteur HGmbH (3).....	Autriche	74	74
Institut d'Édition Sanofi- Synthélabo	France	100	100	Sanofi Diagnostics Pasteur Inc (3)	Canada	74	74
Inverni Della Beffa Spa.....	Italie	100	100	Sanofi Diagnostics Pasteur, Inc (3)	Etats-Unis	74	74
Kasei Synthélabo KK.....	Japon	50	50	Sanofi Diagnostics Pasteur Lda (3).....	Portugal	74	74
Laboratoires Dentoria	France	100	100	Sanofi Diagnostics Pasteur Ltd (3).....	Royaume-Uni	74	74
Laboratoires Goupil	France	100	100	Sanofi Diagnostics Pasteur NV (3)	Belgique	74	74
Laboratoires Irex.....	France	100	100	Sanofi Diagnostics Pasteur			
Laboratoires Maphar	Maroc	80	80				
Laboratoires Synthélabo	France	100	100				
Laboratoires Synthélabo France.....	France	100	100				
Leiras Synthélabo Oy.....	Finlande	51	51				
Lichtenstein GmbH.....	Allemagne	100	100				
Lichtenstein Verwaltungs GmbH ..	Allemagne	100	100				

(1) Société entrée dans le périmètre de consolidation sur le second semestre 1999

(2) Joint Venture avec Bristol Myers Squibb consolidées selon les principes décrits en note A.5

(3) Sociétés cédées au cours de l'exercice 1999 - Les sociétés absorbées lors des restructurations internes ne sont pas reprises dans la liste.

d'Applications de Biologie			
Médicale (SRABM)	France	100	100
Sodip.....	Suisse	100	100
Sogetic	France	100	100
Sophavet SA (3).....	Maroc	100	100
SPI	France	100	100
Sylachim	France	100	100
Synthélabo AO	Russie	100	100
Sanofi-Synthélabo GmbH.....	Allemagne	100	100
Sanofi-Synthélabo Beteiligungs GmbH	Allemagne	100	100

				Contrôle	Intérêt
					financier
				%	%

2. Société intégrée proportionnellement

Lorex Pharmaceuticals Inc.	Etats-Unis			49	18
---------------------------------	------------	--	--	----	----

3. Sociétés mises en équivalence

Santé

Alcaliber SA	Espagne			40	40
Belgopia SA NV	Belgique			49	49
CKW Pharma-Extrakt	Allemagne			50	50
Mediline Ltd.....	Israël			27	27
Sofarimex	Portugal			40	40

Beauté

Yves Rocher (groupe)	France			42	64
----------------------------	--------	--	--	----	----

Entremont (groupe)	France⁽³⁾			46	46
---------------------------------	-----------------------------	--	--	-----------	-----------

		Contrôle	Intérêt
		%	financier
		%	%
Synthélabo Biomedical.....	France	100	100
Synthélabo Biomoléculaire.....	France	100	100
Synthélabo Delagrangé Del Peru..	Pérou	100	100
Synthélabo Groupe	France	100	100
Synthélabo Ilac	Turquie	99	86
Synthélabo (Thailand) Ltd.....	Thaïlande	55	55
Synthélabo Lavipharm AE.....	Grèce	61	61
Synthélabo Medica RT.....	Hongrie	100	100
Synthélabo Netherlands BV	Pays-Bas	100	100
Sanofi-Synthélabo OTC	France	100	100
Sanofi-Synthélabo de Colombia S.A.	Colombie	100	100
Synthélabo Pharma Romania	Roumanie	100	100
Synthélabo Pharma Suisse	Suisse	100	100
Sanofi-Synthélabo s.r.o.	Rép.Tchèque	100	100
Synthélabo Pharmaceuticals KK....	Japon	100	100
Synthélabo Polska	Pologne	100	100
Sanofi-Synthélabo Rec.	Chili	53	53
Synthélabo Recherche	France	100	100
Synthélabo Scandinavia	Danemark	100	100
Synthélabo Slovakia SRO	Slovaquie	100	100
Synthélabo South Africa.....	Afrique du Sud	100	100
Synthélabo Sul Americana Ltda.....	Brésil	100	100
Synthélabo Tanabe Chimie	France	50	50
Sanofi-Synthélabo Tunisie	Tunisie	70	70
Synthemedic	Maroc	74	74
Winlon Investments Ltd	Irlande	100	100

(1) Société entrée dans le périmètre de consolidation sur le second semestre 1999

(2) Joint Venture avec Bristol Myers Squibb consolidées selon les principes décrits en note A.5

(3) Sociétés cédées au cours de l'exercice 1999 – Les sociétés absorbées lors des restructurations internes ne sont pas reprises dans la liste.

RESULTATS FINANCIERS CONSOLIDES

<i>en millions d'euros</i>	Exercice
	1999
	(6 mois)

Situation financière en fin d'exercice

Capital	1 462
Nombre d'actions émises	731 143 218
Ventes	2 658
Résultat opérationnel	531
Marge brute d'autofinancement	466
Bénéfice consolidé (avant équivalences et minoritaires)	344
Bénéfice net consolidé - Part du Groupe	342
Dividendes	-

Résultat des opérations réduit à une seule action (en euros)

Bénéfice net consolidé - Part du Groupe	0,47
Dividende attribué à chaque action (montant net)	-

5.2 Comptes consolidés proforma au 31 décembre 1999

5.2.1 Données Financières résumées sur trois ans

Les données proforma des bilans et des comptes de résultats consolidés ont été établies pour chaque période présentée en prenant comme hypothèse la réalisation des fusions respectivement au 31 décembre pour les bilans et à l'ouverture pour les comptes de résultats. Les chiffres relatifs à 1998 et 1999 sont extraits des états financiers proforma (Cf. 5.2.2).

Les chiffres relatifs à 1997 ont été établis selon les mêmes principes que ceux de 1999 et 1998, à l'exception de certains ajustements qui ont été estimés.

En millions d'euros

Bilans consolidés proforma

	au 31 décembre 1999	au 31 décembre 1998	au 31 décembre 1997
Immobilisations corporelles nettes	1 143	1 067	961
Immobilisations incorporelles nettes	261	261	219
Titres mis en équivalence et autres valeurs immobilisées	530	1 402	1 384
Total actif long terme	1 934	2 730	2 564
Stocks nets	764	733	652
Clients nets	1 099	1 177	1 080
Autres actifs circulants	658	927	901
Disponibilités et placements court terme	2 356	791	816
Total actif circulant	4 877	3 628	3 449
TOTAL ACTIF	6 811	6 358	6 013
Capitaux propres	3 578	2 768	2 171
Intérêt minoritaires	33	43	40
Emprunt obligataire		358	599
Emprunt long terme	137	152	143
Autres passifs long terme	846	1 086	1 171
Total capitaux permanents	4 594	4 407	4 124
Fournisseurs	642	597	561
Autres passifs circulants	1 251	987	854
Dettes financières court terme	324	367	474
Total des dettes à court terme	2 217	1 951	1 889
TOTAL PASSIF	6 811	6 358	6 013

Comptes de résultats consolidés proforma

	1999 (12 mois)	1998 (12 mois)	1997 (12 mois)
Ventes	5 350	5 201	5 036
Marge brute	3 858	3 549	3 282
	971	746	609
Résultat opérationnel			
Résultat Financier et autres éléments non opérationnels	(48)	(14)	3
Résultat avant Impôt	923	732	612
Impôt sur les bénéficiaires	(292)	(219)	(151)
Part des minoritaires et équivalences	(6)	4	30
Bénéfice net consolidé - part du Groupe	625	517	491

Rapport des Commissaires aux Comptes sur les comptes consolidés proforma Pour les périodes de 12 mois closes les 31 décembre 1998 et 1999

A la demande du conseil d'administration, nous avons examiné les comptes consolidés proforma, établis en euros, couvrant les deux périodes de 12 mois closes les 31 décembre 1998 et 1999, tels qu'ils sont joints au présent rapport et établis à l'occasion des fusions de Sanofi et de Synthélabo avec Sanofi-Synthélabo le 18 mai 1999.

Ces comptes consolidés proforma ont été établis sous la responsabilité du conseil d'administration le 21 février 2000, à partir des comptes consolidés historiques de Sanofi et de Synthélabo pour la période de 12 mois close le 31 décembre 1998 et la période de 6 mois close le 30 juin 1999 et, de Sanofi-Synthélabo pour l'exercice de 6 mois clos le 31 décembre 1999.

Les comptes consolidés historiques de Sanofi et de Synthélabo pour l'exercice clos le 31 décembre 1998 ont fait l'objet d'une certification sans réserve ni observation de la part de leurs commissaires aux comptes respectifs.

Le compte de résultat consolidé proforma de Sanofi-Synthélabo pour la période de 6 mois close le 30 juin 1999, établi à partir des comptes historiques de Sanofi et de Synthélabo a fait l'objet, de notre part, d'un examen qui ne nous a pas conduits à formuler de réserve ou d'observation dans notre rapport.

Les comptes consolidés historiques de Sanofi-Synthélabo pour l'exercice de 6 mois clos le 31 décembre 1999 ont fait l'objet, de notre part, d'un audit selon les normes de la profession. Ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir une assurance raisonnable que ces comptes consolidés historiques ne comportent pas d'anomalies significatives. Notre audit nous a conduits à

exprimer une opinion sans réserve ni observation sur ces comptes consolidés de l'exercice de 6 mois clos le 31 décembre 1999.

Nous avons effectué notre examen des comptes consolidés proforma selon les normes de la profession. Ces normes requièrent une évaluation des procédures mises en place pour le choix des conventions et l'établissement des comptes proforma ainsi que la mise en œuvre de diligences permettant d'apprécier si les conventions retenues sont cohérentes, de vérifier la traduction chiffrée de ces dernières et de s'assurer de la conformité des méthodes comptables utilisées avec celles suivies pour l'établissement des comptes consolidés de Sanofi-Synthélabo.

Les comptes consolidés proforma ont vocation à traduire l'effet sur des informations financières historiques de la réalisation, à une date antérieure à sa survenance réelle, des fusions de Sanofi et de Synthélabo avec Sanofi-Synthélabo. Ils ne sont toutefois pas nécessairement représentatifs de la situation financière ou des performances qui auraient été constatées si ces fusions étaient survenues à une date antérieure à celle de leur survenance réelle.

A notre avis, les conventions retenues pour établir les comptes consolidés proforma constituent une base raisonnable pour présenter les effets des fusions de Sanofi et de Synthélabo avec Sanofi-Synthélabo. Sur la base de notre examen, nous n'avons pas relevé d'élément de nature à remettre en cause, la traduction chiffrée de ces conventions et la conformité des méthodes comptables avec celles suivies pour l'établissement des comptes consolidés de Sanofi-Synthélabo.

Fait à Paris, le 22 février 2000

Les Commissaires aux Comptes

Befec-Price Waterhouse

Membre de PricewaterhouseCoopers

Ernst & Young Audit

Michel Jouan

Pierre Coll

Dominique Thouvenin

BILANS CONSOLIDES PROFORMA

Avant répartition

ACTIF <i>en millions d'euros</i>	au 31 décembre 1999	au 31 décembre 1998 (Proforma)
Immobilisations corporelles.....	1 143	1 067
Immobilisations incorporelles	261	261
Immobilisations financières.....		
Participations et avances - sociétés en équivalence (note C.1) ...	233	302
Impôts différés long terme nets	159	258
Autres immobilisations financières (note C.1).....	138	842
Total des valeurs immobilisées	1 934	2 730
Actif circulant		
Stocks	764	733
Clients et comptes rattachés	1 099	1 177
Impôts différés court terme nets	234	140
Autres actifs circulants (note C.1)	424	787
Placements et dépôts à court terme	2 154	661
Disponibilités	202	130
Total de l'actif circulant	4 877	3 628
TOTAL DE L'ACTIF	6 811	6 358

BILANS CONSOLIDÉS PROFORMA

Avant répartition

PASSIF <i>en millions d'euros</i>	au 31 décembre 1999	au 31 décembre 1998 (Proforma)
Capitaux propres	3 578	2 768
Intérêts minoritaires	33	43
Dettes à long terme		
Emprunt obligataire convertible	-	358
Emprunts à long terme	137	152
Autres passifs à long terme	846	1 086
Total des capitaux permanents	4 594	4 407
Dettes à court terme		
Fournisseurs et comptes rattachés	642	597
Autres passifs circulants	1 251	987
Emprunts à long terme, partie à moins d'un an	24	55
Autres dettes financières	151	175
Banques	149	137
Total des dettes à court terme	2 217	1 951
TOTAL DU PASSIF	6 811	6 358

COMPTES DE RESULTATS CONSOLIDES PROFORMA

<i>en millions d'euros</i>	Exercice 1999 (12 mois) Proforma	Exercice 1998 (12 mois) Proforma
Ventes (note C.2).....	5 350	5 201
Coût de revient des ventes	(1 492)	(1 652)
Marge Brute	3 858	3 549
Frais commerciaux et généraux	(1 892)	(1 824)
Frais de recherche	(911)	(875)
Partage de résultat Lorex (note B.5)	(84)	(104)
Résultat opérationnel	971	746
Résultat financier	(7)	(7)
Autres éléments non opérationnels (note C.4)	(41)	(7)
Bénéfice avant impôts	923	732
Impôts sur les bénéfices	(292)	(219)
Bénéfice net avant équivalences et intérêts minoritaires	631	513
Part dans le résultat net des sociétés mises en équivalence	2	5
Part des actionnaires minoritaires	(8)	(1)
Bénéfice net consolidé – Part du Groupe	625	517
Bénéfice net consolidé avant plus et moins values	625	495
Bénéfice net consolidé par action dilué (en euros)	0,85	0,72

TABLEAUX DES FLUX DE TRESORERIE CONSOLIDES PROFORMA

Avant répartition

<i>En millions d'euros</i>	Exercice 1999 (12 mois) Proforma	Exercice 1998 (12 mois) Proforma
Bénéfice net	625	517
Intérêts minoritaires	8	1
Résultats non distribués des sociétés mises en équivalence	-	-
Amortissements	236	224
Plus-values sur cessions d'actifs immobilisés (note C.4)	-	(36)
Provisions, impôts différés à long terme et autres	23	(20)
Marge brute d'autofinancement.....	892	686
- Augmentation des stocks	(56)	(100)
- Diminution (augmentation) des clients et comptes rattachés	12	(110)
- Augmentation des fournisseurs et comptes rattachés	73	32
- (Augmentation) diminution des autres actifs / passifs d'exploitation (net)	(93)	47
Flux de trésorerie provenant de l'exploitation (A)	828	555
Acquisitions d'immobilisations corporelles et incorporelles (note C.3)	(393)	(376)
Acquisitions de titres et octroi de prêts	(21)	(58)
Sous-total investissements	(414)	(434)
Cessions d'actifs (note C.1)	1 368	99
Remboursements de prêts, avances à long terme et autres flux d'investissement	8	(35)
Flux de trésorerie affectés aux investissements (B)	962	(370)
Augmentation de capital Sanofi-Synthélabo	6	11
Dividendes versés :		
- aux actionnaires de Sanofi-Synthélabo (y compris précompte mobilier).....	(178)	(167)
- aux actionnaires minoritaires des filiales	(7)	(1)
Nouveaux emprunts à long terme	17	11
Remboursements d'emprunts	(31)	(15)
Variation nette des emprunts à moins d'un an	(45)	(85)
Flux de trésorerie affectés aux opérations de financement (C)	(238)	(246)
Incidence sur la trésorerie de la variation des taux de change (D)	13	(4)
Incidence sur la trésorerie de la déconsolidation du secteur Beauté (E).....	-	39
Variation nette de la trésorerie (A) + (B) + (C) + (D) + (E)	1 565	(26)
Trésorerie à l'ouverture	791	817
Trésorerie à la clôture	2 356	791

La trésorerie s'entend comme les liquidités immédiatement disponibles incluant les valeurs mobilières de placement et les dépôts à court terme dont l'échéance est généralement inférieure à trois mois.

NOTES AUX ETATS FINANCIERS CONSOLIDES PROFORMA

A) Préambule

Le 18 mai 1999, Sanofi-Synthélabo a absorbé les sociétés Sanofi et Synthélabo.

La date d'effet de la fusion pour les besoins des seuls comptes consolidés a été fixée au 30 juin 1999 de sorte que le Groupe Sanofi-Synthélabo n'a enregistré aucun résultat consolidé pour le premier semestre 1999.

Des comptes de résultats consolidés proforma sont présentés afin d'évaluer l'effet des fusions comme si celles-ci s'étaient réalisées au début de chacune des périodes présentées. Ils sont établis en conformité avec les principes comptables consolidés présentés en partie B. Les comptes de résultats proforma comparent un exercice de 12 mois en 1999 à un exercice de 12 mois en 1998.

Les principaux ajustements permettant de passer des comptes publiés en 1998 de Sanofi et Synthélabo à ceux de Sanofi-Synthélabo proforma sont les suivants :

- Déconsolidation du secteur Beauté.
- Elimination des dotations aux amortissements des survaleurs préexistantes.
- Harmonisation des principes comptables, notamment en matière d'engagements de retraites, d'amortissements d'immobilisations incorporelles et d'impôts différés.
- Harmonisation de présentation.

L'effet sur le résultat de l'emprunt obligataire émis par Sanofi et dont la période de remboursement s'est achevée le 31 mars 1999 n'a pas été éliminé dans les comptes consolidés proforma. Le résultat par action proforma est par contre présenté sous forme diluée, en prenant notamment pour hypothèse la conversion en actions de l'emprunt obligataire dès le début de chaque période présentée.

Le tableau de passage des résultats publiés de Sanofi et Synthélabo au résultat proforma Sanofi-Synthélabo pour l'exercice 1998 permet d'identifier les retraitements suivants :

En millions d'euros	<u>Chiffre</u> <u>d'affaires</u>	<u>Bénéfice</u> <u>net</u>
Compte de résultat publié au 31 décembre 1998 – Sanofi.....	3 936	322
Compte de résultat publié au 31 décembre 1998 – Synthélabo.	1 914	193
Sous total	5 850	515
Déconsolidation de la branche Beauté (Sanofi).....	(582)	(40)
Elimination des dotations aux amortissements des survaleurs préexistantes	-	52
Harmonisations de présentation.....	(39)	-
Harmonisations d'autres principes comptables	-	(10)
Elimination d'opérations intercompanies.....	(28)	-
Total proforma	5 201	517

Ces comptes sont donnés à titre d'information uniquement et ne sauraient préjuger des résultats futurs du nouveau Groupe.

De manière similaire, des tableaux de flux de trésorerie proforma sont présentés pour un exercice de 12 mois en 1999 comparé à un exercice de 12 mois en 1998.

Afin d'assurer la comparabilité des périodes, l'impact sur la trésorerie du Groupe des opérations réalisées avec le secteur Beauté est isolé sur une ligne spécifique du tableau de flux de trésorerie.

Le bilan du 31 décembre 1998 proforma présenté en regard du bilan consolidé au 31 décembre 1999 a été établi comme si la fusion s'était réalisée au 31 décembre 1998 et en appliquant les principes comptables consolidés visés en partie B.

Les principaux ajustements pratiqués par rapport aux bilans publiés de Sanofi et Synthélabo sont les suivants :

- Déconsolidation du secteur Beauté.
- Elimination des survaleurs existantes.
- Prise en compte des coûts de restructuration, nets de leur effet fiscal.
- Harmonisation des principes comptables, notamment en matière d'engagements de retraites et d'impôts différés.
- Harmonisation de présentation.

B) Principes comptables

Introduction

Les états financiers consolidés proforma de Sanofi-Synthélabo ont été préparés conformément aux dispositions de la loi du 3 janvier 1985 et de son décret d'application du 17 février 1986 et conformément à la réglementation comptable française en vigueur au 31 décembre 1999. Ils sont présentés en Euros. La nouvelle réglementation relative aux comptes consolidés sera appliquée à compter du 1^{er} janvier 2000.

1. Périmètre et critères de consolidation

Les états financiers consolidés comprennent en intégration globale les comptes de Sanofi-Synthélabo et de ses filiales placées sous son contrôle exclusif.

Les sociétés dans lesquelles Sanofi-Synthélabo exerce une influence notable sont consolidées

selon la méthode de mise en équivalence. Les sociétés contrôlées conjointement avec d'autres actionnaires sont consolidées selon la méthode de l'intégration proportionnelle.

Certaines filiales détenues de façon temporaire ou dont la consolidation ne présenterait pas un caractère significatif du fait de leur faible importance sont exclues du champ de consolidation.

La liste des sociétés comprises dans le périmètre de consolidation figure au paragraphe D du présent document.

2. Comptabilisation de la fusion du 18 mai 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, est comptabilisée selon les principes suivants :

- La partie attribuable à des éléments identifiés d'actif ou de passif donne lieu, en consolidation, à une réévaluation des comptes des sociétés pour amener leur bilan 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. Les coûts de restructuration ont fait l'objet d'une estimation sur la base des programmes de réorganisation définis par la Direction. Il n'est pas procédé à des affectations spécifiques à des immobilisations incorporelles, compte tenu des caractéristiques propres du secteur pharmaceutique (impossibilité d'identifier séparément les cash-flows futurs, aléas liés à l'accélération de la recherche et à l'imprévisibilité des politiques de santé).
- La partie résiduelle non affectée est inscrite en réduction des capitaux propres consolidés, conformément au bulletin COB n°210.

3. Principes et méthodes de comptabilisation

Les comptes des sociétés consolidées font l'objet de retraitements préalablement à leur consolidation, lorsqu'existent des divergences de principes comptables avec ceux retenus par le Groupe Sanofi-Synthélabo.

3.1. Méthodes de conversion

Chaque filiale étrangère détermine son résultat dans la monnaie la plus représentative de son environnement économique, la monnaie fonctionnelle.

Dans la plupart des cas, la monnaie fonctionnelle retenue est la monnaie locale. Durant la période transitoire courant jusqu'au 31 décembre 2001, les filiales européennes de la zone "in" retiendront progressivement l'Euro comme monnaie fonctionnelle en remplacement de leur monnaie nationale.

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 résultats ; 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, nettes de leur incidence fiscale.

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 résultats 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 résultats au poste "Résultat financier".

3.2. 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 probables d'utilisation.

Les immobilisations prises en location sont comptabilisées comme des acquisitions lorsque les conditions des contrats correspondent à celles d'un achat assorti d'un crédit.

Les durées d'amortissement des immobilisations corporelles sont les suivantes :

Constructions	20 ans
Matériel et outillage	8 à 10 ans
Autres immobilisations corporelles	5 à 10 ans

3.3. Immobilisations incorporelles et survaleurs

Lors de la prise de contrôle d'une société, la différence entre le coût d'acquisition des titres comprenant les frais liés et la quote-part correspondante de l'actif net comptable, déterminée selon les normes du Groupe, est comptabilisée selon les principes suivants :

- La partie attribuable à des éléments identifiés d'actif ou de passif donne lieu, en consolidation, à une réévaluation des comptes de la société pour amener son bilan à sa valeur pour le Groupe. Cette valeur est déterminée à partir d'une évaluation effectuée à la date d'acquisition ou à une date proche et en tenant compte des éventuels coûts de restructuration de la société acquise.
- La partie résiduelle non affectée est inscrite à l'actif du bilan sous la rubrique "Survaleurs".

Ces survaleurs sont amorties sur des durées variables n'excédant pas 40 années, et déterminées en fonction du pays et de l'activité dans lesquels l'investissement a été réalisé; cependant un amortissement exceptionnel est constaté dans la mesure où interviennent des modifications significatives remettant en cause de manière durable la substance de l'investissement initial.

Les brevets sont amortis sur la durée de protection légale ou sur leur durée d'utilisation estimée lorsqu'elle est inférieure.

Les licences sont amorties sur la durée du contrat ou sur leur durée d'utilisation estimée lorsqu'elle est inférieure.

Les marques, droits aux baux et fonds de commerce figurent à l'actif pour leur coût d'acquisition. Ils sont amortis linéairement sur leur durée d'utilisation 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 immobilisées pour la valeur de marché des brevets ou des droits assimilés sur la molécule. Celle-ci fait l'objet d'un amortissement comme précisé ci-avant. La partie relative aux travaux de développement est comptabilisée en charge immédiatement.

3.4. Titres de participations non consolidés

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.

3.5. Recherche et Développement

Les frais de recherche et de développement sont enregistrés en charges dans la période où ils sont engagés.

3.6. Stocks et engagements de rachat de produits

Les stocks sont évalués au prix de revient ou à leur valeur nette réalisable si elle est inférieure. 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 font l'objet d'une évaluation à la clôture de la période et sont provisionnés.

3.7. Valeurs mobilières de placement

Les valeurs mobilières de placements sont évaluées au prix d'achat ou au prix du marché si celui-ci est inférieur. Elles comprennent les actions propres détenues aux fins des plans d'achat d'actions et de régularisation de cours. 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 et du prix d'exercice de l'option.

3.8. Résultat financier

Le résultat financier net comprend les intérêts nets et les pertes et profits de change. Il exclut les escomptes à caractère commercial, comptabilisés en réduction du chiffre d'affaires consolidé. Sauf cas exceptionnel, les intérêts intercalaires relatifs au financement d'immobilisations corporelles ne sont pas capitalisés.

3.9. Impôts

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. Seuls les impôts différés actifs nets dont la réalisation est probable sont pris en compte.
- les déficits reportables lorsque leur réalisation est probable.

Les retenues à la source sur redevances tant intra-groupe que provenant des tiers sont comptabilisées sur la ligne Impôts du compte de résultat.

3.10. Engagements envers les salariés

a) Les engagements de Sanofi-Synthelabo 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.

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.

b) Les autres avantages sociaux (soins médicaux, assurances vie) que les sociétés du Groupe ont consentis aux salariés au-delà de leur période d'activité sont également provisionnés sur la base d'une estimation actuarielle des droits potentiels acquis par les salariés à la date du bilan.

3.11. Instruments financiers

Le Groupe utilise des instruments financiers pour réduire son exposition aux risques des fluctuations des parités de change et des taux d'intérêts.

Ces instruments portent sur des actifs et des passifs existant à la clôture de la période et le cas échéant, sur des engagements concernant des transactions futures.

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 sont inscrits en résultat.

4. Bénéfice net par action

Le bénéfice net consolidé par action est calculé sur le capital totalement dilué en réputant convertis à l'ouverture de chaque période les instruments financiers en circulation à la clôture.

5 Comptabilisation des accords avec Bristol Myers Squibb et Searle

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®).

Aux termes des accords entre Sanofi-Synthélabo et BMS :

- Sanofi-Synthélabo inventeur des deux molécules perçoit une redevance de découvreur comptabilisée en marge brute.
- En Allemagne, Italie, Espagne, Grèce, Amérique Latine et Australie, la commercialisation est opérée sous le régime du co-marketing.
Dans un certain nombre de pays d'Europe de l'Est, d'Afrique, d'Asie et du Moyen Orient, les produits seront commercialisés exclusivement soit par Sanofi-Synthélabo soit par BMS.
Dans tous les cas cités ci-dessus, chaque groupe consolide dans ses comptes les recettes et les charges de son exploitation propre.
- Dans les autres pays d'Europe et d'Asie (hors Japon), la commercialisation est réalisée en co-promotion (mise en commun des moyens commerciaux) sous le leadership opérationnel de Sanofi-Synthélabo. Sanofi-Synthélabo consolide l'intégralité des ventes des médicaments, ainsi que les charges correspondantes. La quote-part de résultat revenant à BMS est comptabilisée dans la marge brute.
- Aux Etats-Unis et au Canada, la commercialisation est réalisée sous le leadership opérationnel de BMS. Sanofi-Synthélabo ne comptabilise ni les ventes ni les charges, mais enregistre sa quote-part de résultat en marge brute.
- Au Japon, Sanofi-Synthélabo a concédé une licence à BMS et à un autre laboratoire pharmaceutique japonais.
- Les études cliniques complémentaires de différenciation sont co-financées 50/50 par les deux partenaires.

Ainsi Sanofi-Synthélabo a adopté une présentation économique des opérations dans ses comptes ; cette présentation est conforme à la nature juridique des accords, puisque, dans la plupart des cas, les situations sont régies par des contrats ou des sociétés transparentes plutôt que par des sociétés communes. Elle permet de publier un résultat opérationnel qui retient directement la quote-part de Sanofi-Synthélabo dans l'ensemble des opérations.

S'agissant du financement de ces opérations, chaque partenaire assure un financement égalitaire des besoins.

Enfin dans la plupart des pays, la nature même des contrats et l'utilisation de structures juridiques adaptées (joint-ventures transparentes) permettent à chaque partenaire de retenir directement dans ses comptes la quote-part de résultat imposable qui lui revient.

Accords avec Searle

Le Groupe est également présent aux Etats-Unis au travers de la Joint Venture Lorex Pharmaceuticals détenue à 49 % par le Groupe et à 51 % par Searle. Cette Joint Venture qui assure en particulier la commercialisation de l'hypnotique Zolpidem (Ambien®) sur le territoire américain, est consolidée selon la méthode de l'intégration proportionnelle.

La convention de partage du résultat, renégociée en 1998, stipule qu'en 1998 10 % du résultat revient à Sanofi-Synthélabo (contre 90 % à Searle). Le pourcentage est porté à 18 % pour 1999, 40 % en 2000, 47 % en 2001 et 49 % du 1^{er} janvier au 15 avril 2002. Le 16 avril 2002, la partie détenue par Searle dans Lorex Pharmaceuticals (51 %) sera acquise par le Groupe. L'écart entre le résultat de Lorex Pharmaceuticals appréhendé à hauteur de 49 % et la part revenant contractuellement à Sanofi-Synthélabo, soit 10 % en 1998 et 18 % en 1999 est comptabilisé au poste " Partage de résultat Lorex ".

C) Éléments significatifs sur la présentation des comptes proforma

1) Impact des variations de périmètre

Le bilan consolidé au 31 décembre 1998 tient compte de la déconsolidation du secteur Beauté de Sanofi, compte tenu du contrat de cession ferme signé par Sanofi et Artémis avant la date de la fusion. Les titres des sociétés déconsolidées figurent sur la ligne "Autres immobilisations financières" tandis que les comptes courants nets des filiales du secteur Beauté avec le Groupe sont positionnés en "Autres actifs circulants". Ces deux éléments ont été payés par l'acquéreur le 28 décembre 1999 et figurent en trésorerie au 31 décembre 1999.

Les branches Diagnostics et Santé Animale ainsi que la participation dans le groupe Entremont ont également été cédées postérieurement à la fusion. La plus value réalisée au second semestre 1999 a été comptabilisée directement en capitaux propres.

Le poids des trois activités cédées dans le bilan consolidé du 31 décembre 1998 se présente comme suit :

En millions d'euros

Immobilisations corporelles et incorporelles	60
Sociétés mises en équivalence	67
Autres immobilisations financières	16
Stocks	64
Clients et comptes rattachés	106
Autres actifs circulants	20
Trésorerie	7
Total Actif	340
Capitaux propres	221
Intérêts minoritaires	15
Dettes et passifs long terme	9
Fournisseurs	39
Autres passifs circulants	34
Dettes financières court terme	22
Total Passif	340

La contribution des activités cédées aux résultats des périodes présentées est non significative.

La ligne "Cession d'actifs" du tableau de flux de trésorerie comprend le prix de cession exprimé en valeur d'entreprise de ces principales cessions, y compris le secteur Beauté, pour un montant de 1 338 millions d'euros.

2) Segmentation du Chiffre d'Affaires

En millions d'euros	1999 (12 mois) proforma	1998 (12 mois) proforma
Europe.....	3 540	3 347
Amérique du Nord	631	625
Reste du Monde.....	1 179	1 229
Total	5 350	5 201

3) Acquisitions d'immobilisations corporelles et incorporelles

Les acquisitions d'immobilisations corporelles et incorporelles se répartissent comme suit :

En millions d'euros	1999 (12 mois) proforma	1998 (12 mois) proforma
Acquisitions d'immobilisations corporelles	358	289
Acquisitions d'immobilisations incorporelles	35	87
Total	393	376

4) Autres éléments non opérationnels

Les autres éléments non opérationnels s'analysent comme suit :

En millions d'euros	1999 (12 mois) proforma	1998 (12 mois) proforma
Plus et moins values de cessions	-	36
Amortissements des immobilisations incorporelles et survaleurs	(41)	(43)
Total	(41)	(7)

D) Périmètre de consolidation 1999

1. Sociétés intégrées globalement

	Contrôle %	Intérêt financier %
Santé		
Sanofi-Synthélabo	France	100 100
ADIL Instruments S.A. (3).....	France	74 74
Astra Synthélabo AB.....	Suède	50 50
Ceva Hellas LLC (3).....	Grèce	100 100
Chinoï	Hongrie	99 99
Commercial Sanagro (3).....	Espagne	100 100
Dakota Pharm	France	100 100
Deutsche Pharma.....	Chili	100 100
EAF (3).....	France	100 100
Ela Angeion Llc.....	Etats-Unis	100 100
Ela Bénélux	Belgique	100 100
Ela France.....	France	100 100
Ela Izasa	Espagne	51 51
Ela Medical	France	100 100
Ela Medical BV.....	Pays-Bas	100 100
Ela Medical GmbH.....	Allemagne	100 100
Ela Medical Inc	Etats-Unis	100 100
Ela Medical Japan	Japon	100 100
Ela Medical S.A.	Suisse	100 100
Ela Medical Spa	Italie	100 100
Ela Medical UK.....	Royaume-Uni	100 100
Ela Recherche.....	France	100 100
Europar	France	100 100
Francopia	France	100 100
Fujisawa-Synthélabo	Japon	51 51
Fujisawa-Synthélabo Pharmaceuticals.....	Taiwan	51 51
Genetic Systems Corporation (3).....	Etats-Unis	74 74
Groupement Fabrication Pharmaceutique.....	France	60 60
Hangzhou Sanofi-Synthélabo Minsheng Pharmaceutical Co Ltd	Chine	55 55
Henning Berlin GmbH.....	Allemagne	100 100
Institut d'Édition Sanofi- Synthélabo.....	France	100 100
Inverni Della Beffa Spa	Italie	100 100
Kasei Synthélabo KK	Japon	50 50
Laboratoires Dentoria	France	100 100
Laboratoires Goupil.....	France	100 100
Laboratoires Irex.....	France	100 100
Laboratoires Maphar	Maroc	80 80
Laboratoires Synthélabo	France	100 100
Laboratoires Synthélabo France.....	France	100 100
Leiras Synthélabo Oy	Finlande	51 51
Lichtenstein GmbH.....	Allemagne	100 100

	Contrôle %	Intérêt financier %
Lichtenstein Verwaltungs GmbH.....	Allemagne	100 100
Loxex Synthélabo Ltd	Royaume-Uni	100 100
Loxex Synthélabo UK & Ireland Ltd	Royaume-Uni	100 100
Nippon Sanofi Co Ltd	Japon	100 100
Nippon Euro Porgès Co Ltd	Japon	95 95
Pasteur Sanofi Diagnostics (3)	France	74 74
Phylaxia Sanofi Oltoanyagtermelo R.T (3).....	Hongrie	100 100
Porges	France	100 100
Porges GmbH	Allemagne	100 100
Porges Lda.....	Portugal	100 100
Porges SL	Espagne	100 100
Porges SRL.....	Italie	100 100
Porges UK Ltd.....	Royaume-Uni	100 100
Rudelsa.....	Mexique	100 100
Sanofi-Synthélabo NV.....	Belgique	100 100
Sanagro SA (3).....	Espagne	100 100
Sanofi Animal Health Ltd (3)..	Royaume-Uni	100 100
Sanofi Biocom Pharma Holding B.V.	Pays-Bas	50 50
Sanofi Biocom Sp. Zoo.....	Pologne	100 50
Sanofi-Synthélabo B.V.	Pays-Bas	100 100
Sanofi Canada, Inc (S.W. Inc).....	Canada	100 100
Sanofi-Ceva GmbH (3).....	Allemagne	100 100
Sanofi Chimie	France	100 100
Sanofi Concept	France	100 100
Sanofi Développement Pharma	France	100 100
Sanofi Diagnostics Pasteur (3)	France	74 74
Sanofi Diagnostics Pasteur BV (3).....	Pays-Bas	74 74
Sanofi Diagnostics Pasteur GmbH (3)	Allemagne	74 74
Sanofi Diagnostics Pasteur HGmbH (3).....	Autriche	74 74
Sanofi Diagnostics Pasteur Inc (3).....	Canada	74 74
Sanofi Diagnostics Pasteur, Inc (3).....	Etats-Unis	74 74
Sanofi Diagnostics Pasteur Lda (3).....	Portugal	74 74
Sanofi Diagnostics Pasteur Ltd (3).....	Royaume-Uni	74 74
Sanofi Diagnostics Pasteur		

NV (3) Belgique 74 74

Sanofi-Synthelabo Slovakia
s.r.o..... Slovaquie 100 100
Sanofi-Synthelabo Southern
Africa (PTY) Ltd (3)..... Afrique du Sud 74 74

	Contrôle %	Intérêt financier %
Sanofi Diagnostics Pasteur Pty Ltd (3)..... Australie	74	74
Sanofi Diagnostics Pasteur S.A (3)..... Suisse	74	74
Sanofi Diagnostics Pasteur S.A. (3)..... Espagne	74	74
Sanofi Diagnostics Pasteur SA (3)..... Mexique	74	74
Sanofi Diagnostics Pasteur Srl (3) Italie	74	74
Sanofi Difas Kimyevi Maddeler Pazerlama Turquie	75	75
Sanofi Dogu A.S..... Turquie	75	75
Sanofi-Synthelabo S.A. Espagne	100	100
Sanofi Fuji Rebio Diagnostics Inc (3)..... Japon	51	38
Sanofi-Synthelabo Holding GmbH..... Allemagne	100	100
Sanofi-Synthelabo Korea Co., Ltd Corée	100	100
Sanofi Lilly Oncology Llc..... Etats-Unis	50	50
Sanofi-Synthelabo (Malaysia) SDN-BHD..... Malaisie	100	100
Sanofi Maroc Maroc	100	100
Sanofi Meiji Pharmaceuticals Co. Ltd Japon	51	51
Sanofi-Synthelabo (PTY) Ltd.. Afrique du Sud	100	100
Sanofi Pacific Diagnostics Ltd (3)..... Thaïlande	51	38
Sanofi Participations..... France	100	100
Sanofi Pharma Maroc Maroc	100	100
Sanofi Pharma Bristol Myers Squibb (2) France	51	51
Sanofi-Synthelabo Inc Etats-Unis	100	100
Sanofi-Synthelabo do Brasil Ltda Brésil	100	100
Sanofi-Synthelabo Vietnam..... Vietnam	70	70
Sanofi Prague Spol s.r.o (3)..... Rép. Tchèque	100	100
Sanofi Recherche France	100	100
Sanofi SA/AG Suisse	100	100
Sanofi Santé Animale Bénélux NV (3)..... Belgique	100	100
Sanofi Santé BV (3) Pays-Bas	100	100
Sanofi Santé Nutrition Animale (3) France	100	100
Sanofi-Synthelabo (Singapore) Pte Ltd Singapour	100	100

	Contrôle %	Intérêt financier %
Sanofi Taisho Pharmaceuticals Co Ltd Japon	51	51
Sanofi-Synthelabo (Thaïland) Ltd Thaïlande	100	100
Sanofi Torrent India Ltd Inde	50	50
Sanofi-Synthelabo UK Ltd Royaume-Uni	100	100
Sanofi Veterinaria Lda (3)..... Portugal	100	100
Sanofi-Synthelabo Ltda Brésil	100	100
Sanofi-Synthelabo (NZ) Ltd ... Nle-Zélande	100	100
Sanofi-Synthelabo AS Norvège	100	100
Sanofi-Synthelabo SA Espagne	100	100
Sanofi-Synthelabo SpA Italie	100	100
Sanofi BMS VOF (2) Pays-Bas	51	51
Sanofi BMS Hong-Kong (2) (1) Hong-Kong	51	51
Sanofi BMS Autriche (2)..... Autriche	51	51
Sanofi BMS Afrique du Sud (2)..... Afrique du Sud	51	51
Sanofi Winthrop A.M.O. France	100	100
Sanofi Winthrop France	100	100
Sanofi Winthrop AS Danemark	100	100
Sanofi Winthrop AB Finlande	100	100
Sanofi Winthrop Aktiebolag ... Suède	100	100
Sanofi Winthrop BMS (2) Danemark	51	51
Sanofi Winthrop BMS (2) Finlande	51	51
Sanofi Winthrop BMS (2) Norvège	51	51
Sanofi Winthrop BMS (2) Singapour	51	51
Sanofi Winthrop BMS (2) Suède	51	51
Sanofi Winthrop BMS AEIE (2)..... Portugal	51	51
Sanofi Winthrop de Chile..... Chili	100	100
Sanofi Winthrop de Panama.... Panama	100	100
Sanofi-Synthelabo de Venezuela SA Vénézuéla	100	100
Sanofi-Synthelabo del Ecuador SA Equateur	100	100
Sanofi-Synthelabo del Peru SA..... Pérou	51	51
Sanofi-Synthelabo GmbH..... Autriche	100	100
Sanofi-Synthelabo HK Ltd Hong Kong	100	100
Sanofi-Synthelabo Philippines Inc..... Philippines	100	100
Sanofi Winthrop A.E Grèce	100	100
Sanofi Winthrop Industrie France	100	100
Sanofi Winthrop Ltd Royaume-Uni	100	100

(1) Société entrée dans le périmètre de consolidation sur le second semestre 1999

(2) Joint Venture avec Bristol Myers Squibb consolidées selon les principes décrits en note B.5

(3) Sociétés cédées au cours de l'exercice 1999 - Les sociétés absorbées lors des restructurations internes ne sont pas reprises dans la liste.

Sanofi Winthrop Ltd	Taiwan	100	100
Sanofi Winthrop Republica Dominicana	Rep. Dominicaine	100	100
Sanofi-Synthelabo Produtos Farmaceuticos S.A.....	Portugal	100	100
Sanofi-Synthelabo Australia Pty Limited	Australie	100	100

Synthelabo Sul Americana Ltda	Sud Brésil	100	100
Synthelabo Tanabe Chimie.....	France	50	50
Sanofi-Synthelabo Tunisie.....	Tunisie	70	70
Synthemedic	Maroc	74	74
Winlon Investments Ltd	Irlande	100	100

		Contrôle %	Intérêt financier %
Sanofi-Synthelabo de Argentina SA	Argentine	100	100
Sanofi-Synthelabo	Suisse	100	100
Sanofi-Synthelabo de Mexico SA de CV	Mexique	100	100
Sanofi Yamanouchi Pharmaceuticals KK.....	Japon	51	51
Secipe	France	100	100
Société de Recherches et d'Applications de Biologie Médicale (SRABM)	France	100	100
Sodip	Suisse	100	100
Sogetic	France	100	100
Sophavet SA (3)	Maroc	100	100
SPI.....	France	100	100
Sylachim.....	France	100	100
Synthelabo AO	Russie	100	100
Sanofi-Synthelabo GmbH.....	Allemagne	100	100
Sanofi-Synthelabo Beteiligung GmbH.....	Allemagne	100	100
Synthelabo Biomedical.....	France	100	100
Synthelabo Biomoléculaire.....	France	100	100
Synthelabo Delagrange Del Peru.	Pérou	100	100
Synthelabo Groupe	France	100	100
Synthelabo Ilac	Turquie	99	86
Synthelabo (Thailand) Ltd.....	Thaïlande	55	55
Synthelabo Lavipharm AE	Grèce	61	61
Synthelabo Medica RT.....	Hongrie	100	100
Synthelabo Netherlands BV ...	Pays-Bas	100	100
Sanofi-Synthelabo OTC.....	France	100	100
Sanofi-Synthelabo de Colombia S.A.	Colombie	100	100
Synthelabo Pharma Romania ..	Roumanie	100	100
Synthelabo Pharma Suisse.....	Suisse	100	100
Sanofi-Synthelabo s.r.o.....	Rép.Tchèque	100	100
Synthelabo Pharmaceuticals KK.....	Japon	100	100
Synthelabo Polska	Pologne	100	100
Sanofi-Synthelabo Rec.	Chili	53	53
Synthelabo Recherche	France	100	100
Synthelabo Scandinavia.....	Danemark	100	100
Synthelabo Slovakia SRO	Slovaquie	100	100
Synthelabo South Africa.....	Afrique du	100	100

		Contrôle %	Intérêt financier %
--	--	---------------	---------------------------

2. Société intégrée proportionnellement

Loxex Pharmaceuticals Inc.	Etats-Unis	49	18
---------------------------------	------------	----	----

3. Sociétés mises en équivalence

Santé

Alcaliber SA	Espagne	40	40
Belgopia SA NV	Belgique	49	49
CKW Pharma-Extrakt	Allemagne	50	50
Mediline Ltd.....	Israël	27	27
Sofarimex	Portugal	40	40

Beauté

Yves Rocher (groupe)	France	42	64
----------------------------	--------	----	----

Entremont (groupe)	France ⁽³⁾	46	46
--------------------------	-----------------------	----	----

(1) Société entrée dans le périmètre de consolidation sur le second semestre 1999

(2) Joint Venture avec Bristol Myers Squibb consolidées selon les principes décrits en note B.5

(3) Sociétés cédées au cours de l'exercice 1999 - Les sociétés absorbées lors des restructurations internes ne sont pas reprises dans la liste.

5.3 Comptes de la Société Sanofi-Synthélabo au 31 décembre 1999

RAPPORTS DES COMMISSAIRES AUX COMPTES

RAPPORT GENERAL

Comptes annuels

Exercice clos le 31 Décembre 1999

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 1999 sur :

- . le contrôle des comptes annuels de la société Sanofi-Synthélabo établis en euros, 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 de la profession ; 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.

Le 22 Février 2000

*Les Commissaires aux Comptes
Membres de la Compagnie Régionale de Paris*

Ernst & Young Audit

Dominique Thouvenin

Befec-Price Waterhouse
Membre de PricewaterhouseCoopers

Michel Jouan

Pierre Coll

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

II. Vérifications et informations spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes de la profession, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

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

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

RAPPORT SPECIAL SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES

Exercice clos le 31 Décembre 1999

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'attache 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 101 de la loi du 24 juillet 1966.

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 les sociétés Sanofi et Synthélabo absorbées par votre société en date du 18 mai 1999, s'est poursuivie au cours du dernier exercice.

1. Convention de gestion centralisée du risque de change

Dans sa séance en date du 14 octobre 1997, le Conseil d'Administration de la société Synthélabo a autorisé la mise en place d'une convention de centralisation du risque de change avec la société Synthélabo Groupe, société centralisatrice, par laquelle la société Synthélabo s'engage, d'une façon exclusive, à l'égard de la société centralisatrice, à concurrence des montants déclarés, à lui acheter à terme les devises dont elle a besoin pour le financement de son activité et à lui vendre à terme ses excédents de devises.

En contrepartie du rôle confié à la société centralisatrice, celle-ci perçoit une commission forfaitaire égale à 0,10 % des engagements fermes et optionnels déclarés.

Aucune rémunération n'a été versée en 1999 au titre de cette convention.

2. Convention de centralisation de trésorerie

Dans sa séance du 15 octobre 1996 le Conseil d'Administration de la société Synthélabo a autorisé la mise en place d'un système de centralisation de trésorerie à l'intérieur du groupe Synthélabo dans lequel la société Synthélabo assure le rôle de société centralisatrice. Deux conventions ont été signées à cet effet, l'une passée entre la

Le 22 Février 2000

société centralisatrice et quasiment toutes les autres sociétés du groupe Synthélabo établies en France, l'autre passée entre les mêmes parties et l'établissement bancaire choisi.

La société centralisatrice est rémunérée par le montant correspondant à la différence entre les intérêts créditeurs qu'elle perçoit et les intérêts débiteurs qu'elle paie compte tenu des frais et commissions générées par la centralisation automatisée de la trésorerie.

3. Relations financières et garanties

La société Synthélabo a signé une lettre de garantie irrévocable envers sa filiale Sylamerica Inc. relative aux engagements, notamment financiers, qui pourraient être mis à la charge de cette dernière dans le cadre d'une éventuelle action en responsabilité civile concernant le partnership Lorex Pharmaceuticals. Cette convention n'a eu aucun effet financier sur l'exercice.

4. Prêts et avances non rémunérées au sein du Groupe

Des avances financières, des prêts et des avances en comptes courants ont été accordés par la société Synthélabo et ne font pas l'objet d'une rémunération. La position des comptes au 31 Décembre 1999 est la suivante :

<i>(en euros)</i>	Avance capitalisable	Prêt	Compte courant
Synthélabo Scandinavia A/S	1 301 124,92		
AO Synthélabo Russie		25 709,15	574 738,89
Sanofi Synthélabo Holding GmbH	52 918 790,41		
Leiras Synthélabo Oy	343 696,31		

5. Location Gérance

Sanofi SA a conclu avec Sanofi Winthrop Afrique Moyen Orient un contrat de location-gérance de fonds de commerce. Il s'agit d'un fonds de promotion et de vente de produits pharmaceutiques. Les loyers dus à votre Société au titre de l'exercice 1999 s'élèvent à 5 786 090,26 euros.

Nous avons effectué nos travaux selon les normes de la profession ; 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.

Les Commissaires aux Comptes
Membres de la Compagnie Régionale de Paris
Ernst & Young Audit Befec-Price Waterhouse
Membre de PricewaterhouseCoopers
Dominique Thouvenin Michel Jouan Pierre Coll

BILAN AU 31 DECEMBRE 1999

en millions d'euros

Actif

Immobilisations Incorporelles	139
Immobilisations Corporelles	111
Immobilisations Financières	2 079
ACTIF IMMOBILISE (note 3)	2 329

Créances (notes 4, 15 et 16)

Avances et acomptes versés sur commande ...	5
Clients et comptes rattachés	240
Autres actifs circulants.....	1 220
Placements et dépôts à court terme (note 5)...	2 100
Disponibilités.....	3

ACTIF CIRCULANT **3 568**

COMPTES DE REGULARISATION ACTIF **11**

ECARTS DE CONVERSION ACTIF **2**

TOTAL DE L'ACTIF **5 910**

Passif

Capital.....	1 462
Primes et Réserves	2 624
Résultat.....	488
Provisions réglementées (note 7).....	5

CAPITAUX PROPRES (note 6)..... **4 579**

Provisions pour risques et charges (note 7)....334

CAPITAUX PERMANENTS..... **4 913**

Dettes (notes 4, 15 et 16)

Emprunts et dettes financières divers	670
Fournisseurs et comptes rattachés	159
Autres passifs circulants.....	154
Banque créditrices	9

AUTRES DETTES..... **992**

COMPTES DE REGULARISATION PASSIF **2**

ECARTS DE CONVERSION PASSIF **3**

TOTAL DU PASSIF **5 910**

COMPTE DE RESULTAT

en millions d'euros

31 Décembre 1999

PRODUITS D'EXPLOITATION (note 8)	820
Chiffre d'affaires net	301
Autres produits	519
CHARGES D'EXPLOITATION (note 9)	(932)
Autres achats et charges externes	(711)
Impôts, taxes et versements assimilés	(28)
Salaires et Charges sociales	(101)
Dotations d'exploitation	(66)
Autres charges	(26)
QUOTE-PART DE RESULTAT SUR OPERATIONS FAITES EN COMMUN (note 10)	230
RESULTAT D'EXPLOITATION	118
Produits financiers nets	372
Dotations / reprises nettes sur provisions et transferts de charges	33
Différences de change (notes 3 et 11)	68
RESULTAT FINANCIER (note 12)	473
RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS	591
RESULTAT EXCEPTIONNEL (note 13)	(69)
Participation des salariés aux résultats de l'entreprise	(5)
Impôts sur les bénéfices (note 14)	(29)
<hr/> RESULTAT NET	488
<hr/>	

Tableau des Flux de Trésorerie

<i>en millions d'euros</i>	1999
EXPLOITATION	
Résultat net	488
Dotations aux amortissements	78
Dotations aux provisions (nettes de reprises) (*)	40
Plus-values sur cessions d'actifs immobilisés (**)	(50)
Autres	(59)
Marge brute d'autofinancement	497
(Augmentation) diminution du besoin en fonds de roulement	242
FLUX DE TRESORERIE PROVENANT DE L'EXPLOITATION	739
INVESTISSEMENTS	
Acquisitions d'immobilisations incorporelles et corporelles	(34)
Acquisitions de titres de participations	(26)
Octroi de prêts et avances long terme	(10)
Cessions d'immobilisations incorporelles et corporelles	14
Cessions de participations	937
Remboursements de prêts et avances à long terme et autres flux d'investissement	23
FLUX DE TRESORERIE AFFECTES AUX INVESTISSEMENTS	904
FINANCEMENT	
Augmentation de capital	6
Dividendes versés (y compris précompte)	(178)
Remboursements d'emprunts à long terme	(8)
Variation des dettes financières à moins d'un an (***)	205
Variation des placements financiers à moins d'un an (***)	(184)
FLUX DE TRESORERIE PROVENANT DES OPERATIONS DE FINANCEMENT	(159)
Variation de la trésorerie	1 484
Trésorerie à l'ouverture	619
TRESORERIE A LA CLOTURE	2 103

(*) 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

La Trésorerie comprend les disponibilités et valeurs mobilières de placement.

Annexe des comptes annuels 1999

directement ou indirectement 43,1 % et 26,2 % des droits de vote.

Préambule

En date du 18 Mai 1999, les Sociétés Sanofi et Synthélabo ont été absorbées par une société sans activité qui avait pris préalablement le nom de Sanofi-Synthélabo (anciennement dénommée DGFP Delta).

Les principales modalités de cette opération de fusion sont les suivantes :

- effet rétroactif au 1^{er} Janvier 1999,
- apports effectués à leur valeur comptable nette,
- l'opération est placée sous le régime fiscal de faveur en matière d'impôt sur les sociétés et de droits d'enregistrement,
- échange une action Sanofi pour une action Sanofi-Synthélabo,
- échange dix actions Synthélabo pour treize actions Sanofi-Synthélabo.

Le bilan de Sanofi-Synthélabo au 31 Décembre 1998 se résume comme suit :

En millions d'euros :

Disponibilités	0,17
	<hr/>
TOTAL ACTIF	0,17
Capitaux propres	0,11
Dettes fiscales et sociales	0,06
	<hr/>
TOTAL PASSIF	0,17

La société Sanofi-Synthélabo étant, avant le 18 Mai 1999, une société sans activité, la comparaison des comptes 1998 et 1999 n'est donc pas pertinente.

Consolidation

Le groupe Sanofi-Synthélabo est consolidé par la mise en équivalence dans les comptes consolidés des sociétés Elf Aquitaine et L'Oréal qui détiennent

Note 1 : Principes comptables appliqués

Les comptes annuels de l'exercice 1999 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.

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, aux taux habituellement pratiqués. 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".

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. 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.

Pour les titres cotés, la valeur d'inventaire est déterminée par rapport aux cours moyens du dernier mois.

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.

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.

f) 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.

Les engagements vis à vis de certains anciens salariés sont également provisionnés.

Ces estimations, effectuées annuellement, tiennent compte notamment d'hypothèses d'espérance de vie, de rotation des effectifs, d'évolution des salaires et d'une actualisation des sommes à verser.

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.

La société Sanofi-Synthélabo a déterminé le périmètre du groupe. Au 31 décembre 1999, 44 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.

Note 3 : Actif immobilisé

Valeurs brutes

TABLEAU DES MOUVEMENTS DE L'ACTIF IMMOBILISE DE L'EXERCICE 1999

en millions d'euros

	Montants apportés par Sanofi	Montants apportés par Synhelabo	Acquisitions et autres augmentations	Cessions et autres diminutions	Montants à la fin de l'exercice	Amortissements et provisions	Valeurs nettes comptables
Immobilisations incorporelles	133	146	8	(12)	275	(136)	139
Brevets, marques et valeurs similaires	124	146	4	(10)	264	(134)	130
Autres immobilisations incorporelles	9	-	4	(2)	11	(2)	9
Immobilisations corporelles (1)	221	147	54	(134)	288	(177)	111
Terrains	8	10	-	(3)	15	-	15
Constructions	170	113	24	(86)	221	(146)	75
Autres immobilisations corporelles	30	18	4	(8)	44	(31)	13
En cours	13	6	26	(37)	8	-	8
Immobilisations financières	2.798	690	132	(1.268)	2.352	(273)	2.079
Participations (2)	2.343	538	119	(810)	2.190	(269)	1.921
Créances rattachées à des participations (3)	443	150	13	(458)	148	(1)	147
Autres titres immobilisés	4	2	-	-	6	-	6
Prêts	7	-	-	-	7	(3)	4
Autres immobilisations financières	1	-	-	-	1	-	1

Amortissements et provisions

TABLEAU DES MOUVEMENTS DE L'ACTIF IMMOBILISE DE L'EXERCICE 1999

en millions d'euros

	Montants apportés par Sanofi	Montants apportés par Synhelabo	Dotations et autres augmentations	Amortissements sur cessions et autres diminutions	Montants à la fin de l'exercice
Immobilisations incorporelles	71	28	50	(13)	136
Brevets, marques et valeurs similaires	68	28	49	(11)	134
Autres immobilisations incorporelles	3	-	1	(2)	2
Immobilisations corporelles (1)	125	92	25	(65)	177
Constructions	104	79	20	(57)	146
Autres immobilisations corporelles	21	13	5	(8)	31
Immobilisations financières	595	10	137	(469)	273
Participations (2)	571	9	137	(448)	269
Créances rattachées à des participations	21	1	-	(21)	1
Prêts	3	-	-	-	3

(1) La diminution de ce poste est due principalement à l'apport à Sanofi Winthrop Industrie des Sites de Saint-Loubès, Ris-Orangis, Ambarès, Notre Dame de Bondeville et Colomiers.

(2) Le détail de la variation des titres de participation et des provisions pour dépréciation est donné ci-après.

(3) La variation de ce poste est due principalement au remboursement du solde de l'avance consentie à Sanofi Synhelabo Inc.

Ce remboursement dégage l'essentiel du résultat de change.

Variation des titres de participation en 1999

en millions d'euros

Apports Sanofi	2.343
Apports Synthélabo	538
Investissements de l'exercice	26
- Synthélabo Lavipharm AE (Grèce)	3
- Synthélabo Espasil (Brésil)	13
- Synthemedic (Maroc)	4
- Sanofi Omnimed Ltd (Afrique du Sud)	4
- Divers	2
Augmentations de capital par compensation de créances ou par apport	93
- Sanofi Winthrop SA (Argentine)	12
- Sanofi Winthrop Industrie	65
- Sanofi Développement Pharma	3
- Divers	13
Cessions et autres diminutions	(810)
- Pasteur Sanofi Diagnostics	(139)
- Sanofi Santé Nutrition Animale	(23)
- Sanofi Beauté	(172)
- Yves Saint Laurent Parfums	(388)
- Sanofi Beauté Recherche et Industries	(30)
- Sanofi Winthrop SA do CV (Mexique)	(16)
- Sanofi Beauté Italia	(20)
- Divers	(22)
Situation au 31 Décembre 1999	2.190
<i>(montants bruts)</i>	

Variation des provisions pour dépréciation des titres de participation en 1999

en millions d'euros

Apports Sanofi	571
Apports Synthélabo	9
Dotations de l'exercice	137
- Sanofi Synthélabo SA (Espagne)	14
- Sanofi Winthrop SA (Argentine)	10
- Sanofi Winthrop A.M.O	9
- Synthélabo Biomédical	11
- Synthélabo OTC	9
- Synthélabo Pharma Suisse	21
- Laboratoires Irex	8
- Sanofi Synthélabo Portugal	8
- Angéion (USA)	9
- Divers	38
Reprise provisions sur cessions	(294)
- Pasteur Sanofi Diagnostics	(90)
- Sanofi Beauté	(169)
- Sanofi Beauté Recherche et Industries	(24)
- Sanofi Beauté Italia	(8)
- Autres	(3)
Reprise provisions	(154)
- Sanofi Synthélabo Inc (USA)	(149)
- Autres	(5)
Situation au 31 Décembre 1999	269

Note 4 : Etat des créances et des dettes

en millions d'euros

Montants nets Un an au plus Plus d'un an

	Montants nets	Un an au plus	Plus d'un an
CREANCES			
<i>Actif immobilisé</i>			
Créances rattachées à des participations	147	-	147
Autres titres immobilisés	6	-	6
Prêts	4	-	4
Autres immobilisations financières	1	-	1
<i>Actif circulant</i>			
Avances et acomptes sur commande	5	5	-
Créances clients et comptes rattachés	240	240	-
Autres créances	1.220	1.166	54
TOTAL	1.623	1.411	212
DETTES			
Emprunts et dettes financières divers (voir note 15)	670	667	3
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	159	159	-
Autres passifs circulants :	154	131	23
- Dettes fiscales et sociales	94	94	-
- Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	8	8	-
- Autres dettes	52	29	23
TOTAL	983	957	26

Note 5 : Valeurs mobilières de placement

Au 31 décembre 1999, Sanofi-Synthélabo détient :

- des SICAV monétaires pour 373 millions d'euros
- des Certificats de dépôts pour 1.610 millions d'euros
- 4.628.957 actions propres pour une valeur nette de 116 millions d'euros et représentant 0,63 % du capital social dont 4.621.320 actions affectées aux plans d'options d'achat consentis à des membres du personnel.

Note 6 : Variation des capitaux propres

	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 DECEMBRE 1998 APRES AFFECTATION DU RESULTAT <i>(en millions de Francs)</i>	5.000	-	-	1	-	-	1
Apports Sanofi	119.865.519	5.993	16.055	-	-	-	22.048
Apports Synthélabo	62.776.233	3.139	1.907	-	-	-	5.046
Prélèvements sur les Primes de Fusion	-	-	(7.854)	7.527	-	33	(294)
Division par quatre de la valeur du nominal des actions	547.940.256	-	-	-	-	-	-
Conversion du Capital en euros	-	452	(452)	-	-	-	-
SOUS-TOTAL (en millions de Francs)		9.584	9.656	7.528	-	33	26.801
SOUS-TOTAL (en millions d'euros)		1.461	1.472	1.147	-	5	4.085
Augmentation de capital par exercice d'options de souscription d'actions	556.210	1	5	-	-	-	6
Résultat de l'exercice 1999	-	-	-	-	488	-	488
SOLDE AU 31 DECEMBRE 1999 AVANT AFFECTATION DU RESULTAT <i>(en millions d'euros)</i>	731.143.218	1.462	1.477	1.147	488	5	4.579

Le Capital est constitué de 731.143.218 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 31.12.1999, s'élèverait à environ 22 millions d'euros.

Note 7 : Provisions inscrites au bilan

<i>en millions d'euros</i>	<i>Montants apportés par Sanofi</i>	<i>Montants apportés par Synthélabo</i>	<i>Augmentations dotations de l'exercice</i>	<i>Diminutions reprises de l'exercice</i>	<i>Montant à la fin de l'exercice</i>
Provisions réglementées					
Provisions pour investissement	3	-	-	-	3
Amortissements dérogatoires	1	1	-	-	2
Total	4	1	-	-	5
Provisions pour risques et charges					
Provisions pour risques divers	75	18	187	(33)	247
Provisions pour charges	20	2	11	(14)	19
Provisions pour engagements de retraite	15	1	52	-	68
Total	110	21	250	(47)	334

Note 8 : Produits d'exploitation

Chiffre d'affaires net

Ce poste intègre :

- *Facturation de dépenses de développement et de recherche :*

En application des conventions conclues avec ses principales filiales d'exploitation françaises et européennes, qui constatent un accord de partage des charges et fruits se rapportant à des dépenses de développement et de recherche afférentes aux spécialités pharmaceutiques futures, Sanofi-Synthélabo facture à ces filiales une quote-part desdites dépenses (105 millions d'euros).

- *Prestations administratives :*

Sanofi-Synthélabo facture à ses principales filiales françaises, des prestations au titre de l'assistance administrative et de gestion de nature générale qu'elle leur apporte (147 millions d'euros).

- *Loyers :*

Sanofi-Synthélabo qui est propriétaire, en France, d'un patrimoine immobilier qu'elle loue à ses filiales, perçoit à ce titre des loyers (49 millions d'euros)

Autres produits :

Ils représentent essentiellement les redevances que Sanofi-Synthélabo 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 les travaux de recherche effectués pour le compte de Sanofi-Synthélabo par ses filiales.

. *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 soustrait 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 522 millions d'euros en 1999.

. *Prestations de services pour le Groupe :*

Sanofi-Synthélabo assure la promotion des ventes du groupe à l'exportation, la gestion des accords et licences avec les tiers, l'animation des filiales étrangères et la coordination des relations de ces

dernières entre elles et avec les centres d'activité situés en France.

Charges de personnel

Effectif moyen :

	1999
Cadres	640
Agents de maîtrise	431
Employés	89
Total	1.160

Le montant des rémunérations versées aux principaux dirigeants du Groupe Sanofi-Synthélabo au cours de l'exercice 1999 est de 9,6 millions d'euros pour un effectif moyen de 21 personnes.

Note 10 : Quotes-parts de résultat sur opérations faites en commun

Il s'agit de la part de résultat revenant à Sanofi-Synthélabo au titre de la société en participation se rapportant à son activité chimique.

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.

Dans le cadre de sa gestion courante, Sanofi-Synthélabo a par ailleurs eu recours à différents instruments financiers pour réduire son exposition aux risques de fluctuation des taux d'intérêts.

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 : Résultats financiers

Produits financiers nets	372
Revenus du portefeuille	334
Produits nets sur cession de valeurs mobilières de placement	2
Autres intérêts et produits assimilés	36
Ce dernier poste comprend principalement les intérêts perçus et versés sur les comptes courants et prêts en application des conventions de trésorerie signées entre Sanofi-Synthélabo et ses filiales.	
Reprises nettes sur provisions	33
- Sur titres de participation (cf. note 3)	17
- Sur avances financières	22
- Autres	(6)
Profit de change (cf.. note 3)	68
Total	473

Note 13 : Charges et produits exceptionnels

Les charges et produits exceptionnels se soldent par une charge nette de 69 millions d'euros en 1999.

Ce résultat provient notamment :

- des provisions constituées pour couvrir le plan social (44 millions d'euros),
- des plus-values nettes dégagées sur la cession des activités non pharmaceutiques (10 millions d'euros).

Note 14 : Impôts sur les bénéfices

L'application du régime d'intégration fiscale conduit la société Sanofi-Synthélabo à déclarer pour le Groupe intégré, au titre de l'exercice 1999, un résultat d'ensemble de 306 millions d'euros au taux de droit commun. 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 :

<i>en millions d'euros</i>	
. impôt sur le résultat courant	(62)
. impôt sur le résultat exceptionnel.....	33
	(29)

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 comme somptuaires (art. 39.4 du CGI) et non déductibles pour l'assiette

de l'impôt sur les sociétés sont de 0,5 million d'euros.

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

Immobilisations financières (brutes) :

- Participations	2.143
- Créances rattachées à des participations	148

Créances (brutes) :

- Créances clients et comptes rattachés	220
- Autres créances	1.103

Dettes :

- Emprunts et dettes financières divers	666
- Fournisseurs et comptes rattachés	115
- Autres dettes	38

Charges d'exploitation :

- Autres achats et charges externes	514
- Autres charges	9

Charges financières :

- Intérêts et charges assimilées	16
----------------------------------	----

Chiffre d'affaires net 291

Autres produits d'exploitation 458

Quotes-parts de résultat sur opérations faites en commun 230

Produits financiers 365

Note 16 : Tableau concernant les produits à recevoir et charges à payer

en millions d'euros

	<i>Produits à recevoir</i>	<i>Charges à payer</i>
Créances clients	106	
Autres créances	62	
Dettes fournisseurs		35
Dettes sur immobilisations		2
Dettes fiscales et sociales		22
Autres dettes		9

Note 17 : Engagements hors bilan

en millions d'euros

Engagements donnés :

Cautions données au profit de l'administration fiscale en contrepartie d'impositions contestées concernant Sanofi-Synthélabo	6
Avals, cautions et garanties au profit des filiales du Groupe	311
Engagements en matière de loyers	4
Cautions diverses	17
Instruments de couverture de taux	335
Options de change dont USD : 228	279
Total	952

Engagements reçus :

En contrepartie de retenues de garanties sur travaux	4
Cautions diverses	44
Lignes de crédit moyen terme confirmées (part non utilisée)	238
Instruments de couverture de taux	170
Options de change dont USD : 107	122
Total	578

Engagements réciproques :

Engagements bancaires à terme de devises :

- achats à terme dont CHF : 54 GBP : 10 USD : 9	73
- ventes à terme dont USD : 265 GBP : 36 CAD : 14	342

Engagements vis-à-vis des filiales du Groupe :

- garanties de cours export dont USD : 66 GBP : 19 JPY : 14 SGD : 12	136
- garanties de cours import dont CHF : 39 GBP : 8	52
Instruments de couverture de taux	750

Les opérations de crédit-bail immobilier portent sur des locaux administratifs, Industriels et de recherche :

en millions d'euros

Valeur des biens au moment de la signature du contrat		
Ventilation par poste du bilan :		112
- terrains	4	
- constructions	108	
Montant des redevances :		
- afférentes à l'exercice		9
- cumulées		102
Amortissements qui auraient été enregistrés si le bien avait été acquis par l'entreprise :		
- dotations de l'exercice		5
- cumulées		42
Evaluation, au 31 décembre 1999 des redevances restant à payer :		
- à un an au plus		11
- à plus d'un an et cinq ans au plus		40
- à plus de cinq ans		52

Le prix d'achat résiduel des biens sera inférieur à un Euro.

Note 18 : Note sur les accords concernant le groupe Yves Rocher

Aux côtés de M. Yves Rocher majoritaire, Sanofi-Synthélabo détient 39,09 % de la Financière Yves Rocher et 41,98 % des Laboratoires de Biologie Végétale Yves Rocher, société Holding et d'exploitation dans laquelle la Financière Yves Rocher détient une participation de 49,04 %. Compte tenu de l'auto-contrôle des Laboratoires de Biologie Végétale Yves Rocher, Sanofi-Synthélabo possède directement et indirectement un intérêt financier de 63,81 % dans le Groupe Yves Rocher.

Ce pourcentage diminue chaque année (tout en restant supérieur à 50 %) du fait, d'une part, de la création d'un fonds commun de placement en titres des Laboratoires de Biologie Végétale Yves Rocher

ouvert à l'ensemble du personnel du Groupe Yves Rocher et, d'autre part, de la levée d'options de souscription d'actions et de certificats d'investissements consentis au personnel d'encadrement des Laboratoires de Biologie Végétale Yves Rocher.

En raison d'un litige intervenu du fait de la fusion opérée le 18 Mai 1999 entre Sanofi et Synthélabo et relatif à l'inscription en compte au nom de Sanofi-Synthélabo des actions détenues antérieurement à cette date par Sanofi dans les sociétés Financière Yves Rocher et Laboratoires de Biologie Végétale Yves Rocher, lesdites actions ont été placées le 11 Juin 1999, à titre conservatoire, pour une période d'un an sous séquestre judiciaire.

D'autre part, en date du 10 Décembre 1999, l'Assemblée Générale des Laboratoires de Biologie Végétale Yves Rocher a procédé à la révocation des administrateurs de cette société représentant Sanofi-Synthélabo.

Sanofi-Synthélabo a engagé les actions nécessaires au plan judiciaire afin de pouvoir exercer la totalité de ses droits au titre de ses participations dans le Groupe Yves Rocher.

Note 19 : Tableau des Filiales et Participations

en millions d'euros

	Informations Financières			
	Capital	Capitaux propres autres que le capital	Quote-part du capital détenue (en %)	Résultats (bénéfice ou perte du dernier exercice clos)
Filiales et participations dont la valeur nette comptable des titres détenus excède 1 % du capital social de la société Sanofi-Synthélabo				
1. Filiales détenues à plus de 50 %				
Filiales françaises				
Laboratoires Synthélabo S.A. N° SIREN 397855750 - 22, Avenue Galilée 92350 Plessis Robinson	3	66	100	32
Sanofi Chimie S.A. N° SIREN 592032874 - 9, Rue du Président Allende 94250 Gentilly	14	87	100	7
Sanofi Winthrop S.A. N° SIREN 403335904 - 174, Avenue de France 75013 Paris	18	-9	100	-22
Sanofi Winthrop Industrie S.A. N° SIREN 775662257 - 82, Avenue Raspail 94250 Gentilly	37	94	100	42
Secipe S.A. N° SIREN 722019965 - 174, Avenue de France 75013 Paris	37	273	100	76
Synthélabo Biomédical S.A. N° SIREN 319740726 - 22, Avenue Galilée 92350 Plessis Robinson	26	-1	100	-8
Synthélabo Groupe S.A. N° SIREN 332680263 - 22, Avenue Galilée 92350 Plessis Robinson	30	104	100	-6
Filiales étrangères				
Chinoïn Pharmaceutical and Chemical Works Co Ltd - Budapest Hongrie	16	121	99	30
Sanofi Synthélabo do Brasil Ltda - Rio de Janeiro Brésil	37	3	100	3
Sanofi Synthélabo Holding GmbH - Berlin Allemagne	8	35	100	11
Sanofi Synthélabo Inc - New York Etats Unis	0	460	100	68 *
Sanofi Synthélabo SA - Barcelone Espagne	1	74	100	-13
Sanofi Synthélabo Spa - Milan Italie	85	34	100	5
Sanofi Synthélabo UK Ltd - Guildford Angleterre	0	178	100	6

* Activités Pharmaceutiques

Renseignements globaux sur toutes les filiales et participations détenues par Sanofi-Synthélabo	Filiales		Participations	
	Françaises	Etrangères	Françaises	Etrangères
Valeur comptable des titres détenus				
Brute	623	1 511	17	39
Nette	551	1 339	15	16
Montant des prêts et avances accordés	736	359	-	-
Montant des cautions et avals donnés	56	187	4	17

Montant des dividendes encaissés

157

127

-

3

RESULTATS FINANCIERS DE LA SOCIETE SANOFI-SYNTHÉLABO

Nature des indications <i>en millions d'euros</i>	1999	1998	1997	1996	1995
Capital en fin d'exercice					
Capital social	1.462	-	-	-	-
Nombre d'actions émises	731.143 218	5.000	2.500	2.500	2.500
Opérations et résultats de l'exercice					
Chiffre d'affaires hors taxes	301	-	-	-	-
Résultat avant impôts et charges calculées (Amortissements et provisions)	538	-	-	-	-
Impôts sur les bénéfices	29	-	-	-	-
Participation des salariés due au titre de l'exercice (1)	7	-	-	-	-
Résultat après impôts et charges calculées (Amortissements et provisions)	488	-	-	-	-
Résultat distribué	234	-	-	-	-
Résultat par action (en euros)					
Résultat après impôts, mais avant charges calculées (Amortissements et provisions)					
- sur nombre d'actions existantes	0,70	3,87			
- sur nombre d'actions ajustées *	0,70	15,48			
Résultat après impôts et charges calculées (Amortissements et provisions)					
- sur nombre d'actions existantes	0,67	3,87			
- sur nombre d'actions ajustées *	0,67	15,48			
Dividende attribué à chaque action (montant net)					
- sur nombre d'actions existantes	0,32	-	-	-	-
Personnel					
Effectif moyen des salariés employés pendant l'exercice	1.160	-	-	-	-
Montant de la masse salariale de l'exercice	69	-	-	-	-
Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux de l'exercice (sécurité sociale, oeuvres sociales, etc ...)	30	-	-	-	-

* Ajusté pour tenir compte de la division par quatre du nominal intervenue le 18 Mai 1999.

(1) Provision participation et intéressement

COMPTES SOCIAUX EXERCICES 1997 ET 1998

A titre d'information, les bilans et les comptes de résultats résumés de la société pour les exercices clos au 31 décembre 1997 et au 31 décembre 1998 sont présentés ci-après.

Il est rappelé que les comptes de l'exercice 1999 ne sont pas comparables avec ceux des exercices précédents (cf. chapitre III "Renseignements de caractère général concernant la société", introduction).

Bilans résumés en milliers de francs et d'euros

ACTIF	Exercice 1998		Exercice 1997	
	milliers de francs	milliers d'euros	milliers de francs	milliers d'euros
Actif immobilisé			-	-
Autres Créances	6	1	241	37
Disponibilités	1 121	171	4	1
TOTAL ACTIF	1 127	172	245	37

PASSIF	Exercice 1998		Exercice 1997	
	milliers de francs	milliers d'euros	milliers de francs	milliers d'euros
Capitaux propres				
. Capital	250	38	250	38
. Réserves et Report à nouveau	(11)	(2)	(7)	(1)
. Résultat de l'exercice	508	77	(4)	(1)
TOTAL	747	114	239	37
Dettes				
. Dettes fournisseurs et comptes rattachés	16	2	6	1
. Dettes fiscales et sociales	364	55	-	-
TOTAL	380	58	6	1
TOTAL PASSIF	1 127	172	245	37

Comptes de résultats résumés en milliers de francs et d'euros

	Exercice 1998		Exercice 1997	
	milliers de francs	milliers d'euros	milliers de francs	milliers d'euros
Produits d'exploitation	-	-	-	-
Charges d'exploitation	(18)	(3)	(12)	(2)
Résultat Financier	8	1	8	1
Résultat Courant	(10)	(2)	(4)	(1)
Résultat Exceptionnel (IV)	879	134	-	-
Impôt sur les bénéfices (V)	(361)	(55)		
RESULTAT NET	508	77	(4)	(1)

VI. ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE

6.1 Organes d'administration et de direction

Conseil d'Administration

Conformément aux statuts, la société est administrée par un conseil d'administration. La limite d'âge des administrateurs en fonction est de 70 ans. Chaque administrateur doit être propriétaire d'une action au moins pendant la durée de son mandat. La durée des fonctions des administrateurs est de cinq années.

Le conseil d'administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la société l'exige et est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toutes circonstances au nom de la société.

Le conseil d'administration est composé de onze membres :

René Barbier de la Serre, 59 ans

- Administrateur depuis 1999 jusqu'en 2004
- Vice-Président Directeur Général du Crédit Commercial de France
- Président du Conseil de Surveillance de Pinault-Printemps-Redoute
- Administrateur du Crédit Lyonnais, de Nord-Est et de Strafor-Facom

Robert Castaigne, 54 ans

- Administrateur depuis février 2000 jusqu'en 2004
- Directeur Financier de TotalFinaElf S.A.
- Administrateur de Cogema, de la Compagnie Générale de Géophysique, d'Eramet et de la Financière SAE-Fougerolle

Pierre Castres Saint Martin, 64 ans

- Administrateur depuis 1999 jusqu'en 2004
- Administrateur de Fimalac et de L'Oréal

Jean-François Dehecq, 60 ans

- Président-Directeur Général
- Administrateur depuis 1999 jusqu'en 2004
- Administrateur d'Air France, de Péchiney et de EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations)

Thierry Desmarest, 54 ans

- Administrateur depuis février 2000 jusqu'en 2004
- Président-Directeur Général de TotalFinaElf S.A.
- Administrateur de L'Air Liquide et de Cogema
- Membre du Conseil de Surveillance de Paribas

Elf Aquitaine

- Administrateur depuis 1999 jusqu'en 2004
- Représentée par Jean-Paul Léon, 62 ans

Pierre-Gilles de Gennes, 67 ans

- Administrateur depuis 1999 jusqu'en 2004
- Professeur au Collège de France et Directeur de l'École Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de Paris
- Administrateur de L'Air Liquide et de Rhodia

Hervé Guérin, 58 ans

- Vice-Président et Directeur Général
- Administrateur depuis 1999 jusqu'en 2004

L'Oréal

- Administrateur depuis 1999 jusqu'en 2004
- Représentée par Michel Somnolet, 60 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, 54 ans

- Administrateur depuis 1999 jusqu'en 2004
- Président-Directeur Général de L'Oréal
- Administrateur de la Banque Nationale de Paris, de Gesparal, de L'Air Liquide et de Lafarge

Bruno Weymuller, 51 ans

- Administrateur depuis 1999 jusqu'en 2004
- Directeur Stratégie, Évaluation des risques de TotalFinaElf S.A.

Censeurs

Régis Dufour

René Sautier

- Les jetons de présence attribués aux membres du conseil d'administration de Sanofi-Synthélabo se sont élevés à 147 875 euros depuis le 18 mai 1999.

Comités et charte des administrateurs

- Lors de ses séances du 19 mai 1999 et du 21 février 2000, le conseil d'administration de Sanofi-Synthélabo a mis en place des comités spécialisés et défini une charte des administrateurs. Les membres des comités, choisis parmi les administrateurs, sont désignés par le conseil.

Les comités

Comité d'audit, composé de :

- Pierre Castres Saint Martin
- Bruno Weymuller

Le comité a 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 des 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.

Comité des rémunérations et nominations, composé de :

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

Le comité 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 dans la sélection des cadres dirigeants principaux et dans la fixation de leur rémunération.

Comité scientifique, composé de :

- Pierre-Gilles de Gennes
- Jean-François Dehecq
- Hervé Guérin

Le comité 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 de la société ;
- d'apporter son concours à la solution de tel ou tel point technique auquel la société se trouverait confrontée.

Les administrateurs

- La charte des administrateurs précise les droits et obligations des membres du conseil d'administration et le rôle des comités.
- 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.

Principaux dirigeants

Jean-François Dehecq ^{(1) (2) (3)}
Président-Directeur Général

Hervé Guérin ^{(1) (2) (3)}
Vice-Président et Directeur Général

Gérard Le Fur ^{(2) (3)}
Vice-Président Exécutif
Affaires scientifiques

Pierre Lepienne ^{(1) (2) (3)}
Vice-Président Exécutif
Secrétariat général

Jean-Claude Armbruster ⁽¹⁾
Senior Vice-Président
Affaires sociales

Jean-Paul Blazy ^{(1) (3)}
Senior Vice-Président
Affaires industrielles

Jean-Pierre Charoy ⁽¹⁾
Senior Vice-Président
Développement des Hommes

Nicole Cranois ⁽¹⁾
Senior Vice-Président
Communication Groupe

Bruno Garnier ⁽³⁾
Senior Vice-Président
Autres stratégies de santé

Marc Guyader ^{(2) (3)}
Senior Vice-Président
Accords et licences & Japon

Etienne Jacob ⁽³⁾
Senior Vice-Président
Europe centrale et orientale,
Asie/Moyen-Orient, Amérique latine, Afrique

Jean-Pierre Kerjouan ^{(1) (2)}
General Counsel &
Senior Vice-Président
Affaires juridiques

Christian Lajoux ⁽³⁾
Senior Vice-Président
France

Jean-Claude Leroy ^{(1) (3)}
Senior Vice-Président
Finance

Christian Mulliez ^{(1) (2) (3)}
Senior Vice-Président
Gestion & Systèmes d'information

Edwin Nathan ^{(2) (3)}
Senior Vice-Président
Marketing Groupe

Gordon Proctor ⁽³⁾
Senior Vice-Président
Amérique du Nord

Hanspeter Spek ^{(2) (3)}
Senior Vice-Président
Europe

Philippe Baetz ^{(1) (3)}
Vice-Président
Ressources techniques

Jean-Michel Lévy ⁽²⁾
Vice-Président
Plan & stratégie

Frédéric Ollier ⁽¹⁾
Vice-Président
Audit interne

(1) Membre du Comité des fonctions centrales

(2) Membre du Comité produits

(3) Membre du Comité des opérations

6.2 Rémunération des dirigeants

Principes de fixation de la rémunération des principaux dirigeants

La rémunération du Président Directeur Général, du Vice-Président et Directeur Général et des 19 autres principaux dirigeants est fixée après analyse des pratiques des principales sociétés industrielles françaises et européennes.

A la rémunération de base s'ajoute une part variable, ou bonus, fonction des performances réalisées appréciées par l'évolution des secteurs d'activité dont les dirigeants concernés ont la responsabilité. A la rémunération de base et au bonus versés en espèces, peut s'ajouter l'attribution de stock-options.

Montant de la rémunération des principaux dirigeants

Le montant des rémunérations versées aux 21 principaux dirigeants de Sanofi-Synthélabo au cours de l'exercice 1999 a été de 9,6 millions d'euros.

Au 31 décembre 1999, ces dirigeants détenaient 1.633.040 options de souscription ou d'achat d'actions ainsi réparties :

Dates du ou des plans	Prix d'exercice (en euros)	Nombre d'options
1994	de 5,86 à 7,50	14 880
1995	de 7,18 à 10,26	522 760
1996	de 8,56 à 14,56	188 120
1997	de 19,73 à 21,46	331 600
1998	de 28,38 à 34,95	437 880
1999	38,08	137 800

Le nombre total d'options de souscription ou d'achat d'actions conférées à ceux-ci est détaillé dans le tableau synoptique figurant en section 6.3.1 Plans d'Options.

6.3 Intéressement et participation du personnel

6.3.1 Plans d'Options

La section 3.2 « Capital autorisé mais non émis » ci-dessus rappelle les autorisations en vigueur dont dispose le Conseil d'Administration de Sanofi-Synthélabo pour attribuer des options d'achat ou de souscription d'actions aux membres du personnel salarié et aux mandataires sociaux de Sanofi-Synthélabo.

Depuis la fusion de mai 1999, Sanofi-Synthélabo n'a pas consenti d'option de souscription ou d'achat d'actions.

Toutefois, les plans d'option d'achat et de souscription d'actions consentis par les sociétés Sanofi et Synthélabo ont été repris par Sanofi-Synthélabo. Un état détaillé des dits plans, récapitulant pour chacun d'eux la date d'attribution des options, le nombre total d'options attribuées dont la part accordée aux 21 principaux dirigeants Sanofi-Synthélabo, le nombre de bénéficiaires dont le nombre de ceux-ci, le point de départ d'exercice des options, la date d'expiration des options, le prix d'exercice et le nombre total d'actions déjà achetées ou souscrites au 31/12/99 figure ci-dessous.

Options de souscription

Les conditions des plans d'options de souscription d'actions accordées par Sanofi aux membres du personnel du Groupe préalablement à la fusion se présentent comme suit (en équivalent actions Sanofi-Synthélabo) :

Date de l'Assemblée générale	21 mai 1992	21 mai 1992	21 mai 1992
Date du Conseil d'Administration	1 ^{er} juin 1994	20 septembre 1995	18 septembre 1996
Nombre total d'options attribuées	1 056 000	1 056 000	1 056 000
- dont Dirigeants.....	187 000	176 660	172 120
Nombre de bénéficiaires	313	322	360
- dont Dirigeants.....	13	13	13
Point de départ d'exercice des options	2 juin 1995	21 septembre 1996	19 septembre 1997
Date d'expiration	1 juin 2001	20 septembre 2002	18 septembre 2003
Prix de souscription (en euros).....	7,50	10,26	14,56
Nombre d'actions souscrites au 31/12/99.....	824 200	430 730	129 020

L'augmentation des capitaux propres qui résulterait de la levée des options non levées à la clôture représenterait environ 22 millions d'euros.

Les levées d'options correspondant aux plans ci-dessus ont conduit à créer 232 458 actions de 2 euros au cours du second semestre 1999 pour un montant global de 2 millions d'euros primes comprises.

Options d'achat d'actions

Les conditions des plans d'options d'achat d'actions accordées par Sanofi et Synthélabo aux membres du personnel du Groupe préalablement à la fusion se présentent comme suit (en équivalent actions Sanofi-Synthélabo):

Origine	Date de l'Assemblée Générale	Date du Conseil d'Administration	Nombre Total d'options attribuées	- dont Dirigeants	Nombre Total de bénéficiaires	- dont Dirigeants	Point de départ des options	Date d'expiration	Prix d'achat en euros	Nombre d'actions achetées au 31/12/99
Synthélabo	28/06/90	15/12/93	364 000	197 600	35	4	15/12/98	15/12/13	6,36	344 400
Synthélabo	28/06/90	18/10/94	330 200	5 200	35	1	18/10/99	18/10/14	6,01	249 600
Synthélabo	28/06/90	15/12/94	49 400	46 800	4	3	15/12/99	15/12/14	5,86	37 200
Synthélabo	28/06/90	12/06/95	39 000	39 000	1	1	12/06/00	12/06/15	7,18	-
Synthélabo	28/06/90	17/10/95	13 000	13 000	1	1	17/10/00	17/10/15	8,47	-
Synthélabo	28/06/90	15/12/95	442 000	317 200	8	6	15/12/00	15/12/15	8,50	-
Synthélabo	28/06/90	12/01/96	208 000	10 400	40	2	12/01/01	12/01/16	8,56	-
Synthélabo	28/06/90	05/04/96	228 800	10 400	41	2	05/04/01	05/04/16	10,85	-
Sanofi	04/07/97	22/09/97	1 120 000	212 800	400	13	23/09/99	22/09/04	21,46	16 400
Synthélabo	28/06/90	14/10/97	262 080	124 800	27	6	14/10/02	14/10/17	19,73	-
Synthélabo	28/06/90	01/04/98	296 400	176 280	17	2	26/06/03	25/06/18	28,38	-
Sanofi	04/06/97	10/12/98	1 200 000	261 600	415	13	11/12/00	10/12/05	34,95	-
Synthélabo	23/06/98	30/03/99	716 040	137 800	108	7	31/03/04	30/03/19	38,08	-

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 1999.

6.3.2 Conventions Particulières

Aucune convention n'a été conclue au cours de l'exercice et visée à l'article 101 de la loi du 24 juillet 1966. Par ailleurs l'exécution des conventions suivantes, approuvées au cours d'exercices antérieurs dans les sociétés Sanofi et Synthélabo absorbées par Sanofi-Synthélabo en date du 18 mai 1999, s'est poursuivie au cours du dernier exercice.

Convention de gestion centralisée du risque de change

Dans sa séance en date du 14 octobre 1997, le Conseil d'Administration de la société Synthélabo a autorisé la mise en place d'une convention de centralisation du risque de change avec la société Synthélabo Groupe, société centralisatrice, par laquelle la société Synthélabo s'engage, d'une façon exclusive, à l'égard de la société centralisatrice, à concurrence des montant déclarés, à lui acheter à terme les devises dont elle a besoin pour le financement de son activité et à lui vendre à terme ses excédents de devises.

En contrepartie du rôle confié à la société centralisatrice, celle-ci perçoit une commission forfaitaire égale à 0,10 % des engagements fermes et optionnels déclarés.

Aucune rémunération n'a été versée en 1999 au titre de cette convention.

Convention de centralisation de trésorerie

Dans sa séance du 15 octobre 1996 le Conseil d'Administration de la société Synthélabo a autorisé la mise en place d'un système de centralisation de trésorerie à l'intérieur du groupe Synthélabo dans lequel la société Synthélabo assure le rôle de société centralisatrice. Deux conventions ont été signées à cet effet, l'une passée entre la société centralisatrice et quasiment toutes les autres sociétés du groupe Synthélabo établies en France, l'autre passée entre les mêmes parties et l'établissement bancaire choisi.

La société centralisatrice est rémunérée par le montant correspondant à la différence entre les intérêts créditeurs qu'elle perçoit et les intérêts débiteurs qu'elle paie compte tenu des frais et commissions générées par la centralisation automatisée de la trésorerie.

Relations financières et garanties

La société Synthélabo a signé une lettre de garantie irrévocable envers sa filiale Sylamerica Inc. relative aux engagements, notamment financiers, qui pourraient être mis à la charge de cette dernière dans le cadre d'une éventuelle action en responsabilité civile concernant le partnership Lorex Pharmaceuticals. Cette convention n'a eu aucun effet financier sur l'exercice.

Prêts et avances non rémunérées au sein du Groupe

Des avances financières, des prêts et des avances en comptes courants ont été accordés par la société Synthélabo et ne font pas l'objet d'une rémunération. La position des comptes au 31 Décembre 1999 est la suivante :

<i>(en euros)</i>	Avance capitalisable	Prêt	Compte courant
Synthélabo Scandinavia A/S	1 301 124,92		
AO Synthélabo Russie		25 709,15	574 738,89
Sanofi Synthélabo Holding Gmbh	52 918 790,41		
Leiras Synthélabo Oy	343 696,31		

Location gérance

Sanofi SA a conclu avec Sanofi Winthrop Afrique Moyen Orient un contrat de location-gérance de fonds de commerce. Il s'agit d'un fonds de promotion et de vente de produits pharmaceutiques. Les loyers dus à votre Société au titre de l'exercice 1999 s'élèvent à 5 786 090,26 euros.

Aucune nouvelle convention n'a été conclue depuis le 1/01/2000 au titre de l'exercice en cours.

6.3.3 Présentation des nouveaux accords de participation et d'intéressement

Intéressement

Au titre de l'exercice 1999, pour les salariés de l'ancien périmètre Sanofi, un avenant à l'accord d'intéressement a été signé le 10 juin 1999.

Au titre de l'exercice 1999, pour les salariés de l'ancien périmètre Synthélabo Unité Economique et Sociale Médicament, un avenant à l'accord d'intéressement a été signé le 21 juin 1999.

En application de ces avenants, le montant global versé au titre de l'intéressement aux salariés du groupe Sanofi-Synthélabo a représenté 84,116 millions de francs.

Participation

Un accord Groupe a été signé le 18 mai 2000 pour une durée déterminée de 2 ans et qui s'appliquera pour la première fois à compter de l'exercice social ouvert le 1^{er} janvier 1999.

Au titre de l'exercice 1999, la Réserve Spéciale de Participation du Groupe Sanofi-Synthélabo s'est élevée à 229,704 millions de francs dont 10,066 correspondant aux intérêts de retard.

VII. RENSEIGNEMENTS CONCERNANT L'EVOLUTION RECENTE ET LES PERSPECTIVES D'AVENIR

7.1 Evolution récente

Chiffre d'Affaires du 1^{er} trimestre 2000

Au 1^{er} trimestre 2000, le chiffre d'affaires consolidé de Sanofi-Synthélabo s'est établi à 1 374 M€, en progression de 9% à données comparables par rapport au trimestre correspondant de 1999. En tenant compte des changements de périmètre liés aux cessions et de l'évolution des devises, l'accroissement des ventes ressort à 5,1% au 1^{er} trimestre.

Les ventes développées du groupe ont totalisé 1 663 M€, en croissance de 19% à données comparables. Aux Etats-Unis, la progression est de 60 % à 427 M€.

Les ventes développées comprennent les ventes réalisées par Sanofi-Synthélabo et les ventes réalisées au sein des accords avec Bristol-Myers Squibb sur Plavix®/Iscover® (clopidogrel) et Aprovel®/Avapro®/Karvea® (irbesartan) et avec Searle sur Stilnox®/Ambien® (zolpidem)

Chiffre d'affaires consolidé par zone géographique

La progression à l'international s'est poursuivie, tant en Europe (hors France) qu'en Amérique du Nord, tandis que la croissance s'est accélérée en Amérique Latine et en Asie/Moyen-Orient.

En France, les ventes de la pharmacie éthique ont connu une évolution en ligne avec le marché, celles de l'OTC continuent de souffrir tandis que la réduction des activités de façonnage se poursuit.

En M€	CA consolidé pro forma comparable 1 ^{er} trimestre 1999	CA consolidé 1 ^{er} trimestre 2000	Evolution à données comparables en %
France	370	381	+ 2,8
Europe (hors France)	462	504	+ 9,1
Amérique du Nord	151	169	+ 12,6
Japon	73	76	+ 3,8
Reste du monde	168	202	+ 19,7
Pharmacie	1 224	1 332	+ 8,8
Biomédical	36	42	+ 16,7
Ventes consolidées	1 260	1 374	+ 9,0

Chiffre d'affaires par produit

Les trois blockbusters (chiffres à données historiques)

Les ventes développées de Plavix®/Iscover® ont enregistré une très forte croissance à 261 M€ contre 90 M€ à fin mars 1999.

Les ventes développées d'Aprovel®/Avapro®/Karvea® se sont élevées à 139 M€ contre 71 M€ au 1er trimestre 1999.

Les ventes développées de Stilnox®/Ambien® ont atteint 137 M€ contre 106 M€ l'an dernier.

Ventes développées en M€	Plavix®/Iscover®		Aprovel®/Avapro®/Karvea		Stilnox®/Ambien®	
	1 ^{er} trim. 1999	1 ^{er} trim. 2000	1 ^{er} trim. 1999	1 ^{er} trim. 2000	1 ^{er} trim. 1999	1 ^{er} trim. 2000
Etats-Unis	66	179	25	64	76	100
Europe	22	69	37	59	28	32
Autres	2	13	9	16	2	5
Total	90	261	71	139	106	137

Les 15 premiers produits

Le chiffre d'affaires consolidé des 15 premiers produits s'est élevé à 692 M€, en progression de 21,7% à données comparables, représentant 52% du chiffre d'affaires Pharmacie contre 46,5% au 1er trimestre 1999.

Produit	Indication	CA comparable 1 ^{er} trim. 1999 en M€	CA 1 ^{er} trim. 2000 en M€	Evolution à données comparables en %*
Plavix®	Athérombose	33	94	+++
Stilnox®	Insomnie	90	93	+ 4,5
Fraxiparine®	Thrombose	60	64	+ 7,4
Ticlid®	Thrombose	71	61	- 14,2
Aprovel®	Hypertension	38	60	+ 57,8
Dépakine®	Epilepsie	46	51	+ 10,8
Tildiem®	Angor, Hypertension	40	42	+ 2,6
Corotrope®	Insuffisance cardiaque aiguë	27	38	+ 40,5
Cardarone®	Arythmie	34	36	+ 5,8
Xatral®	Hypertrophie bénigne de la prostate	26	30	+ 14,5
Eloxatine®	Cancer colorectal	15	29	+ 92,8
Dogmatil®	Troubles psychosomatiques	29	27	- 5,7
Aspégic® et Solian®	Fièvre, Douleur	28	27	- 5,4
Kerlone®	Schizophrénie	15	23	+ 57,1
Kerlone®	Hypertension, Angor	17	17	- 0,9
Total		569	692	+ 21,7

* calculé sur les chiffres en milliers d'euros

Eloxatine

L'ODAC ne recommande pas l'approbation d'oxaliplatine en association avec 5-FU/leucovorine comme traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique

Au cours de sa réunion du 16 mars 2000, le Comité Consultatif de la FDA (Food and Drug Administration) pour les médicaments anti-cancéreux (ODAC) n'a pas recommandé l'approbation d'oxaliplatine comme traitement de première ligne chez les patients porteurs d'un cancer colorectal métastatique, dans une chimiothérapie comportant 5-fluorouracile (5-FU).

Sanofi-Synthélabo et Eli Lilly pensent qu'oxaliplatine, qui depuis 1996 a permis de traiter plus de 30 000 patients dans plus de 50 pays, est un traitement efficace – en association avec 5-FU/leucovorine - pour le traitement des patients porteurs d'un cancer colorectal métastatique et qui devrait, à terme, être approuvé aux Etats-Unis.

Le dossier de demande d'enregistrement comporte 33 études cliniques, dont une étude pivotale multicentrique, multinationale de phase III au cours de laquelle 420 patients porteurs d'un cancer colorectal à un stade avancé ont reçu, de façon randomisée, un traitement par oxaliplatine associée à 5-FU/leucovorine ou 5-FU/leucovorine seuls.

Les résultats de l'étude montrent qu'en traitement de première ligne, oxaliplatine associée à 5-FU/leucovorine diminue le risque de progression de la maladie, augmente le taux de réponse en comparaison au traitement standard - 5-FU/leucovorine - et a un effet positif sur la survie globale. Les effets secondaires associés à oxaliplatine comportent une neuropathie sensitive périphérique, des diarrhées, des nausées et vomissements, des stomatites et une baisse du taux des globules blancs. Néanmoins, ces événements sont aisément réversibles et dans la très grande majorité des cas, les patients ont pu achever leur traitement.

A la suite de ce vote du Comité Consultatif, Sanofi-Synthélabo et Eli Lilly vont poursuivre leur effort auprès de la FDA pour tenter d'obtenir l'enregistrement d'oxaliplatine aux Etats-Unis.

7.2 Perspectives d'avenir

Au cours de l'Assemblée Générale Mixte des Actionnaires du 24 mai 2000, il a notamment été déclaré par le Président-Directeur Général Jean-François DEHECQ :

« La très bonne marche du Groupe, illustrée par la performance des grands médicaments, tant en 1999 qu'au premier trimestre 2000, devrait permettre, sauf événement adverse majeur, d'enregistrer une progression nettement supérieure à 20% du bénéfice net sur l'ensemble de l'exercice 2000, aidée en cela par l'effet devises.

Le succès de notre Groupe repose sur la réussite de ses produits actuels, sur sa Recherche et sur sa capacité à réaliser des opérations de croissance externe que sa situation financière lui permet...

En matière de Recherche, nous disposons d'un nombre important de molécules qui nous autorise à espérer la mise sur le marché de plusieurs nouveaux médicaments dans les cinq ans à venir. Nous attendons en particulier beaucoup des résultats des études concernant le pentasaccharide, dans la thrombose veineuse profonde.

En ce qui concerne la croissance externe qu'elle se fasse par acquisition de produits ou de sociétés, le renforcement de notre position aux Etats-Unis reste notre priorité stratégique..... »

*