



Rapport annuel  
2005 ● ● ● ● ● ● ● ● ● ●

## Sommaire

- 01 PROFIL
- 02 CHIFFRES CLÉS
- 04 MESSAGE DU PRÉSIDENT
- 06 GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE
- 08 IPSEN EN BOURSE
- 09 FAITS MARQUANTS
- 10 IMPLANTATIONS
- 12 PRODUITS
- 22 RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT
- 32 PARTENARIATS
- 36 RESSOURCES HUMAINES  
DÉVELOPPEMENT DURABLE  
LA FONDATION IPSEN
- 47 ÉLÉMENTS FINANCIERS

Plus de **20** produits  
commercialisés  
dans plus de **100** pays

**807** M€  
de chiffre  
d'affaires en 2005

Près de **170** M€  
de dépenses  
de R&D en 2005

**4**  
centres  
de R&D

# 3 domaines thérapeutiques ciblés

- oncologie
- endocrinologie
- désordres neuromusculaires

**Ipsen** est un groupe pharmaceutique européen qui commercialise actuellement plus de 20 médicaments et rassemble près de 4 000 collaborateurs dans le monde. La stratégie de développement du Groupe repose sur une complémentarité entre les produits des domaines thérapeutiques ciblés (oncologie, endocrinologie et désordres neuromusculaires), moteurs de sa croissance, et les produits de médecine générale, qui contribuent notamment au financement de sa recherche. Cette stratégie est également complétée par une politique active de partenariats. La localisation de ses quatre centres de R&D (Paris, Boston, Barcelone, Londres) lui permet d'être en relation avec les meilleures équipes universitaires et d'accéder à un personnel de grande qualité. En 2005, les dépenses de Recherche et Développement ont atteint 169 millions d'euros, soit 20,9% du chiffre d'affaires consolidé, qui s'est élevé à 807,1 millions d'euros (dans les comptes pro forma du Groupe établis selon les normes IFRS). Près de 700 personnes sont affectées aux activités de R&D, avec pour mission la découverte et le développement de médicaments innovants au service des patients.

Près de  
**4 000**  
collaborateurs

Plus de **20**  
programmes  
de R&D

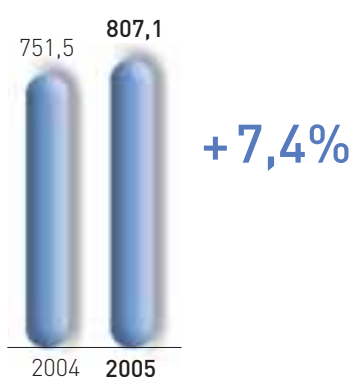
Tous les noms de produits cités dans le présent document sont donnés en licence à Ipsen ou enregistrés à titre de marque par Ipsen ou ses partenaires dans plusieurs pays du monde.

# Chiffres clés

## 2005

### CHIFFRE D'AFFAIRES CONSOLIDÉ

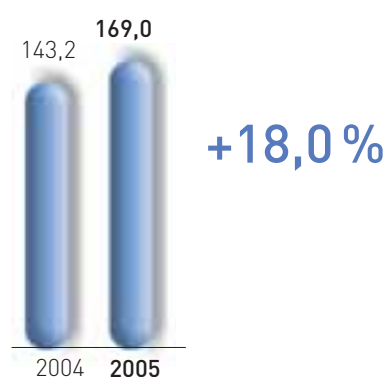
(en M€)



La hausse du chiffre d'affaires consolidé est tirée par la croissance des produits des domaines thérapeutiques ciblés et par une progression dynamique des ventes à l'international.

### DÉPENSES DE RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

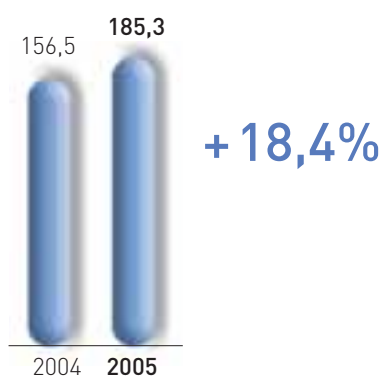
(en M€)



Les frais liés à la R&D atteignent 20,9% du chiffre d'affaires en 2005, contre 19,1% pour l'exercice 2004.

### RÉSULTAT OPÉRATIONNEL

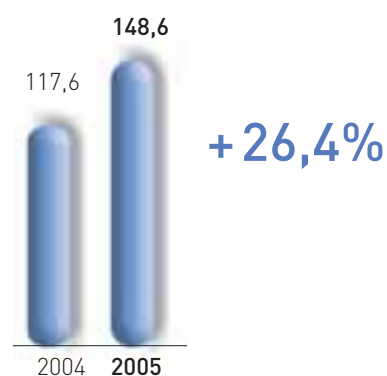
(en M€)



Le résultat opérationnel, exprimé en pourcentage du chiffre d'affaires s'améliore pour atteindre 23,0%, contre 20,8% en 2004 à périmètre constant.

### RÉSULTAT NET PART DU GROUPE

(en M€)



Le résultat net consolidé part du Groupe augmente fortement, grâce notamment à la progression du résultat opérationnel et à un taux effectif d'impôts amélioré.

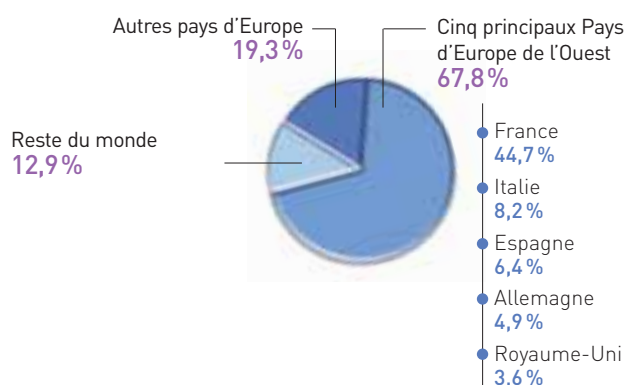
CHIFFRE D'AFFAIRES NET  
DES PRINCIPAUX PRODUITS DU GROUPE (en M€)

	2005	2004	Variation 2005/2004
		à périmètre constant	à périmètre constant
Décapeptyl®	210,6	198,6	6,1 %
Tanakan®	121,0	116,3	4,0 %
Dysport®	92,5	82,3	12,4 %
Somatuline®	81,8	72,1	13,4 %
Smecta®	67,5	64,6	4,5 %
Ginkor Fort®	61,2	59,0	3,7 %
Forlax®	42,8	39,4	8,6 %
Nisis® et Nisisco®	41,5	37,1	11,8 %
NutropinAq®	5,7	0,8	596,4 %

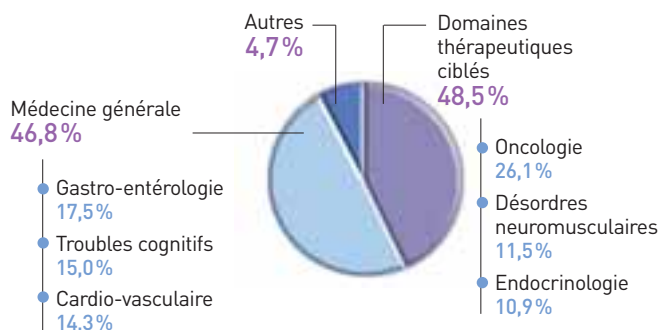
**Note :** les chiffres communiqués pour les années 2004 et 2005 sont pro forma et en normes IFRS. Les comptes consolidés pro forma retracent l'activité du Groupe comme si la restructuration juridique du Groupe achevée fin juin 2005 avait été effectuée antérieurement au 1<sup>er</sup> janvier 2002. Les comptes pro forma ont fait l'objet d'un rapport par les commissaires aux comptes.

L'activité du Groupe relative aux produits de médecine générale en Espagne (à l'exception de Tanakan®, dénommé localement Tanakene®) ayant été cédée au mois d'octobre 2005, le Groupe présente, rétroactivement au 1<sup>er</sup> janvier 2005, cette activité comme « activité non poursuivie » dans ses comptes consolidés. En conséquence, le résultat opérationnel de l'exercice 2005 ne comprend pas les éléments relatifs à cette activité, dont les ventes en 2005 se sont élevées à 16,7 millions d'euros, alors que ceux-ci figuraient dans le résultat opérationnel en 2004 et représentaient un chiffre d'affaires de 16,3 millions d'euros.

CHIFFRE D'AFFAIRES 2005  
par zone géographique (en M€)



CHIFFRE D'AFFAIRES  
par domaine thérapeutique (en M€)



**Jean-Luc BÉLINGARD**  
Président du Groupe Ipsen



**E**n décembre 2005, les actions de la société ont été admises aux négociations sur le marché Eurolist d'Euronext. L'accueil enthousiaste qui leur a été réservé par les investisseurs illustre la confiance placée dans Ipsen, groupe pharmaceutique international spécialisé de premier plan tourné vers l'innovation.

### Une politique d'expansion internationale, notamment aux États-Unis

Nos leviers de croissance reposent en particulier sur notre expansion internationale. Ipsen est l'un des rares laboratoires qui va déposer, dans les toutes prochaines années, quatre dossiers d'enregistrement aux États-Unis. Nous préparons ainsi l'autorisation de mise sur le marché auprès de la FDA de Somatuline® Autogel® dans le traitement de l'acromégalie avec un dépôt prévu en 2006. Concernant notre toxine botulique, deux demandes d'enregistrement sont prévues en 2007, l'une pour le traitement du torticolis spasmodique (Dysport®), l'autre pour des indications de médecine esthétique (Reloxin®). Enfin, notre produit recombinant OBI-1, actuellement en phase II et destiné au traitement d'urgence des hémophilies congénitales et acquises réfractaires au facteur VIII humain, viendra, au terme de son développement, s'ajouter à ce portefeuille de produits. Dans cette optique, nous préparons également nos choix à venir en matière de commercialisation de ces molécules aux États-Unis. Dans ce contexte, notre partenariat de développement et de distribution récemment conclu avec Medicis, spécialiste de la dermatologie et de la médecine esthétique, donne ses meilleures chances à Reloxin®.

Dès l'obtention de son autorisation de mise sur le marché, notre produit sera promu auprès des dermatologues et des chirurgiens plasticiens par l'une des meilleures forces de vente de ce marché aux États-Unis. Reloxin® sera ainsi commercialisé par notre partenaire en pleine synergie avec Restylane®, leader des produits de comblement dermique. Cette alliance majeure, au titre de laquelle Ipsen devrait recevoir plus de 190 millions de dollars de versements puis des redevances proportionnelles aux ventes, nous place dans une position très favorable pour entrer sur le marché américain. Nous travaillons également à la mise en place d'autres types d'alliances pour commercialiser Somatuline® Autogel® en Amérique du Nord.

### Un groupe spécialisé au bilan financier solide

Notre chiffre d'affaires consolidé de l'exercice 2005 s'est élevé à 807,1 millions d'euros, en hausse de 7,4% par rapport à 2004. Cette croissance est tirée par le dynamisme de nos trois domaines thérapeutiques spécialisés (oncologie, endocrinologie et troubles neuromusculaires) et par une progression dynamique de nos ventes à l'international.

Dans le contexte d'une régulation économique durcie, des efforts de productivité ont été engagés afin de conforter nos résultats.

La forte progression de notre résultat net (part du Groupe), qui s'établit à 148,6 millions d'euros, en progression de 26,4% à périmètre constant par rapport à celui de l'exercice 2004, montre la capacité de notre entreprise à croître tout en préservant la solidité de sa structure financière.

# « Notre Groupe est porteur de projets d'avenir »

La qualité de nos résultats comme le succès de notre introduction en Bourse ont contribué à nous doter d'un bilan financier solide, favorisant ainsi une flexibilité financière à même de servir nos objectifs de développement en matière de capacité de croissance externe, notamment pour accélérer notre expansion internationale. Cette opération, qui dote le Groupe d'une visibilité à la hauteur de ses ambitions, a été rendue possible grâce au soutien et à l'engagement de nos actionnaires historiques. Je tiens, en outre, à saluer l'entrée de nouveaux investisseurs tant français qu'internationaux qui, en nous accompagnant dans cette étape majeure, ont témoigné de leur confiance dans nos perspectives d'avenir.

## Près de 21 % du chiffre d'affaires en Recherche et Développement

Nous avons choisi de centrer les efforts de Recherche et Développement du Groupe sur le traitement des pathologies hormono-dépendantes, tant en oncologie qu'en endocrinologie. Ce choix s'appuie sur une expertise médicale démontrée de nos équipes dans la connaissance des voies physiopathologiques dans ces domaines, combinée à la maîtrise de plates-formes technologiques convergentes, notamment l'ingénierie des peptides et des protéines. Nous pouvons ainsi découvrir puis développer des molécules adaptées à la mise au point de médicaments à forme injectable retard utilisant nos technologies brevetées. Ceci nous permet d'offrir innovation, qualité de vie et efficacité d'utilisation aux malades et au personnel soignant pour apporter des solutions thérapeutiques réelles à des besoins médicaux non satisfaits.

En 2005, nos dépenses de Recherche et Développement ont ainsi progressé de 18 %, pour atteindre 169 millions d'euros, soit 20,9 % du chiffre d'affaires. Les quatre centres de recherche du Groupe, répartis entre Paris,

Boston, Londres et Barcelone, sont tous situés à proximité de pôles académiques d'excellence. La qualité de notre recherche s'apprécie au travers de la richesse de notre pipeline, qui comporte plus de 20 programmes. Ainsi, en endocrinologie, nous développons un analogue du GLP-1 (Glucagon Like Peptide-1) prometteur pour le traitement du diabète de type II, dans le cadre d'un partenariat avec Roche. En oncologie, nous mettons au point une nouvelle formulation retard pour Décapeptyl® et nous développons une nouvelle entité chimique, un inhibiteur de l'enzyme sulfatase, première de sa classe pour le traitement du cancer du sein postménopause.

Le dynamisme de notre recherche est également servi par une politique active de partenariats avec des universités et des laboratoires pharmaceutiques internationaux de premier plan. À titre d'exemple, des accords majeurs de Recherche et Développement ont été signés en 2005 avec Genentech, Pfizer et les instituts de recherche publique français Inserm et CEA. Ce positionnement spécifique d'Ipsen constitue un élément majeur de sa différenciation, aujourd'hui reconnue par les marchés financiers.

Avec un portefeuille de produits équilibré affichant une croissance forte dans nos domaines thérapeutiques de spécialisation, huit programmes de développement clinique en phase III, une capacité démontrée à nouer des partenariats et des perspectives de développement de ses molécules aux États-Unis, Ipsen envisage l'avenir avec confiance au sein du monde très concurrentiel de l'industrie pharmaceutique.

Dans ce contexte, je tiens à exprimer ici mes remerciements aux équipes d'Ipsen, ainsi qu'à ceux qui lui ont fait confiance, lui permettant d'accomplir sa mission de santé publique, en proposant au corps médical et aux patients des médicaments innovants, efficaces et bien tolérés.



# Gouvernement d'entreprise

## Comité de Direction

Alain HAUT  
Directeur des  
Ressources Humaines

Claire GIRAUT  
Directeur Administratif  
et Financier

Christophe JEAN  
Directeur des Opérations

Peter WILSON  
Directeur de la Production  
et de l'Approvisionnement

Jacques-Pierre MOREAU  
Directeur de la Recherche  
et Développement

Jean-Luc BÉLINGARD  
Président

Alistair STOKES  
Directeur du *Corporate  
Development*





Ipsen se conforme aux dispositions légales en matière de contrôle interne et inscrit sa démarche dans le respect des principes relatifs au gouvernement d'entreprise.

## Conseil d'administration

Président-Directeur général

Jean-Luc BÉLINGARD

Administrateurs

Anne BEAUFOUR

Henri BEAUFOUR

Alain BÉGUIN

Hervé COUFFIN

Antoine FLOCHEL

Gérard HAUSER

Pierre MARTINET

René MERKT

Yves RAMBAUD

Klaus-Peter SCHWABE

## Comités du conseil d'administration

Le conseil a institué quatre comités permanents : un comité stratégique, un comité des comptes, un comité des nominations et un comité des rémunérations.

### Comité stratégique

Président

Jean-Luc BÉLINGARD

Membres

Anne BEAUFOUR

Henri BEAUFOUR

Antoine FLOCHEL

Klaus-Peter SCHWABE

Hervé COUFFIN

### Comité des comptes

Président

Yves RAMBAUD

Membres

Alain BÉGUIN

Pierre MARTINET

### Comité des nominations

Présidente

Anne BEAUFOUR

Membres

Alain BÉGUIN

Hervé COUFFIN

### Comité des rémunérations

Président

Antoine FLOCHEL

Membres

Yves RAMBAUD

Gérard HAUSER

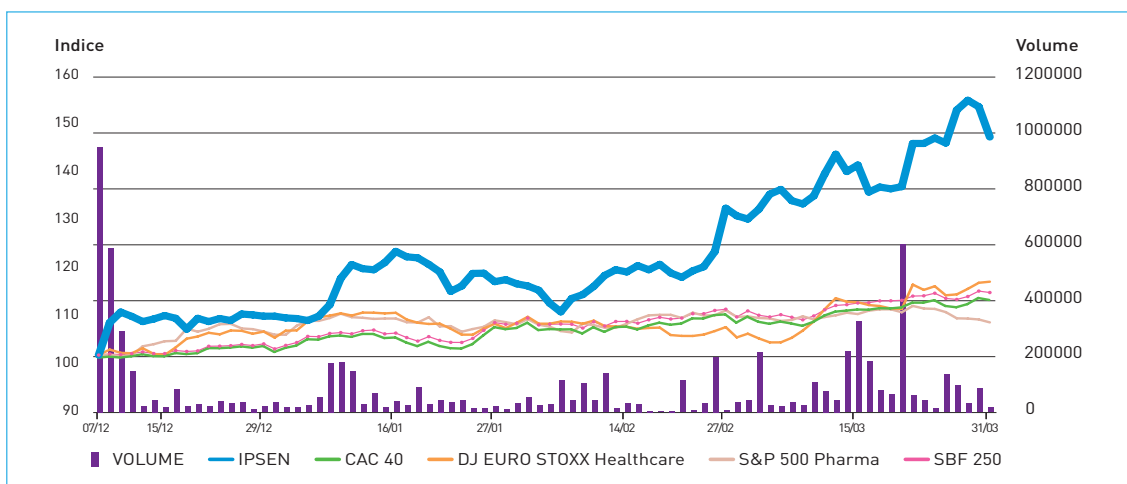


# Évolution du cours de Bourse

+ 49 % sur la période 6 décembre 2005 – 31 mars 2006

Depuis le 24 février 2006, le titre Ipsen entre dans la composition des indices SBF 250 et CAC Mid 100.

## ÉVOLUTION DU COURS DE BOURSE



Source : Bloomberg

### FICHE D'IDENTITÉ

**Cotation :** compartiment A du marché Eurolist by Euronext™

**Code ISIN :** FR 0010259150

**Symbole :** IPN

**Valeur nominale :** 1 euro

**Première cotation :** 7 décembre 2005

**Nombre d'actions en circulation au 31 mars 2006 :** 84 024 683

### COURS DE L'ACTION

**Cours d'introduction en Bourse (6 décembre 2005) :** 22,20 €

**Cours au 31 mars 2006 :** 33,09 €

**Nombre moyen d'actions négociées par jour :** 84 662

### DIVIDENDE 2005 : 0,60 €

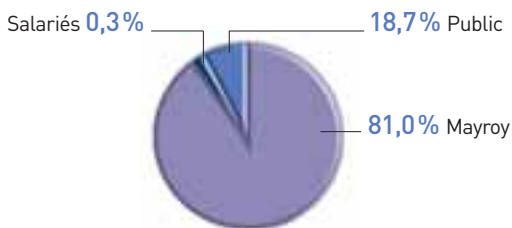
(soumis à l'approbation des actionnaires lors de l'assemblée générale du 2 juin 2006)

### RÉSULTAT NET PAR ACTION 2005 : 2,20 €

(sur la base du nombre moyen d'actions en circulation au cours de l'exercice)

### RÉPARTITION DU CAPITAL

au 31 décembre 2005



### CALENDRIER FINANCIER 2006

- 1<sup>er</sup> février : chiffre d'affaires 2005
- 17 mars : résultats 2005
- 2 mai : chiffre d'affaires premier trimestre 2006
- 2 juin : assemblée générale des actionnaires et paiement du dividende 2005
- 1<sup>er</sup> août : chiffre d'affaires premier semestre 2006
- 6 septembre : résultats premier semestre 2006
- 30 octobre : chiffre d'affaires 9 premiers mois de 2006

### RELATIONS INVESTISSEURS

42, rue du Docteur Blanche - 75016 Paris - France

Téléphone : +33 (0)1 44 30 43 31 – Fax : +33 (0)1 44 30 43 21 – e-mail : [contact.investisseurs@ipsen.com](mailto:contact.investisseurs@ipsen.com)

# Une année riche en événements, marquée par le succès de l'introduction en Bourse

## MARS 2006

Ipsen signe un contrat avec Medcis, par lequel il lui confie le droit de développer, de distribuer et de commercialiser sa toxine botulique pour son usage par les médecins dans des indications de médecine esthétique aux États-Unis, au Canada et au Japon.



**Medcis et Ipsen** célèbrent leur accord et sonnent la cloche d'ouverture de la séance du 22 mars 2006 au New York Stock Exchange.

## DÉCEMBRE 2005

L'introduction en Bourse d'Ipsen sur le marché Eurolist by Euronext™ a été largement sursouscrite par les investisseurs tant français qu'internationaux. **Le prix de l'offre a été fixé à 22,20 euros par action.** La négociation des actions Ipsen sur le marché Eurolist by Euronext™ (compartiment A) a débuté le 7 décembre 2005 à 9 heures.



## NOVEMBRE 2005

Ipsen et Pfizer annoncent la signature d'un accord par lequel Pfizer confie à Ipsen la promotion de son produit Artotec® en France à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2006. Artotec® est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) à base de diclofénac et de misoprostol (protecteur gastrique) qui a réalisé en 2004 un chiffre d'affaires de plus de 9 millions d'euros en France (données Gers Officine 2004). Il est indiqué dans le traitement symptomatique des affections rhumatismales. Ce contrat est conclu pour une durée initiale de deux ans.

## OCTOBRE 2005

Ipsen et Recordati annoncent la signature d'un accord selon lequel Ipsen cède à Recordati les droits exclusifs de commercialisation et de vente de Tenstaten® (ciclétanine) en France. Développé par Ipsen, Tenstaten® est un diurétique indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle. Ce médicament est actuellement commercialisé en France par Ipsen et y a réalisé un chiffre d'affaires de plus de 12 millions d'euros en 2004.

Ipsen annonce la signature d'un accord entre l'entreprise Faes Pharma SA et la filiale espagnole d'Ipsen. Celui-ci porte sur la cession des actifs de l'entité espagnole d'Ipsen relatifs à la promotion et à la vente des produits de médecine générale – des analgésiques et génériques de la marque Lasa – à l'exception de Tanakene® (produit commercialisé sous le nom de Tanakan® en France) qui reste dans le périmètre du Groupe Ipsen. Les produits cédés n'étaient commercialisés par Ipsen qu'en Espagne et ont représenté un chiffre d'affaires de 15,7 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2004 et 8,2 millions d'euros pour le semestre clos le 30 juin 2005.

## SEPTEMBRE 2005

Ipsen signe un accord de licence avec Radius, par lequel ce dernier acquiert les droits exclusifs mondiaux pour développer, fabriquer et distribuer la molécule BA058 (précédemment connue sous le code BIM 44058) et ses analogues, ainsi que les droits de plusieurs nouvelles technologies de formulation. La licence est accordée pour le monde entier, à l'exception du Japon, où Ipsen a déjà donné une licence exclusive pour le BA058 au groupe japonais Teijin. BA058, un analogue de la PTHrP actuellement en phase I d'essais cliniques, est issu de la recherche d'Ipsen et est destiné au traitement de l'ostéoporose.



# Un groupe à vocation mondiale, fort de plus de 75 ans d'expérience

Plus de 30% du chiffre d'affaires réalisés en 2005 hors des principaux pays d'Europe de l'Ouest\*

\* (France, Espagne, Italie, Allemagne et Royaume-Uni)

Des produits commercialisés dans plus de 100 pays



■ CENTRES DE RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT  
■ SITES INDUSTRIELS  
■ PRÉSENCE COMMERCIALE DIRECTE

Une stratégie de développement  
à l'international tournée  
vers les États-Unis



## Notre activité industrielle

9 sites de production en France, au Royaume-Uni, en Irlande, en Espagne, en Suisse et en Chine.

### FRANCE

#### Dreux

Formes orales à grand volume, 967 millions de sachets, 746 millions de comprimés, 429 millions de gélules, 68,5 millions de paquets pour la vente, plus de 10000 tonnes distribuées.

Développement analytique et production de médicaments destinés aux essais cliniques.

#### Signes

Formulations injectables à libération prolongée de peptides.

#### L'Isle-sur-la-Sorgue

Usine de principes actifs (API), fabrication annuelle supérieure à 2500 tonnes d'argiles thérapeutiques utilisées pour des produits en gastro-entérologie.

#### Captieux

Plantation et station de séchage de feuilles (détenu à 50 %).

#### Saint-Jean-d'Ilac

Plantation et station de séchage de feuilles (détenu à 50 %).

### ROYAUME-UNI

#### Wrexham

Élaboration de principes actifs (BAS), purification et formulation de produits protéiniques biologiques.

### IRLANDE

#### Dublin

Usine de principes actifs (API), synthèse de peptides en phase solide.

#### Cork

Extrait végétal standardisé de feuilles de Ginkgo biloba (détenu à 50 %).

### CHINE

#### Tianjin

Approvisionnement local du marché pour la Chine.

Le site fonctionne en joint-venture avec des associés locaux.

#### Lu Yuan

Station de séchage de feuilles fondée en 1996, exploitée avec des associés locaux.

#### Zhong Da

Station de séchage de feuilles exploitée avec des associés locaux.

### ESPAGNE

#### Barcelone

Fabrication et conditionnement des formes en dose orale. Les produits fabriqués sur ce site approvisionnent essentiellement le marché espagnol (activité de sous-traitance).

### SUISSE

#### Locarno

Extraits d'origine naturelle à base de plantes (y compris de Ginkgo biloba) et synthèse chimique associée pour les industries pharmaceutique et cosmétique (détenu à 50 %).

### ÉTATS-UNIS

#### Garnay

Plantation et station de séchage de feuilles (détenu à 50 %).

**EUROPE**

Ipsen est solidement implanté dans cinq pays d'Europe (France, Espagne, Italie, Allemagne et Royaume-Uni) qui représentent son marché principal et également dans la plupart des autres pays d'Europe.

**ASIE**

Le Groupe commercialise directement ses produits dans un certain nombre de pays d'Asie du Sud-Est. Il fabrique et commercialise Smecta® en Chine. En juillet 2003, Ipsen a conclu un accord de partenariat avec Teijin, pour le développement et la commercialisation au Japon de quatre produits d'Ipsen dont Somatuline® Autogel®.

**AMÉRIQUE DU NORD**

La présence du Groupe aux États-Unis repose principalement sur ses activités de recherche, implantées près de Boston : une nouvelle unité de biotechnologie est opérationnelle depuis mars 2005 sur ce site. La politique d'alliances et les activités de Recherche et Développement du Groupe devraient le conduire à développer, à l'avenir, sa présence dans cette région, premier marché pharmaceutique mondial. À cet égard, trois produits y sont en cours de développement clinique, dont deux en phase III (Dysport®/Reloxin® et Somatuline® Autogel®) et un en phase II (OBI-1).



Un portefeuille  
équilibré et  
diversifié de  
médicaments  
dans 3 domaines  
thérapeutiques ciblés  
et en médecine  
générale

Plus de **20**  
produits  
commercialisés

Un chiffre  
d'affaires 2005  
de **807** M€

**3** domaines  
thérapeutiques  
ciblés

Oncologie  
Endocrinologie  
Désordres  
neuromusculaires

# Domaines thérapeutiques ciblés, moteurs de la croissance future

## ONCOLOGIE

### Décapeptyl®

Décapeptyl® est une formulation injectable d'un peptide qui a été initialement mise au point et continue à être utilisée essentiellement pour le traitement du cancer avancé de la prostate. Par la suite, des indications complémentaires ont inclus le traitement des fibromes utérins (tumeur bénigne des tissus musculaires de l'utérus), de l'endométriose (prolifération du tissu endométrial, muqueuse revêtant la paroi utérine à l'extérieur des voies reproductives) avant une intervention chirurgicale ou quand cette dernière ne semble pas adéquate, ainsi que le traitement de la puberté précoce et de la stérilité féminine (fécondation *in vitro*). Décapeptyl® est disponible par administration mensuelle ou trimestrielle sur la base des formulations à libération prolongée ou par administration quotidienne.



#### PRINCIPE ACTIF

Le principe actif de Décapeptyl® est la triptoréline, un décapeptide analogue de la GnRH, hormone sécrétée par l'hypothalamus qui, de façon pulsatile, stimule initialement la libération de gonadotrophines pituitaires (hormones produites par l'hypophyse), qui elles-mêmes contrôlent les sécrétions hormonales des testicules et des ovaires. Les analogues de la GnRH, administrés de façon continue, agissent paradoxalement comme agent castrateur d'où leur utilité thérapeutique dans les maladies stimulées par les hormones sexuelles.

#### INDICATIONS

Cancer de la prostate, fibromes utérins, endométriose, puberté précoce et stérilité féminine (fécondation *in vitro*).

#### RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

Sous l'égide de l'*International Breast Cancer Study Group*, Ipsen participe à une étude pour le traitement du cancer du sein préménopause, en comparant les modalités traditionnelles de traitement avec une thérapie hormonale associant Décapeptyl® avec des agents supprimeurs d'œstrogènes, tels que l'Aromasin® commercialisé par Pfizer. L'hormonothérapie du cancer constitue en effet une alternative mieux tolérée que la chimiothérapie traditionnelle et est particulièrement adaptée aux traitements de longue durée.

Par ailleurs, le Groupe développe des formulations à libération prolongée sur une durée de quatre mois minimum.



#### Commercialisation

Décapeptyl® a été initialement lancé en 1986 en France.

Fin 2005, Décapeptyl® était autorisé dans plus de 60 pays, dont 25 en Europe. Décapeptyl® a été lancé en Grande-Bretagne fin 2003 (forme 3 mois) et en Allemagne courant 2004 (sous la marque Pamorelin®).

En 2005, 67,1% du chiffre d'affaires relatif à Décapeptyl® ont été réalisés dans les principaux pays d'Europe de l'Ouest.





## ENDOCRINOLOGIE

### Somatuline®

Somatuline® et Somatuline® Autogel® sont des formulations injectables à libération prolongée de lanréotide, un analogue de la somatostatine (facteur inhibant la libération de l'hormone de croissance). Somatuline® a été initialement mis au point et continue à être utilisé pour le traitement de l'acromégalie (trouble provoqué par la surproduction d'hormone de croissance, et/ou de la prolactine, par une tumeur bénigne de l'hypophyse antérieure). Ce produit a également été développé comme complément dans le traitement des symptômes associés à des tumeurs neuroendocriniennes (en particulier carcinomes). Somatuline® Autogel® libère le principe actif sans autre excipient que de l'eau pendant une période d'au moins vingt-huit jours, ne nécessitant qu'une seule injection par mois au lieu des deux ou trois précédemment nécessaires. Ce produit se présente sous la forme d'une seringue préremplie permettant une grande facilité d'emploi.



#### Commercialisation

Somatuline® a été initialement lancé en France en 1995. Fin 2005, la commercialisation de Somatuline® et de Somatuline® Autogel® était autorisée dans plus de 50 pays (dont 26 en Europe) pour le traitement de l'acromégalie et des tumeurs neuroendocriniennes et dans 6 pays (dont 2 en Europe) pour le seul traitement de l'acromégalie.

En 2005, 69,7% du chiffre d'affaires relatif à Somatuline® et à Somatuline® Autogel® ont été réalisés dans les principaux pays d'Europe de l'Ouest. Somatuline® Autogel® représente 81,4% du chiffre d'affaires global de ce produit.

#### PRINCIPE ACTIF

Le principe actif de Somatuline® et de Somatuline® Autogel® est le lanréotide, qui agit comme un inhibiteur de la croissance et de la sécrétion de plusieurs hormones endocrines, exocrines et paracrines. Il est particulièrement efficace pour inhiber la sécrétion des hormones de croissance et de certaines hormones sécrétées par l'appareil digestif.

#### INDICATIONS

Acromégalie et tumeurs neuroendocriniennes.

#### RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

Pour le traitement de l'acromégalie, Somatuline® a fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis. En réponse à cette demande, la *Food and Drug Administration* (FDA) a émis un avis favorable (*approvable letter*) qui demande la réalisation de travaux complémentaires, dont une évaluation

du risque de carcinogénéicité. Ipsen finalise actuellement ces travaux dans le cadre de la préparation de l'enregistrement de Somatuline® Autogel® qui devrait faire l'objet, pour le traitement de l'acromégalie, d'une demande d'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis en 2006.

Des essais cliniques complémentaires des phases III et IV de Somatuline® Autogel® sont planifiés pour le traitement des tumeurs neuroendocriniennes aux États-Unis et en Europe.

Le Groupe poursuit également des travaux de développement de formulations à libération prolongée sur une durée d'environ trois mois.

Au Japon, le partenaire du Groupe (Teijin) est sur le point d'achever la phase I des essais cliniques de Somatuline® Autogel® pour le traitement symptomatique de l'acromégalie.

## ENDOCRINOLOGIE

### NutropinAq®

L'hormone de croissance est impliquée dans plusieurs processus physiologiques tels que la croissance staturale et le développement des os.



#### Commercialisation

En septembre 2002, Ipsen a obtenu de Genentech les droits exclusifs de commercialisation de NutropinAq® dans le monde entier à l'exception de l'Amérique du Nord, du Mexique et du Japon. Genentech est une société pionnière dans le développement de l'hormone de croissance et est aujourd'hui l'un des principaux acteurs du marché américain. Fin 2005, des autorisations de mise sur le marché ont été obtenues par le Groupe dans 29 pays (dont 27 en Europe). Le produit a été lancé dans plus de 20 pays européens au cours des années 2004 et 2005 et il est prévu de le lancer dans quatre autres pays au cours de l'année 2006.

#### PRINCIPE ACTIF

NutropinAq® est une formulation liquide d'hormone de croissance humaine recombinante s'utilisant avec le stylo injecteur NutropinAq® Pen.

#### INDICATIONS

NutropinAq® est utilisé :

- pour le traitement à long terme des enfants présentant un retard de croissance dû à une sécrétion insuffisante de l'hormone de croissance endogène ;
- pour le traitement à long terme du retard de croissance associé au syndrome de Turner ;
- pour le traitement des enfants prépubères présentant un retard de croissance associé à une insuffisance rénale chronique jusqu'au moment de la transplantation rénale ;
- pour le traitement des adultes présentant un déficit en hormone de croissance acquis pendant l'enfance ou à l'âge adulte.

#### RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

Dans le cadre de son accord de septembre 2002 avec Genentech, Ipsen a reçu de Genentech une copie du dossier d'enregistrement constitué par Genentech et déposé auprès de la FDA en janvier 2004 en vue d'une extension d'indication pour le traitement des petites tailles idiopathiques. Le Groupe évalue actuellement ce dossier et envisage de déposer en 2006 sa propre demande d'extension dans cette indication auprès de l'agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA).

Ipsen poursuit également, avec l'université de Göteborg (Suède), une étude de phase II avec NutropinAq® dans la prévention des retards de croissance dus à des thérapies de longue durée chez les enfants utilisant de fortes doses de glucocorticoïdes.

Dans le cadre de l'accord de novembre 2004 signé avec Genentech, Ipsen poursuit des travaux de R&D visant à mettre au point une formulation à libération prolongée d'hormone de croissance recombinante.

## ENDOCRINOLOGIE

### Testim®

Testim® 50 mg Gel est un gel de testostérone prescrit dans le traitement de substitution des patients présentant un hypogonadisme primaire ou secondaire. Il est généralement admis qu'environ 20% des hommes âgés de plus de 60 ans présentent des taux insuffisants de testostérone : Testim® 50 mg Gel intervient alors dans le traitement de ces taux insuffisants.



#### Commercialisation

Les gels de testostérone ont représenté une évolution majeure pour le traitement des déficits en testostérone depuis leur introduction aux États-Unis en 2000 et en Europe en 2003, remplaçant progressivement les autres formulations (orale, injectable ou patch) et contribuant ainsi de façon significative au développement de ce marché.

En mars 2004, le Groupe a acquis de la société américaine Auxilium les droits exclusifs de commercialisation de Testim® 50 mg Gel dans le monde, à l'exclusion de l'Amérique du Nord, du Mexique et du Japon. Auxilium détient elle-même ses droits sur le produit de la société américaine Bentley Pharmaceuticals.

Testim® 50 mg Gel a obtenu, en mars 2003, l'autorisation de commercialisation de la FDA aux États-Unis et, en juin 2003, l'autorisation de mise sur le marché au Royaume Uni.

Testim® 50 mg Gel a été lancé sur le marché américain par Auxilium où il est proposé aux urologues, aux andrologues et aux endocrinologues. Fin 2005, Testim® 50 mg Gel était approuvé dans 15 pays européens par la procédure de reconnaissance mutuelle.

Testim® 50 mg Gel a été lancé dans 10 pays européens au cours de l'année 2005.



#### PRINCIPE ACTIF

Testim® 50 mg Gel est un gel hydro-alcoolique translucide contenant 1% de testostérone (un tube de 5 g contient 50 mg de testostérone).

#### INDICATIONS

Testim® 50 mg Gel est indiqué pour le traitement hormonal de substitution pour restaurer les taux de testostérone sérique chez l'homme adulte et améliorer les problèmes de santé liés à la baisse du niveau de testostérone résultant d'un hypogonadisme primaire ou secondaire.

# DÉSORDRES NEUROMUSCULAIRES

## Dysport®

Dysport®, qui agit par inhibition de la sécrétion d'acétylcholine, induit une réduction des spasmes musculaires. Il a été initialement développé pour le traitement de troubles moteurs et de diverses formes de spasticité musculaire, parmi lesquelles le torticolis spasmodique (affection chronique dans laquelle le cou est tordu ou dévié), la spasticité de la partie basse des membres inférieurs (talon) chez les enfants atteints d'une infirmité motrice cérébrale, le blépharospasme (fermeture involontaire des yeux) ainsi que le spasme hémifacial. Il a fait l'objet, par la suite, d'un développement pour le traitement d'affections neuromusculaires très diverses ainsi que dans le domaine de la médecine esthétique.



### Commercialisation

Dysport® a été initialement lancé au Royaume-Uni en 1991. Fin 2005, Dysport® était enregistré dans plus de 70 pays (dont 28 en Europe). 17 autorisations de mise sur le marché ont été obtenues dans des indications de médecine esthétique. En 2005, 50,7% du chiffre d'affaires relatif à Dysport® ont été réalisés dans les principaux pays d'Europe de l'Ouest.

### PRINCIPE ACTIF

Le principe actif de Dysport® est un complexe de neurotoxine botulique de type A qui agit au niveau de la jonction neuromusculaire du muscle cible.

### INDICATIONS

Torticolis spasmodique, infirmité motrice cérébrale (IMC) chez l'enfant, blépharospasme/spasme hémifacial, hyperhidrose et rides de la glabèlle.

### RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

Ipsen a initié en août 2005 des études cliniques de phase III avec Dysport® aux États-Unis pour le traitement du torticolis spasmodique.

Dysport® est actuellement en essais cliniques de phase II pour le traitement des douleurs musculo-fasciculaires.

Dysport® fait actuellement l'objet d'études cliniques de phase III aux États-Unis pour des indications de médecine esthétique (rides inter-sourcilières). Sous

réserve de résultats positifs, le dépôt d'un dossier d'enregistrement auprès de la FDA est prévu en 2007 sous une marque autre que Dysport®, qui pourrait être Reloxin®. En mars 2006, le Groupe a conclu un accord de développement et de distribution avec le groupe Medicis en vertu duquel Ipsen a accordé à Medicis le droit exclusif de développer, vendre et commercialiser certaines formulations de la toxine botulique utilisées dans le domaine de la médecine esthétique aux États-Unis, au Canada et au Japon, sous une marque autre que Dysport® qui pourrait être Reloxin®.

En Europe, les études cliniques de phase III avec Dysport® ont été réalisées et les procédures d'enregistrement pour des indications de médecine esthétique (rides inter-sourcilières) sont actuellement en cours en France et en Allemagne sous la responsabilité du Groupe. L'enregistrement de Dysport® par la procédure de reconnaissance mutuelle est prévu pour l'année 2006.

# Médecine générale

## une compétence historique



### GASTRO-ENTÉROLOGIE

#### Smecta®

Smecta® est une formulation orale conçue par le Groupe. Il est utilisé dans le traitement des diarrhées chroniques et aiguës de l'adulte et de l'enfant et dans le traitement symptomatique des douleurs liées aux affections œso-gastro-duodénales et des coliques.



#### PRINCIPE ACTIF

Le principe actif de Smecta® est la diosmectite, une argile naturelle traitée en vue d'une utilisation thérapeutique.

#### Commercialisation

Le Groupe a lancé Smecta® en France en 1977. Fin 2005, le Groupe bénéficie d'autorisations de mise sur le marché de Smecta® dans plus de 70 pays. En 2005, 33,6% et 31,7% du chiffre d'affaires relatif à Smecta® ont été réalisés respectivement en France et en Chine, principaux marchés de ce produit.



#### Forlax®

Forlax® est un laxatif oral conçu par Ipsen. Il est utilisé dans le traitement de la constipation.

#### PRINCIPE ACTIF

Le principe actif de Forlax® est le Macrogol 4000, un polymère linéaire de polyéthylène glycol.

#### Commercialisation

Le Groupe a lancé Forlax® en France en 1996 et a obtenu une autorisation de mise sur le marché dans plus de 60 pays. En 2005, 84,2% du chiffre d'affaires relatif à Forlax® ont été réalisés dans les principaux pays d'Europe de l'Ouest.

## TROUBLES COGNITIFS

### Tanakan®

Tanakan® est une formulation orale d'EGb 761®, un extrait végétal standardisé de feuilles de Ginkgo biloba (arbre dioiciacé de la famille des Ginkgoaceae) qui assure une composition constante des différents composants actifs pharmacologiquement. Il a été initialement développé pour le traitement de divers troubles vasculaires et neurologiques, notamment les altérations cognitives liées au vieillissement, les déficiences physiopathologiques, les vertiges, les acouphènes, les baisses aiguës ou chroniques de l'audition et les déficits rétinien (altération de la vision).



#### PRINCIPE ACTIF

Le principe actif de Tanakan®, l'EGb 761®, est obtenu par extraction des feuilles de Ginkgo biloba dont la culture est réalisée dans des conditions contrôlées dans des plantations conçues à cet effet. Il contient des substances naturelles ayant des activités antioxydantes, neuroprotectrices et vasoactives (agent qui augmente le diamètre des vaisseaux capillaires et qui améliore donc la micro-circulation).

#### INDICATIONS

Troubles cognitifs du sujet âgé, déficience physiopathologique, troubles cochléo-vestibulaires ou rétinien.

#### RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

Le Groupe est engagé dans l'évaluation de l'EGb 761®, l'extrait de Ginkgo biloba présent dans Tanakan®, pour le traitement des désordres neurodégénératifs tels que le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer. Plus de 8000 patients sont impliqués dans ces programmes de recherche et huit études cliniques sont actuellement en cours. Certaines sont réalisées aux États-Unis par les *National Institutes of Health* et d'autres en Europe par Ipsen (étude GuidAge notamment).

#### Commercialisation

Tanakan® a été initialement lancé en France en 1975. Fin 2005, Tanakan® était approuvé dans plus de 60 pays, essentiellement en Europe et en Asie. Depuis 2004, il est indiqué et remboursé en Belgique pour le traitement symptomatique des formes légères à modérées des démences de type Alzheimer accompagnées de troubles de la mémoire et de troubles cognitifs. En 2005, 77,7% du chiffre d'affaires relatif au Tanakan® ont été réalisés dans les principaux pays d'Europe de l'Ouest.

## CARDIO-VASCULAIRE

### Ginkor Fort®

Ginkor Fort® est utilisé dans le traitement des troubles vasculaires, de l'insuffisance veineuse des membres inférieurs et de crises hémorroïdaires aiguës.



#### PRINCIPE ACTIF

Ginkor Fort® est une formulation orale, contenant trois principes actifs, la troxérutine A (analogue vasoactif de la rutine, flavonoïde d'origine végétale), le chlorhydrate d'heptaminol et un extrait de Ginkgo biloba standardisé.

#### Commercialisation

Ce produit a été initialement lancé sous le nom de Ginkor® en France en 1972 et, par la suite, sous celui de Ginkor Fort®, également en France, en 1989. Ipsen commercialise Ginkor Fort® essentiellement en France, où il a réalisé, en 2005, 94 % du chiffre d'affaires de ce produit. Le gouvernement français a publié un arrêté au Journal Officiel du 25 janvier 2006, aux termes duquel le taux de remboursement des veinotropes, classe pharmacologique à laquelle appartient Ginkor Fort®, sera abaissé à 15 % du 1<sup>er</sup> février 2006 au 31 décembre 2007. Il sera retiré de la liste des médicaments remboursables à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2008.



### Nisis® et Nisisco®

Le Groupe a ajouté en 2003 à son portefeuille deux produits antihypertenseurs, Nisis® et Nisisco®, en signant avec la société suisse Novartis un accord de commercialisation de ces produits en France, en Andorre et à Monaco.

#### Commercialisation

Nisis® et Nisisco® ont été initialement lancés par Sanofi-Aventis en France. Suite aux contrats conclus avec Novartis et Sanofi-Aventis en mars 2003, Ipsen est titulaire des autorisations de mise sur le marché et commercialise Nisis® et Nisisco® en France depuis le mois de mai 2003. En 2005, ces deux produits ont réalisé un chiffre d'affaires de 41,5 millions d'euros.

#### PRINCIPE ACTIF

Nisis® est une formule orale contenant du valsartan et Nisisco® du valsartan et de l'hydrochlorothiazide. Ces produits sont utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle. Le principe actif de Nisis® et Nisisco® est le valsartan, composé synthétique antagoniste de l'angiotensine II.



Près de **170** M€  
de dépenses  
de R&D en 2005



De la  
découverte  
de nouvelles  
molécules  
à la gestion  
du cycle de vie  
des produits  
commercialisés

Soit près de  
**21** % du chiffre  
d'affaires 2005

Une R&D centrée  
sur le traitement  
des pathologies  
hormono-dépendantes

Près de  
**700**  
collaborateurs

Plus de **20**  
programmes  
de R&D



La R&D du Groupe est axée à la fois sur des programmes de découverte et de développement de nouvelles molécules et sur des programmes portant sur la gestion du cycle de vie des produits commercialisés par Ipsen (développement de nouvelles formulations ou extensions d'indications et enregistrement de produits dans de nouvelles zones géographiques).

L'effort important de Recherche et Développement est en outre complété par une politique active de partenariats.

Les programmes de R&D reposent sur quatre plates-formes technologiques intégrées : ingénierie des peptides, ingénierie des protéines, chimie médicinale et innovation galénique. Cette gamme de technologies est nécessaire pour la réalisation des objectifs du Groupe :

- répondre aux besoins médicaux non satisfaits ;
- optimiser l'efficacité des principes actifs ;
- améliorer la qualité de vie des patients ;
- faciliter l'utilisation de ces produits par les personnels soignants.

# 4

## plates-formes technologiques intégrées

### L'ingénierie des peptides

est centrée sur la modification, par synthèse, d'hormones neuropeptidiques d'origine naturelle. Ces recherches sont menées par le centre de R&D de Boston (États-Unis).



BOSTON (États-Unis)

### L'ingénierie des protéines

a pour objet d'améliorer les propriétés thérapeutiques des protéines d'origine naturelle, par la modification sélective de leurs séquences. Ces recherches sont menées par le centre de R&D de Boston (États-Unis).

### La chimie médicinale

a pour mission de découvrir des inhibiteurs d'enzymes, des agents protecteurs des mitochondries, ainsi que des ligands non peptidiques (molécules qui se lient à un ou plusieurs récepteurs de façon préférentielle) de récepteurs hormonaux spécifiques. Les recherches en chimie médicinale sont conduites dans le centre de R&D de Paris (France).



PARIS (France)

### L'innovation galénique

a pour objet la création et le développement de médicaments à forme injectable retard utilisant nos technologies brevetées pour des produits nouveaux ou existants. L'objectif est d'optimiser l'efficacité des principes actifs, tout en améliorant la qualité de vie des patients et en facilitant l'utilisation de ces produits par les personnels soignants. Ces recherches sont conduites dans le centre de R&D de Barcelone (Espagne).



BARCELONE (Espagne)

PARIS, BOSTON, LONDRES, BARCELONE

# Un réseau international de centres de Recherche et Développement

Ipsen a établi un réseau international de centres de R&D localisés dans des zones géographiques qui lui donnent accès à des compétences majeures en matière de recherche universitaire et à un personnel expérimenté en matière de procédés technologiques et de développement.

## PARIS France

**Le centre de R&D de Paris, spécialisé en chimie médicinale, a été ouvert en 1969. Une nouvelle installation a été construite en 1996.** Une équipe de chercheurs (chimistes, biologistes et pharmacologues) a notamment pour mission de découvrir de nouvelles entités chimiques en ayant recours au criblage à haut débit et à la chimie combinatoire. Les principaux domaines de recherche sont l'oncologie moléculaire et cellulaire, ainsi que les pathologies neuromusculaires.

Une équipe de développement clinique, basée à Paris, assure la coordination d'essais cliniques dans le monde.

Enfin, le développement analytique et la production des médicaments destinés aux essais cliniques sont localisés sur le site du Groupe à Dreux (France).

## BOSTON États-Unis

**Le centre de R&D de Boston est spécialisé dans la recherche sur les protéines et les peptides.**

Les chercheurs travaillent principalement dans le domaine des troubles du métabolisme, des maladies endocriniennes, ainsi que dans les cancers hormono-dépendants. Le centre de Boston bénéficie de connaissances étendues des mécanismes qui contribuent aux pathologies hormono-dépendantes dans lesquelles les neuropeptides interviennent.

Ipsen dispose également d'une équipe de recherche clinique et de développement, qui a pour mission de coordonner la recherche clinique en Amérique du Nord ainsi que les activités réglementaires du Groupe avec la FDA aux États-Unis.

En mars 2005, le Groupe a inauguré une unité de biotechnologie qui vient compléter les activités du centre de Boston. Ce nouveau site héberge une équipe spécialisée dans les procédés de développement propres au génie génétique, la mise au point industrielle, l'analyse et la formulation des protéines, la production, l'assurance qualité ainsi que le contrôle qualité. L'une des activités principales de ce site consiste à modifier la structure de protéines et peptides endogènes afin d'améliorer leurs propriétés. Le remplacement de certaines séquences protéiques par des séquences différentes peut réduire l'antigénicité (reconnaissance par des anticorps existants), la toxicité ou l'immunogénicité (formation de nouveaux anticorps) et augmenter la durée d'action, la spécificité ou la compatibilité avec des formulations à libération contrôlée.

## LONDRES Royaume-Uni

**Basés près de Londres,** les départements centraux du Groupe chargés du développement clinique et des affaires réglementaires élaborent des stratégies de développement et d'enregistrement



réglementaire et mettent en œuvre des programmes de développement précliniques et cliniques pour la mise en œuvre de ces stratégies.

Ils coordonnent des essais cliniques internationaux multicentriques, compilent et analysent les résultats et soumettent les dossiers et demandes d'enregistrement aux autorités réglementaires internationales afin de s'assurer qu'Ipsen reçoive, dans les meilleurs délais, les approbations nécessaires pour la commercialisation de ses produits. L'objectif principal des équipes de développement clinique est d'exécuter ou de faire exécuter des essais cliniques répondant strictement aux normes réglementaires et capables de fournir des informations de haute qualité et densité sur l'efficacité et la sécurité d'emploi des produits d'Ipsen. La réussite des enregistrements implique la consolidation, au niveau du Groupe, de toutes les données réglementaires requises pour un dossier.

#### **BARCELONE** Espagne

**Le centre de R&D de Barcelone est une unité de recherche spécialisée dans la découverte, la conception et le développement de systèmes d'administration avancée de médicaments.**

Son principal objectif est de mettre au point des formulations innovantes, principalement des formes injectables retard utilisant les technologies brevetées du Groupe. Il est par exemple à l'origine de la formulation Autogel® de Somatuline®, qui libère le principe actif sans autre excipient que de l'eau pendant une période d'au moins vingt-huit jours. Somatuline® Autogel® est aujourd'hui le 5<sup>e</sup> produit du Groupe avec des ventes nettes de 66,6 millions d'euros en 2005. Cette recherche est essentielle pour la mission que le Groupe se donne : améliorer la qualité de vie des patients en leur permettant de bénéficier de schémas thérapeutiques pratiques et de systèmes d'administration minimisant leur gêne. Le centre de Barcelone emploie des chercheurs, scientifiques et techniciens spécialisés en matière d'administration de médicaments et est assisté par un département pharmacocinétique intégré aux équipes du développement clinique international.



# Une Recherche et Développement d'excellence

## ONCOLOGIE

### PROGRAMMES DE RECHERCHE

Les plates-formes technologiques d'Ipsen en ingénierie des peptides et protéines et en chimie médicinale lui permettent d'explorer et de développer de nouvelles approches dans le traitement des cancers sous contrôle hormonal tels que :

- des inhibiteurs d'enzymes clés dans la biosynthèse des stéroïdes ;
- des facteurs de croissance tels que notamment : prolactines, *Growth Hormone Releasing Hormone*, *Mullerian Inhibiting Substance* ;
- des enzymes régulatrices des cycles cellulaires (phosphatases notamment).

Ces programmes de recherche sont menés en interne avec l'aide de collaborations universitaires ou industrielles.

L'acquisition de Sterix, en février 2004, a donné au Groupe accès à de nouvelles possibilités dans la conception de médicaments dérivés des stéroïdes. Les hormones stéroïdiennes jouent un rôle central dans les processus qui contrôlent les fonctions vitales. L'équipe de l'Université de Bath au Royaume-Uni, avec laquelle Ipsen a conclu un accord de collaboration, a découvert une modification chimique qui, appliquée aux stéroïdes et à leurs dérivés, permet d'inhiber sélectivement les enzymes qui convertissent des stéroïdes précurseurs dans leur forme biologiquement active.

L'accord avec la société Spirogen, conclu en mai 2003, a permis au Groupe d'accéder à une plate-forme technologique qui permet d'identifier les gènes impliqués dans des pathologies graves telles que le cancer. Le Groupe a un accès exclusif à cette technologie pour plusieurs gènes impliqués dans des cancers réfractaires aux thérapies traditionnelles.

### PROGRAMMES DE DÉVELOPPEMENT

#### DÉCAPEPTYL®

Ipsen développe des formulations à libération prolongée de Décapeptyl® sur des durées supérieures à trois mois. Une formulation d'une durée minimale de quatre mois est actuellement en fin de phase II d'étude clinique.

Le Groupe participe également à trois études de phase III réalisées sous l'égide de l'*International Breast Cancer Study Group* pour le traitement du

cancer du sein préménopause en comparant les modalités traditionnelles de traitement avec une thérapie hormonale associant Décapeptyl® avec des agents supprimeurs d'œstrogènes, tels que l'Aromasin® commercialisé par Pfizer. Ces études sont planifiées jusqu'en 2015. L'hormonothérapie du cancer constitue en effet une alternative mieux tolérée que la chimiothérapie traditionnelle et est particulièrement adaptée aux traitements de longue durée.

Enfin, le Groupe a entrepris plusieurs programmes précliniques destinés à surmonter les effets iatrogènes (bouffées de chaleur, pertes osseuses) résultant de l'utilisation chronique des agonistes de la LHRH, tels que Décapeptyl® en association avec d'autres produits (notamment œstrogènes ou biphosphonates).

#### BN 83495 (STX 64)

Le BN 83495 et les molécules apparentées provenant de l'acquisition de Sterix sont des inhibiteurs sélectifs de l'enzyme sulfatase qui interviennent dans une étape clé de la biosynthèse des œstrogènes, un des principaux facteurs contribuant au cancer du sein chez la femme postménopausée. Une étude clinique de phase I chez des patientes atteintes d'un cancer du sein est terminée et les résultats démontrent l'inhibition de l'enzyme sulfatase, aux doses testées dans des biopsies tumorales. Le Groupe développe actuellement une formulation orale de cette molécule. Sous réserve de résultats positifs et des études pré cliniques nécessaires, le Groupe sera en mesure d'initier des études de phase II.

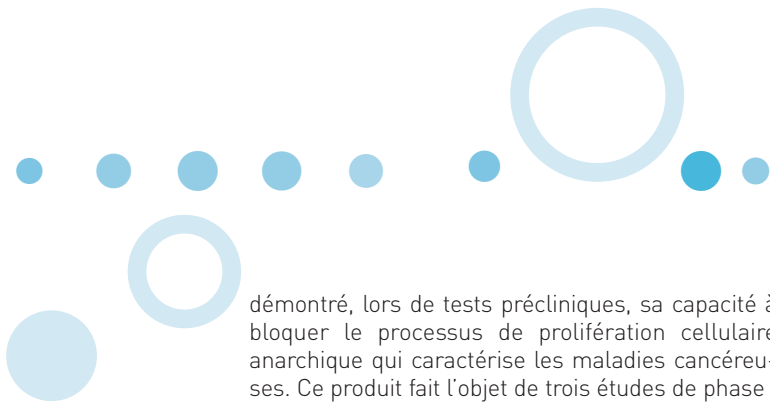
#### BIM 46187

Le BIM 46187 est une molécule antitumorale originale qui agit sur la signalisation cellulaire par les récepteurs couplés aux protéines G (la forme la plus commune des récepteurs pour les hormones neuropeptidiques et les neurotransmetteurs). Cette molécule est au stade de développement préclinique. L'entrée de cette molécule en phase I chez des patients cancéreux est prévue en 2007. Le BIM 46187, seul ou en combinaison avec d'autres médicaments anticancéreux, pourrait être utilisé dans le traitement des tumeurs solides telles que celles du poumon et de la prostate.

#### BN 2629 (SJG-136)

Le BN 2629, produit originaire de la société Spirogen, est une molécule synthétique qui a





démontré, lors de tests précliniques, sa capacité à bloquer le processus de prolifération cellulaire anarchique qui caractérise les maladies cancéreuses. Ce produit fait l'objet de trois études de phase I sous différents régimes d'administration chez des patients porteurs de tumeurs métastatiques résistantes à certaines chimiothérapies par deux institutions reconnues : le *Cancer Research* au Royaume-Uni et le *National Cancer Institute* aux États-Unis. Le Groupe poursuit avec cette molécule des travaux *ex vivo* dans le domaine des leucémies réfractaires.

#### **Le Groupe recherche un partenaire pour poursuivre le développement d'une famille brevetée d'agents cytotoxiques :**

##### **Diflomotécan**

Le diflomotécan est un agent cytotoxique (destructeur de cellules) inhibiteur de l'enzyme topoisomérase 1. Deux études cliniques de phase II dans le cancer du poumon sont terminées et n'ont pas atteint leurs objectifs de sécurité et d'efficacité dans cette indication pour les dosages testés. Au cours des essais cliniques en phase I, le diflomotécan a présenté une biodisponibilité orale élevée, une faible toxicité gastro-intestinale et une toxicité hématologique non cumulative. Des investigations dans d'autres indications doivent être menées.

##### **Élomotécan**

L'élomotécan est un cytotoxique (destructeur de cellules) inhibiteur des enzymes topoisomérase 1 et topoisomérase 2 pour le traitement de certains cancers métastatiques avancés (côlon, sein et prostate). L'élomotécan est actuellement en phase I d'essais cliniques.

## **ENDOCRINOLOGIE**

### **PROGRAMMES DE RECHERCHE**

Dans le domaine des troubles hypophysaires, Ipsen conduit plusieurs programmes de recherche, principalement dans les adénomes hypophysaires tels que l'acromégalie.

Le Groupe poursuit également des travaux en vue d'identifier des analogues de la somatostatine de seconde génération et des antagonistes de l'hormone de croissance. L'acromégalie était traitée par l'ablation chirurgicale de la tumeur bénigne, suivie d'une irradiation puis, si la tumeur ne répondait pas de façon satisfaisante, par l'administration d'un analogue de la somatostatine. Cependant, en raison de l'hétérogénéité de certaines formes de ces tumeurs, de nouveaux traitements sont nécessaires. Ipsen étudie actuellement des molécules dont le spectre d'activité est plus large et espère qu'elles constitueront non seulement un traitement symptomatique de l'acromégalie, mais offriront de plus la possibilité de réduire la taille des tumeurs, éliminant de ce fait certaines limitations relatives aux traitements actuels (dopastatine).

Ipsen se penche également sur le rôle de certaines hormones peptidiques (ghréline, MSH/MC4) dans la régulation de la prise alimentaire avec en priorité l'objectif de traiter les cachexies (absence d'appétit) qui sont souvent la cause des troubles fonctionnels chez les personnes âgées, les personnes atteintes d'un cancer ou les patients souffrant de maladies chroniques. Les travaux initiés par Ipsen dans le domaine des inhibiteurs de l'enzyme 11- $\beta$ -HSD sont poursuivis dans le but de développer un traitement thérapeutique des syndromes métaboliques associés, chez les patients obèses, à une hyperinsulinémie qui se manifeste principalement par des risques cardiovasculaires accrus.

Enfin, le Groupe poursuit, en collaboration avec la société Astérior, la mise au point d'analogues antagonistes de l'hormone de croissance.

### **PROGRAMMES DE DÉVELOPPEMENT**

#### **SOMATULINE® AUTOGEL®**

Les essais cliniques de phase III aux États-Unis pour le traitement symptomatique de l'acromégalie sont terminés. La constitution du dossier d'enregistrement est en voie de finalisation et son dépôt auprès de la FDA est prévu pour 2006.

Des essais cliniques complémentaires de phase III et IV sont planifiés pour le traitement des tumeurs neuroendocriniennes aux États-Unis et en Europe. Ipsen poursuit également des travaux de développement de formulations à libération prolongée sur une durée d'environ trois mois. Le développement de cette formulation est au stade préclinique.

Au Japon, le partenaire du Groupe (Teijin) a terminé les essais cliniques de phase I pour le traitement symptomatique de l'acromégalie. La validation de plans de développement auprès des autorités réglementaires est prévue en 2006 et les essais cliniques de phase II devraient être initiés après cette validation.

Le Groupe envisage l'obtention prochaine d'autorisations complémentaires de mise sur le marché de Somatuline® Autogel® en Turquie, en Pologne et en Russie pour le traitement de l'acromégalie et des tumeurs neuroendocriniennes, et en France, en Allemagne et en Suisse pour le traitement des tumeurs neuroendocriniennes.

#### **NUTROPINAq®**

Dans le cadre de son accord de septembre 2002 avec Genentech, Ipsen a reçu de Genentech une copie du dossier d'enregistrement constitué par Genentech et déposé auprès de la FDA en janvier 2004 en vue d'une extension d'indication pour le traitement des petites tailles idiopathiques. Le Groupe évalue actuellement ce dossier qu'il devrait déposer en 2006 auprès de l'EMA en vue d'une demande d'extension dans cette indication.

Ipsen poursuit avec l'Université de Göteborg (Suède) une étude de phase II avec NutropinAq® dans la prévention des retards de croissance dus à des théra-



pies de longue durée chez les enfants utilisant de fortes doses de glucocorticoïdes.

Le Groupe poursuit avec Genentech, dans le cadre de l'accord de novembre 2004, des travaux de Recherche et Développement visant à mettre au point une formulation à libération prolongée d'hormone de croissance recombinante.

#### BIM 51077

Il s'agit d'un analogue de l'hormone peptidique GLP-1 (Glucagon Like Peptide-1) qui fait l'objet d'une option de licence de développement et de distribution avec Roche. Le BIM 51077 contrôle la sécrétion d'insuline en réponse à une élévation de la glycémie. Cette molécule est actuellement en phase II d'essais cliniques pour le contrôle de la glycémie chez des diabétiques. L'objectif du Groupe est de développer cette molécule dans des formulations à libération prolongée. Le Groupe a d'ores et déjà identifié, grâce à sa plate-forme d'innovation galénique, plusieurs formulations à libération prolongée qui font actuellement l'objet d'études de phase I.

Au Japon, le partenaire japonais du Groupe (Teijin) a terminé des essais cliniques de phase I avec le BIM 51077 et prépare la réalisation d'autres études de phase I avec des formulations à libération prolongée.

## DÉSORDRES NEUROMUSCULAIRES

### PROGRAMMES DE RECHERCHE

Les programmes de recherche du Groupe en matière de désordres neuromusculaires sont essentiellement orientés sur l'identification de nouvelles formulations de la toxine botulique.

Dans le domaine des maladies neurodégénératives, Ipsen a synthétisé plusieurs familles originales de molécules chimériques qui sont des molécules capables d'exercer simultanément plusieurs activités pharmacologiques et qui sont destinées à protéger les mitochondries (organelles intracellulaires responsables de la fonction énergétique) dans le cadre de maladies neurodégénératives telle que la maladie de Parkinson ou d'Huntington.

### PROGRAMMES DE DÉVELOPPEMENT

#### DYSPORT®

Le Groupe a initié, en août 2005, des études cliniques de phase III avec Dysport® aux États-Unis pour le traitement du torticolis spasmodique. Sous réserve de résultats positifs, le Groupe envisage de déposer un dossier d'enregistrement auprès de la FDA en 2007.

Dysport® est également en cours d'essais cliniques de phase II pour le traitement des douleurs musculéo-fasciculaires. Le produit à base de toxine botulique du Groupe (Reloxin®) fait actuellement l'objet d'études cliniques de phase III aux États-Unis pour des indications de médecine esthétique

(rides inter-sourcilières). Le dépôt d'un dossier d'enregistrement auprès de la FDA par le Groupe est prévu en 2007 sous une marque autre que Dysport®, qui pourrait être Reloxin®.

En Europe, les études cliniques de phase III avec Dysport® ont été réalisées et les procédures d'enregistrement pour des indications de médecine esthétique (rides inter-sourcilières) sont actuellement en cours en France et en Allemagne sous la responsabilité du Groupe. L'enregistrement en Europe par la procédure de reconnaissance mutuelle est prévu en 2006. Ce produit pourra être commercialisé en Europe dès qu'il sera enregistré sous une marque autre que Dysport®, qui pourrait être Reloxin®.

## AUTRES PROGRAMMES

### TROUBLES COGNITIFS

Le Groupe s'attache à valider les bénéfices cliniques de Tanakan® dans le traitement d'altérations cognitives et comportementales chez les sujets âgés. Le Groupe est ainsi engagé dans l'évaluation de l'EGB 761®, l'extrait de Ginkgo biloba présent dans Tanakan®, pour le traitement des désordres neurodégénératifs tels que la maladie d'Alzheimer. Plus de 8000 patients sont impliqués dans ces programmes de recherche, et huit études cliniques sont actuellement en cours.

**Les National Institutes of Health (États-Unis) sont actuellement les promoteurs de quatre essais cliniques :**

- une étude relative à la prévention des troubles cognitifs légers (*Mild Cognitive Impairment*) chez les patients âgés de plus de 85 ans ;
- une étude (« GEM ») relative à la prévention primaire de la maladie d'Alzheimer chez les patients de plus de 75 ans en bonne santé « GEM » ; le recrutement des 3000 patients de cette étude est désormais terminé ; ils seront au minimum traités jusqu'en 2008 ;
- deux études pilotes sur les troubles cognitifs induits par des thérapies contre le cancer (chimiothérapie ou irradiations).

**Le Groupe est le promoteur de quatre autres études en Europe, parmi lesquelles :**

- l'étude GuidAge, évaluant l'efficacité de l'EGB 761® dans la prévention de la maladie d'Alzheimer chez les patients de plus de 70 ans présentant une plainte mnésique spontanée ; le recrutement des 2800 patients est terminé depuis septembre 2004 et ils seront traités pendant cinq ans ; les résultats de cette étude devraient être disponibles en 2010 ;
- une étude évaluant l'efficacité de l'EGB 761® sur les troubles cognitifs des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer et de troubles comportementaux et psychologiques associés (*Behavioural and Psychological Symptoms in Dementia*) ;



- deux études pilotes sont destinées à tester l'efficacité de l'EGb 761® dans les troubles cognitifs liés à des pathologies diverses telles que la sclérose en plaques, les suites d'accidents vasculaires cérébraux.

### HÉMATOLOGIE

Ipsen a également une compétence historique dans le domaine de l'haemostase (coagulation sanguine). Les recherches du Groupe lui ont permis de conclure des partenariats avec l'Université Emory et la société Octagen afin de développer une version recombinante du facteur VIII porcin en utilisant la plate-forme d'ingénierie des protéines du Groupe. Ce produit (OBI-1) est destiné au traitement des hémophilies congénitale et acquise réfractaires au facteur VIII humain. OBI-1 a reçu l'accord de la FDA pour le début des études cliniques de phase II aux États-Unis. OBI-1 est fabriqué par le Groupe dans sa nouvelle unité de biotechnologie de Boston inaugurée en mars 2005.

### RHUMATOLOGIE

Dans le cadre du partenariat conclu en juillet 2003 avec le groupe japonais Teijin dans le domaine de l'endocrinologie, Ipsen a conclu un accord spécifique de développement en Europe du febuxostat, un produit pour le traitement de symptômes associés à hyperuricémie qui est actuellement en cours d'enregistrement par TAP Pharmaceuticals (joint-venture Abbott et Takeda) aux États-Unis. La FDA a émis en octobre 2005 une *approvable letter*. Dans la perspective d'un possible lancement commercial de cette molécule en Europe, le Groupe évalue le dossier soumis par TAP Pharmaceuticals à la FDA en février 2006 en réponse à cette *approvable letter* pour décider de l'applicabilité de ce dossier en Europe. Ipsen devrait prendre une décision dans le courant de l'année 2006.







# Un portefeuille de Recherche et Développement

riche de plus de 20 programmes,  
dont 7 nouvelles entités chimiques

PRODUITS EN DÉVELOPPEMENT	INDICATIONS	STADE			
		PRÉCLINIQUE	PHASE I	PHASE II	PHASE III
Décapeptyl®	Thérapie hormonale combinée pour cancer du sein préménopause				●
Décapeptyl®	Thérapie d'association pour pallier les effets secondaires des analogues de la GnRH	●			
Décapeptyl®	Cancer de la prostate (nouvelle formulation : 4 mois)			●	
BN 83495 (STX 64)	Cancers du sein postménopause, exprimant des récepteurs œstrogéniques		●		
BIM 46187	Cytostatique, tumeurs solides	●			
BN 2629 (SJG 136)	Cancers métastatiques avancés réfractaires à la chimiothérapie		●		
Diflomotécan	Cancers métastatiques avancés : côlon, sein et prostate			●	
Élomotécan	Tumeurs métastatiques		●		
Somatuline® Autogel®	Acromégalie				●
Somatuline® Autogel®	Tumeurs neuroendocriniennes				●
Somatuline® Autogel®	Acromégalie (nouvelle formulation : 3 mois)	●			
BIM 51077	Diabète de type II			●	
NutropinAq®	Petite taille idiopathique				●
NutropinAq®	Prévention des effets à long terme des traitements par les glucocorticoïdes			●	
Hormone de croissance humaine à libération prolongée	Traitement à long terme du retard de croissance chez les enfants ou adultes	●			
Dysport®	Torticolis spasmodique				●
Dysport®/Reloxin®	Médecine esthétique				●
Dysport®	Douleurs musculéo-fasciculaires			●	
Tanakan®	Altérations cognitives légères liées au vieillissement				●
OBI-1	Hémophilie			●	
Febuxostat (TMX-67)	Symptômes associés à l'hyperuricémie				●

Au 31 mars 2006



Auxilium  
Bayer  
Health Protection  
Agency (HPA)  
Debiopharm

Expansia  
Genentech  
Imperial College  
Londres  
Astérion

Une politique  
active  
d'alliances et  
de partenariats,  
base de la stratégie  
de développement  
du Groupe

Indena  
Novartis  
Octagen et  
Université Emory  
Pfizer

Cancer  
Research UK  
National  
Cancer Institute  
Spirogen  
Roche

Université  
de Bath  
Université  
de Cambridge  
Teijin  
CEA

Medicis  
Schwabe  
Université  
Thomas  
Jefferson  
CNRS

Inserm  
Université  
Tulane  
Radius  
Recordati



## ONCOLOGIE

### **INSERM Paris, France**

En octobre 2005, Ipsen a signé un contrat de collaboration avec l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) pour la réalisation d'un programme de R&D ayant trait notamment au traitement des cancers du sein et de la prostate.

### **SPIROGEN Londres, Royaume-Uni**

En mai 2003, Ipsen a signé un accord de partenariat avec la société Spirogen, une société de biotechnologie anglaise. Ce partenariat est composé, d'une part, d'un accord relatif au développement et à la commercialisation par le Groupe d'une molécule anticancéreuse brevetée, le SJG-136 (BN 2629) et, d'autre part, d'un accord de recherche sur d'autres molécules anticancéreuses par la mise en œuvre d'une technologie de ciblage de gènes brevetée par Spirogen.

## ENDOCRINOLOGIE

### **AUXILIUM Philadelphie, États-Unis**

En mars 2004, le Groupe a conclu un contrat de licence avec la société Auxilium pour la distribution de Testim® 50 mg Gel dans le monde entier, à l'exception des États-Unis, du Mexique, du Canada et du Japon. Ce produit a été développé par Auxilium sur la base de brevets appartenant à la société Bentley Pharmaceuticals.

### **GENENTECH San Francisco, États-Unis**

L'accord exclusif de distribution conclu en septembre 2002 avec Genentech porte sur NutropinAq®, une formulation liquide d'hormone de croissance humaine recombinante. Dans le cadre de cet accord, Ipsen dispose du droit exclusif de commercialiser, dans le monde entier (à l'exception de l'Amérique du Nord, du Mexique et du Japon), NutropinAq® et NutropinAq® Pen Cartridge (configuration du dispositif utilisé pour l'administration quotidienne de la formulation liquide NutropinAq®) et toute amélioration de ces produits.

En novembre 2004, Ipsen a conclu avec Genentech un accord de R&D portant sur le développement de formulations à libération prolongée d'hormones de croissance recombinante utilisant les plates-formes technologiques de Genentech, d'Ipsen ou de tiers.

### **ROCHE Bâle, Suisse**

En octobre 2003, Ipsen a signé un contrat par lequel il a consenti à Roche une option de licence exclusive des droits de développement et de distribution mondiaux (à l'exception du Japon et de la France) d'une famille de molécules antidiabétiques GLP-1 issue de la recherche du Groupe et qui comprend notamment la molécule BIM 51077.

### **TEIJIN Tokyo, Japon**

En juillet 2003, Ipsen a conclu avec Teijin une collaboration en matière de R&D. Cette collaboration concerne, d'une part, le développement de quatre produits du Groupe, parmi lesquels Somatuline® Autogel® et BIM 51077, et, d'autre part, la commercialisation des produits issus du programme de développement, notamment le febuxostat.

## DÉSORDRES NEUROMUSCULAIRES

### **MEDICIS Scottsdale, États-Unis**

En mars 2006, le Groupe a conclu avec Medicis, un accord de développement et de distribution de certaines formulations de toxine botulique en médecine esthétique aux États-Unis, au Canada et au Japon sous une marque autre que Dysport®, qui pourrait être Reloxin®.



## AUTRES DOMAINES

### CEA Paris, France

En octobre 2005, Ipsen a signé une lettre d'intention avec le Commissariat à l'Énergie Atomique pour la réalisation de projets de recherche ayant trait notamment au traitement des maladies de Parkinson et d'Alzheimer.

### NOVARTIS Bâle, Suisse

En mars 2003, Ipsen a signé une série d'accords, comprenant notamment un accord de cession de marques et un accord de distribution en France, avec Novartis relatifs aux antihypertenseurs Nisis® et Nisisco®, produits précédemment exploités et distribués par Sanofi-Aventis. Les autorisations de mise sur le marché ont été cédées à Ipsen à cette date.

### PFIZER New York, États-Unis

En novembre 2005, Pfizer a confié à Ipsen la promotion en France de son produit Artotec® à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2006. Artotec® est un anti-inflammatoire non stéroïdien à base de diclofénac (AINS) et de misoprostol (protecteur gastrique).

### RADIUS Cambridge, États-Unis

En septembre 2005, Ipsen a signé un accord de licence avec la société Radius aux termes duquel le Groupe a conféré à Radius le droit exclusif de développer, fabriquer et distribuer une molécule appartenant au Groupe et dénommée BIM 44058 (ainsi que ses analogues) en utilisant la technologie de formulation retard mise au point par le Groupe et ce, pour le développement d'un médicament dans le domaine du traitement de l'ostéoporose.

### RECORDATI Milan, Italie

En octobre 2005, Ipsen a concédé à Recordati les droits exclusifs de commercialisation et de vente de Tenstaten® pour la France à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2006, pour une durée initiale de sept ans. Le Groupe, qui a développé Tenstaten®, le commercialisait jusqu'à cette date en France et a ainsi réalisé un chiffre d'affaires de 12,6 millions d'euros en 2004 et de 11,4 millions d'euros en 2005.





Une politique  
construite dans  
le respect  
des conditions  
de travail,  
de l'environnement  
et de la diffusion  
du savoir

Près de  
**4 000**  
collaborateurs

Plus de  
**700** recrutements  
en 2005

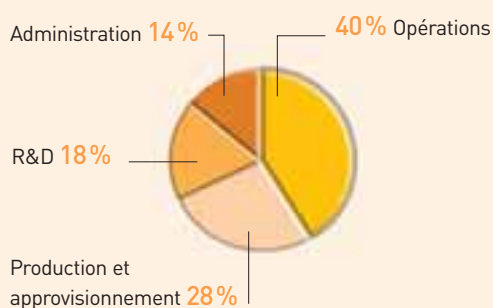
Près de  
**8** M€ investis  
en formation  
en 2005

**4** Prix pour  
encourager  
la recherche

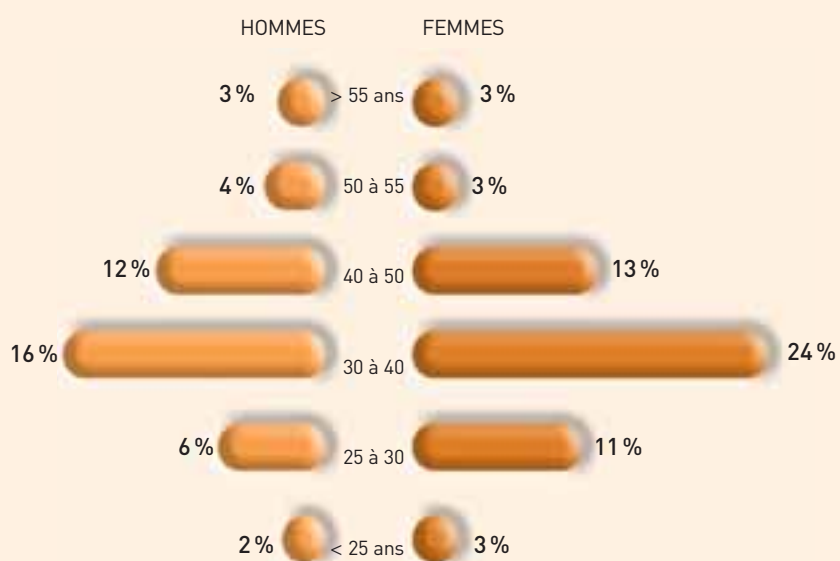


## PRÈS DE 4 000 COLLABORATEURS AU PLAN MONDIAL EN 2005

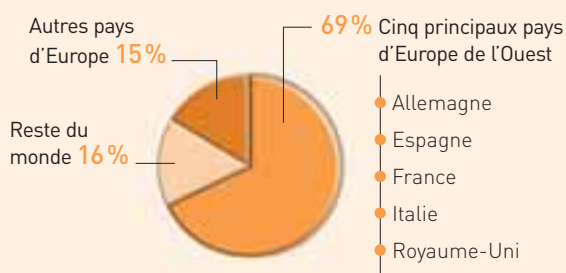
### RÉPARTITION DE L'EFFECTIF par famille professionnelle



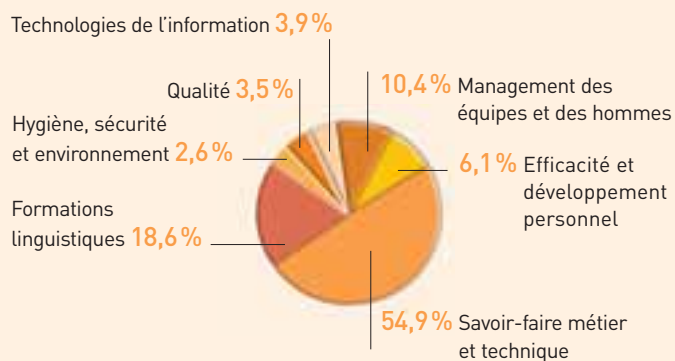
### RÉPARTITION PAR ÂGE



### RÉPARTITION DE L'EFFECTIF par zone géographique



### RÉPARTITION DES COÛTS PÉDAGOGIQUES



Total investissement formation : 7927 k€





# Créer un environnement et un climat de travail propices à la motivation, au développement et à la valorisation des compétences

Ipsen a construit sa politique des ressources humaines sur quatre axes stratégiques : la formation/développement, la rémunération, le recrutement et les relations sociales. Dans une structure fonctionnelle et matricielle, qui permet de soutenir l'ensemble des activités du Groupe dans tous les pays où il est implanté, les équipes de ressources humaines assistent les collaborateurs dans le cadre de cette politique et dans le respect des principes d'équité et de mérite.

## FORMATION ET DÉVELOPPEMENT

Ipsen a le souci constant de proposer à ses employés des formations de qualité, adaptées aux spécificités de chaque métier. Au niveau central, des programmes de formation sont organisés pour promouvoir le développement managérial et la cohésion, alors qu'au niveau local, ce sont des formations techniques liées au savoir-faire métier qui sont dispensées.

Un nouveau cadre commun à l'ensemble du Groupe (*IDEA : Ipsen Development and Education Academy*) a été mis en place en 2005 afin de permettre les initiatives de formation et de développement.

**IDEA est orienté vers six thèmes principaux :**

- Les compétences clés, pour faciliter le développement et l'évolution d'une culture d'entreprise.
- L'intégration des nouveaux collaborateurs, selon un standard commun décliné au niveau local, site et zone géographique; elle sera complétée par

une e-intégration via le site Intranet et un programme spécifique pour les managers.

- Le Collège jeunes diplômés, pour attirer, fidéliser et accélérer le développement des jeunes diplômés à fort potentiel qui seront impliqués dans des missions clés au sein des différentes divisions du Groupe.
- Le Collège managers, pour faire évoluer les superviseurs et managers vers un niveau de performance élevé garantissant la cohérence des pratiques de gestion au sein de l'entreprise.
- Le Collège leaders, pour développer le leadership des cadres supérieurs dans les applications stratégiques à long terme.
- L'image du Groupe, afin de conforter la position d'Ipsen en tant qu'employeur de choix sur le marché par une image de marque et une communication claire de nos pratiques et initiatives de gestion des ressources humaines.

Pour optimiser l'investissement continu dans les initiatives de formation et de développement, un réseau de collaborateurs spécifiquement formés pour mener les programmes Ipsen sera déployé au cours de l'année 2006.



## RÉMUNÉRATION ET AVANTAGES SOCIAUX

La politique de rémunération d'Ipsen repose sur une approche globale qui s'attache à valoriser l'ensemble des fonctions représentées, ainsi que la performance de ses collaborateurs.

Elle est fondée sur quatre grands principes : l'évaluation des fonctions, basée sur un modèle applicable à toutes les entités du Groupe ; la compétitivité, tant au niveau régional, national, qu'international ; l'équité interne et la rémunération au mérite.

Ces principes sont suivis dans tous les pays où Ipsen est implanté et font l'objet d'une mise en œuvre adaptée au contexte socio-économique et juridique local.

Les révisions salariales annuelles sont organisées selon un concept commun et un planning identique pour l'ensemble du Groupe. Cette organisation permet, entre autres, d'analyser la réalisation des objectifs individuels, de compléter le processus d'évaluation annuelle de la performance individuelle dans un calendrier plus logique, ou encore d'obtenir des informations plus précises sur les mouvements de salaire du marché.

Les collaborateurs qui exercent des fonctions d'encadrement bénéficient d'un système de bonus. Cette part « variable » a été renforcée en relation avec le développement de la culture de performance du Groupe.

## RECRUTEMENT ET ÉVOLUTION PROFESSIONNELLE

La politique d'emploi menée par Ipsen vise principalement à disposer d'un personnel qualifié, formé et motivé pour assurer de façon optimale les diverses responsabilités et missions des métiers du Groupe.

Une attention particulière est portée aux procédures de recrutement et de promotion qui sont organisées dans le respect des valeurs du Groupe. Ainsi, en 2005, 746 nouveaux collaborateurs ont rejoint Ipsen, dont 576 pour des emplois permanents.

La promotion interne est l'une des clés de la motivation des collaborateurs et de leurs responsables. Ainsi, des opportunités évolutives, fonctionnelles ou géographiques, sont régulièrement proposées au personnel de l'entreprise, grâce à un forum emploi accessible depuis le site Intranet. En 2005, 182 collaborateurs ont été promus, ce qui représente près de 5% de l'effectif total.

## RELATIONS SOCIALES

Ipsen porte une attention particulière à la qualité des rapports sociaux et du dialogue social au sein des différentes entités du Groupe. La représentation des salariés est assurée dans le respect de la législation locale applicable. La fréquence des réunions de la direction avec les représentants du personnel dépend également de cette législation. Le Groupe veille à ce que les droits et les libertés des représentants du personnel soient strictement respectés, et qu'ils bénéficient des mêmes perspectives d'évolution et de formation que les autres salariés. Par ailleurs, le Groupe applique, en fonction des réglementations locales concernées, les conventions collectives ou les accords de la branche professionnelle des industries pharmaceutiques. Les sociétés négocient aussi des accords d'entreprise qui leur sont propres, en fonction de leur spécificité. Certains accords, créateurs d'avantages pour les salariés, ont été négociés de manière centralisée, notamment en matière de retraite supplémentaire et de « compte épargne temps » en France. Dans le cadre de la reconnaissance des accords de groupe consacrée par la récente réforme législative du dialogue social en France, les négociations portant sur les sujets tels que la participation aux bénéfices et la prévoyance sont désormais menées au niveau central.



# Disposer de sites sûrs et respectueux de l'environnement

Ipsen consacre de façon régulière des montants significatifs à la protection de l'environnement. En outre, le Groupe a développé en 2005 sur la plupart de ses sites de production des campagnes de sensibilisation à la consommation d'énergie. Par ailleurs, tous les investissements consommateurs d'énergie font désormais l'objet d'une évaluation et d'une revue énergétique par la direction industrielle. La responsabilité de l'organisation de la protection de l'environnement de chaque site est assignée à une personne nominativement identifiée. En 2005, 17 personnes étaient impliquées dans cette organisation à l'échelle du Groupe sous la direction du responsable de la fonction Hygiène-Sécurité-Environnement pour l'ensemble de la division Production et Approvisionnement.

## CONSOMMATION D'ÉNERGIE

### LA POURSUITE D'UNE MEILLEURE EFFICACITÉ ÉNERGÉTIQUE

La consommation d'énergie du Groupe a augmenté de 8,3% en 2005. Cette progression s'explique par la forte hausse des volumes de production. Les consommations par site suivent l'évolution des volumes de production mais avec un décalage généralement favorable et significatif. Cette meilleure efficacité énergétique est le résultat d'une politique volontaire de mise en place d'actions de limitation engagées sur la plupart des sites de production.

## CONSOMMATION D'EAU

### UNE CONSOMMATION MAÎTRISÉE MALGRÉ LA PROGRESSION DES VOLUMES DE PRODUCTION

La consommation d'eau pour le Groupe a augmenté de 4,6% en 2005, une progression inférieure à celle des volumes de production sur la même période. Grâce à des actions engagées en faveur du recyclage des eaux de procédés de fabrication et de lavage, cette évolution est étroitement contrôlée.

## DÉCHETS SOLIDES ET LIQUIDES

### DES ACTIONS ENGAGÉES POUR REVALORISER LES DÉCHETS

La production de déchets a augmenté de 4,8% en 2005, une évolution inférieure à celle des volumes de production sur la même période. La part du recyclage est en progression continue au détriment de celle de l'incinération et de la mise en décharge. Des actions significatives sont engagées et/ou développées pour revaloriser une part plus importante des déchets. Citons par exemple le compostage de plus en plus important des déchets organiques à Cork (Irlande), le développement de la filière de recyclage des déchets papier/carton à Tianjin (Chine) et la mise en place du recyclage du dichlorométhane à Signes (France) en 2005.

## REJETS AÉRIENS

### UNE AMÉLIORATION DE LA QUALITÉ DES REJETS

Des efforts continus ont été entrepris depuis plusieurs années dans le domaine des rejets aériens, en particulier à travers la diminution importante de la consommation de fuel (une baisse de 7% en 2005 après une baisse de 10% en 2004) avec l'abandon de ce type de source d'énergie à Dublin fin 2003 et à Dreux début 2005.



## EFFLUENTS

### UNE ÉVOLUTION FAVORABLE DU RATIO EFFLUENTS SUR CHIFFRE D'AFFAIRES

Le volume des effluents a augmenté de 6% en 2005, soit une progression inférieure à la croissance des volumes produits sur la même période. Tous les sites voient leur volume d'effluents baisser du fait d'actions spécifiques de retraitement et/ou de limitation des consommations en entrée.

## BRUITS

### DES NUISANCES LIMITÉES

Aucune problématique particulière de nuisance sonore n'a été signalée au voisinage des sites industriels du Groupe.

## POLLUTION DES SOLS

### UNE VIGILANCE INTENSE

Ipsen attache une importance extrême à la question de l'impact de son activité sur les sols environnant ses usines. Le Groupe confirme qu'aucun cas de pollution des sols n'a été relevé sur ses sites en 2005.



# Contribuer au développement et à la diffusion du savoir

Créée en 1983 sous l'égide de la Fondation de France, la Fondation Ipsen a pour vocation de contribuer au développement et à la diffusion de connaissances scientifiques. Inscrite dans la durée, l'action de la Fondation Ipsen vise à favoriser les interactions entre chercheurs et cliniciens, échanges indispensables en raison de l'extrême spécialisation de ces professions. L'ambition de la Fondation Ipsen n'est pas de proposer des connaissances définitives, mais d'initier une réflexion sur les grands enjeux scientifiques des années à venir. À chacune de ses actions, la Fondation Ipsen associe des partenaires du monde universitaire et scientifique internationaux pour exposer, en toute indépendance, les grandes problématiques sur lesquelles elle a choisi de se pencher et faire le point sur l'état des connaissances actuelles.

## COLLOQUES MÉDECINE ET RECHERCHE

La Fondation Ipsen a créé un important réseau international d'experts scientifiques qui se réunissent régulièrement au cours de rencontres à thèmes intitulées les « Colloques Médecine et Recherche ». Ces réunions internationales rassemblent les meilleurs spécialistes qui exposent les données acquises et les recherches en cours. Regroupés en séries, ces colloques sont ainsi organisés sur des thèmes où la recherche est particulièrement active :

### LA MALADIE D'ALZHEIMER

Depuis 1987, ce thème a fait l'objet de manifestations annuelles qui ont suivi ou anticipé le développement de l'« alzheimerologie ».

### LES NEUROSCIENCES

Débutée en 1990, cette série de colloques permet de cerner les grands thèmes émergents de ce domaine, qu'il s'agisse de biologie moléculaire ou de sciences cognitives. Le colloque du 24 avril 2006 a traité des mémoires : molécules et circuits.

### LA LONGÉVITÉ

Lancée en 1996, la série évoque les enjeux et les paradoxes d'une approche médicale focalisée non sur la maladie, mais sur une meilleure résistance aux attaques délétères qui affaiblissent les systèmes.

### L'ENDOCRINOLOGIE

Cette série amorcée en 2002 a pour objet l'étude des interactions du système endocrinien, l'un des grands ensembles impliqués dans le contexte de l'intégration de toutes les fonctions de l'organisme.

### L'ARBRE VASCULAIRE

Cette série, lancée en 2004, a pour but d'explorer les différentes étapes qui conduisent à la mise en place du système vasculaire, à sa croissance harmonieuse en rapport avec celle des différents organes, à sa dégénérescence, à sa mort et à ses possibilités de régénération.



## LE CANCER

Après un premier colloque en 2005 qui posait la question cruciale : *Can Cancer be Treated as a Chronic Disease?*, le colloque de février 2006, qui s'est déroulé au Cap (Afrique du Sud), traitait du lien entre l'inflammation et le cancer. Dès les années 70, certains chercheurs ont eu l'intuition de ce lien potentiel, mais seules

les études récentes sur les réponses biologiques associées aux radicaux libres, aux facteurs de croissance et de transcription comme le NFκB, aux cytokines et aux chemokines ont pu le mettre en lumière. Ces découvertes ouvrent la voie à de nouvelles applications thérapeutiques. Parmi les experts invités à présenter leurs travaux figuraient entre autres le Pr. David Baltimore (Pasadena), prix Nobel de médecine en 1975 ainsi que : Sebastian Amigorena (Paris), Frances Balkwill (Londres), Yinon Ben Neriah (Jérusalem), Hans Clevers (Utrecht), Ron Evans (La Jolla), Richard Flavell (New Heaven), Rudolf Jaenisch (Cambridge, États-Unis), Michael Karin (La Jolla), Alberto Mantovani (Milan), Anthony Segal (Londres), Tadatsugu Taniguchi (Tokyo), Thomas Tursz (Villejuif), Inder Verma (La Jolla), Timothy C. Wang (New York), Robert Weinberg (États-Unis).

## D'AUTRES RÉUNIONS INTERNATIONALES

La Fondation Ipsen organise des réunions internationales, en partenariat avec plusieurs organismes scientifiques nationaux et internationaux. Depuis 1989, en association avec l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), plusieurs rencontres portant sur la génétique humaine ont permis d'aborder quelques-uns des sujets les plus débattus dans ce domaine. La Fondation Ipsen est également partenaire des colloques organisés par la Fondation Nationale de Gérontologie sur les thèmes de la démence et du vieillissement cognitif.

Avec l'université Harvard, elle a initié une manifestation internationale sur les perspectives des sciences cognitives dont le compte rendu a été publié par *Harvard University Press* sous le titre *The Languages of the Brain* (A. Galaburda, S. Kosslyn, Y. Christen, eds.). Enfin, dans le domaine de la neuropsychologie, elle a créé le Cercle de neurologie comportementale qui se réunit deux fois par an depuis 1994 pour aborder au plus haut niveau le champ de la cognition. Par ailleurs, La Fondation Ipsen coorganise annuellement depuis 1991 les Journées de neuropsychologie Jean-Louis Signoret.

## LES PUBLICATIONS INTERNATIONALES

Les diverses réunions de la Fondation Ipsen donnent lieu à la publication d'ouvrages de synthèse diffusés par des éditeurs internationaux dans le cadre de différentes collections éditées en langue anglaise par la Fondation Ipsen :

- *Research and Perspectives in Alzheimer's disease*
- *Research and Perspectives in Neurosciences*
- *Research and Perspectives in Longevity*
- *Research and Perspectives in Endocrinology*
- Collection OMS/Fondation Ipsen
- Collection Esprit et Cerveau
- *Cellular and Molecular Biology*.

En outre, la Fondation Ipsen édite depuis 1986 (184 numéros parus) un périodique consacré à la maladie d'Alzheimer, *Alzheimer Actualités*, et différentes brochures à l'usage des praticiens et des familles de patients. Elle propose la traduction française du *Geriatric's Review Syllabus* de l'*American Geriatrics Society*. Des films scientifiques, dont plusieurs ont été récompensés à l'occasion de festivals spécialisés, ont largement contribué à la formation du corps médical.



# Des prix pour encourager la recherche

La Fondation Ipsen récompense par des prix les travaux de chercheurs dont l'importance et la pertinence ont suscité l'intérêt de prestigieux jurys. Certains chercheurs, tel Éric Kandel, ont par la suite obtenu le prix Nobel de médecine.

Par ces récompenses, l'objectif de la Fondation est d'encourager la recherche sur le long terme. Il existe aujourd'hui quatre prix :

- **le prix de neuropsychologie Jean-Louis Signoret**, remis en 2005 à Marc Jeannerod (Harvard Medical School, Boston, États-Unis) pour ses travaux sur la signification du rêve et la simulation mentale ;
- **le prix consacré à la longévité**, décerné en 2006 à Cynthia Kenyon (UCSF Hillblom Center for the Biology of Aging, San Francisco, États-Unis) ;
- **le prix plasticité neuronale** a récompensé trois chercheurs : Mary Kennedy (Caltech, Pasadena, États-Unis), Morgan Sheng (Harvard University, Cambridge, États-Unis) et Eckart Gundelfinger (Leibniz Institute for Neurobiology, Magdeburg, Allemagne), qui se sont illustrés par leurs travaux dans le domaine des complexes protéiques pré- et post-synaptiques dans la plasticité neuronale ;
- **le prix consacré à l'endocrinologie** a été décerné en 2005 à Tomas Hökfelt (Karolinska Institute, Stockholm) pour ses travaux sur la détermination de la structure et la définition du rôle des neuropeptides.







2005

# Éléments financiers consolidés pro forma\*

- Compte de résultat consolidé
- Bilan consolidé
- Tableau des flux de trésorerie consolidés



\* Les informations financières pro forma présentent les comptes du Groupe comme si la réorganisation juridique achevée fin juin 2005 était intervenue antérieurement au 1 janvier 2002

## Compte de résultat consolidé pro forma

<i>(Montants exprimés en milliers d'euros)</i>	31 décembre 2005	31 décembre 2004 <sup>(1)</sup>
Chiffre d'affaires	807 114	751 539
Autres produits de l'activité	80 738	63 287
<b>Produits des activités ordinaires</b>	<b>887 852</b>	<b>814 826</b>
Coût de revient des ventes	(171 042)	(165 658)
Frais de recherche et de développement	(169 025)	(143 227)
Frais commerciaux, généraux et administratifs	(364 135)	(330 390)
Autres produits et charges opérationnels	1 169	2 123
Coûts liés à des restructurations	530	(10 436)
Pertes de valeur	-	(10 757)
<b>Résultat opérationnel</b>	<b>185 349</b>	<b>156 481</b>
Produits de trésorerie et d'équivalents de trésorerie	1 952	2 184
Coût de l'endettement financier brut	(7 870)	(11 004)
<b>Coût de l'endettement financier net</b>	<b>(5 918)</b>	<b>(8 820)</b>
Autres produits et charges financiers	(632)	(466)
Impôts sur le résultat	(34 208)	(42 039)
<b>Résultat net des activités poursuivies</b>	<b>144 591</b>	<b>105 156</b>
Résultat net des activités non poursuivies	4 416	12 748
<b>Résultat net consolidé</b>	<b>149 007</b>	<b>117 904</b>
- dont part du Groupe	148 638	117 638
- dont part des minoritaires	369	266
Résultat net de base par action des activités poursuivies <i>(en euros)</i>	2,14	1,79
Résultat net dilué par action des activités poursuivies <i>(en euros)</i>	2,14	1,79
Résultat net de base par action des activités non poursuivies <i>(en euros)</i>	0,06	0,22
Résultat net dilué par action des activités non poursuivies <i>(en euros)</i>	0,06	0,22
Résultat net de base par action <i>(en euros)</i>	2,20	2,01
Résultat net dilué par action <i>(en euros)</i>	2,20	2,01

(1) Conformément à la norme IFRS 5, le compte de résultat 2004 a été retraité de façon à présenter une information comparative sur les deux périodes présentées.

## Bilan consolidé pro forma\*

(Montants exprimés en milliers d'euros)	31 décembre 2005	31 décembre 2004
<b>ACTIF</b>		
Goodwills	188 836	188 836
Immobilisations incorporelles nettes	39 800	35 221
Valeurs brutes	440 703	415 248
Amortissements et pertes de valeur	(252 934)	(237 436)
<b>Immobilisations corporelles nettes</b>	<b>187 769</b>	<b>177 812</b>
Titres de participation	2 656	3 003
Autres actifs non courants	2 671	2 292
<b>Actifs financiers non courants</b>	<b>5 327</b>	<b>5 295</b>
<b>Actifs d'impôts différés</b>	<b>13 096</b>	<b>8 235</b>
<b>Total des actifs non courants</b>	<b>434 828</b>	<b>415 399</b>
Stocks	74 390	71 464
Clients et comptes rattachés	164 681	160 137
Actifs d'impôts exigibles	10 951	2 245
Autres actifs courants	42 966	32 783
Trésorerie et équivalents de trésorerie	202 034	94 321
<b>Total des actifs courants</b>	<b>495 022</b>	<b>360 950</b>
Actifs de l'activité destinée à être cédée ou abandonnée	12 659	-
<b>TOTAL DE L'ACTIF</b>	<b>942 509</b>	<b>776 349</b>
<b>PASSIF</b>		
<b>Capital social</b>	<b>84 025</b>	<b>571 391</b>
Primes et réserves consolidées	420 591	(367 885)
Résultat de l'exercice	119 230	117 638
Écarts de conversion	(4 080)	(7 346)
<b>Capitaux propres – part du Groupe</b>	<b>619 766</b>	<b>313 798</b>
Intérêts minoritaires	1 334	1 188
<b>Total des capitaux propres</b>	<b>621 100</b>	<b>314 986</b>
Provisions pour engagements envers les salariés	8 032	7 594
Provisions pour risques et charges	8 266	10 330
Emprunts bancaires	37 751	215 010
Autres passifs financiers	15 508	12 455
Passif d'impôts différés	1 358	862
<b>Total des passifs non courants</b>	<b>70 915</b>	<b>246 251</b>
Provisions pour risques et charges	3 309	4 240
Emprunts bancaires	7 074	10 171
Passifs financiers	1 760	892
Fournisseurs et comptes rattachés	107 045	99 332
Passif d'impôts exigibles	2 223	8 910
Autres passifs courants	113 525	90 009
Concours bancaires	1 470	1 558
<b>Total des passifs courants</b>	<b>236 406</b>	<b>215 112</b>
Passifs de l'activité destinée à être cédée ou abandonnée	14 088	-
<b>TOTAL DU PASSIF</b>	<b>942 509</b>	<b>776 349</b>

(\*) Le bilan au 31 décembre 2005 pro forma n'est pas présenté puisque la seule différence par rapport au bilan au 31 décembre 2005 présenté ici concerne la structure des capitaux propres

## Tableau des flux de trésorerie consolidés pro forma

(Montants exprimés en milliers d'euros)	31 décembre 2005	31 décembre 2004
Résultat net consolidé	149 007	117 904
Résultat net des activités abandonnées	(1)	-
<b>Résultat net des activités poursuivies</b>	<b>(1)</b>	<b>-</b>
<b>Charges et produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés à l'activité :</b>		
- Amortissements et pertes de valeur	30 603	27 477
- Variation de la juste valeur des instruments financiers	276	-
- Pertes de valeur des Goodwills	-	10 757
- Résultat des cessions d'actifs immobilisés	232	(12 171)
- Quote-part de subventions virée au résultat	(135)	(127)
- Écarts de conversion	(1 238)	525
- Variation des impôts différés	(4 717)	(920)
- Charges liées aux paiements sur base d'actions	3 355	2 247
<b>Marge brute d'autofinancement avant variation du besoin en fonds de roulement</b>	<b>172 967</b>	<b>145 692</b>
- (Augmentation)/diminution des stocks	(5 315)	(257)
- (Augmentation)/diminution des créances clients et comptes rattachés	(6 755)	(24 780)
- (Diminution)/augmentation des dettes fournisseurs et comptes rattachés	9 192	12 900
- Variation nette de la dette d'impôts sur les résultats	(15 110)	(4 967)
- Variation nette des autres actifs et passifs liés à l'activité	21 875	(3 905)
<b>Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité</b>	<b>3 887</b>	<b>(21 009)</b>
<b>FLUX NET DE TRÉSORERIE LIÉ A L'ACTIVITÉ</b>	<b>176 854</b>	<b>124 683</b>
Acquisitions d'immobilisations corporelles	(36 479)	(40 884)
Acquisitions d'immobilisations incorporelles	(7 944)	(22 524)
Versement aux actifs de régimes	(1 400)	-
Produits de cession d'actifs corporels et incorporels	1 124	1 104
Acquisitions de titres de participation non consolidés	-	(1 250)
Incidence des variations du périmètre	-	(47 449)
Autres flux d'investissement	(426)	76
Variation du besoin en fonds de roulement lié aux opérations d'investissement	(7 624)	8 450
<b>FLUX NET DE TRÉSORERIE LIÉ AUX OPÉRATIONS D'INVESTISSEMENT</b>	<b>(52 749)</b>	<b>(102 477)</b>
Émission d'emprunts à long terme	13 052	126 350
Remboursement d'emprunts à long terme	(189 969)	(47 051)
Variation nette des crédits à court terme	(3 095)	(322)
Augmentation de capital d'Ipsen S.A.	9 088	-
Augmentation des primes d'émission ou d'apport	182 731	-
Réduction du capital des filiales	-	442
Dividendes versés par Ipsen S.A.	(29 303)	(91 900)
Dividendes versés par les filiales aux actionnaires minoritaires	(300)	(119)
Variation du besoin en fonds de roulement lié aux opérations de financement	(1 154)	655
<b>FLUX NET DE TRÉSORERIE LIÉ AUX OPÉRATIONS DE FINANCEMENT</b>	<b>(18 950)</b>	<b>(11 945)</b>
Impact des activités destinées à être cédées/abandonnées	12 001	-
Variation théorique de la trésorerie	117 156	10 261
Incidence des retraitements pro forma	(10 150)	(15 227)
<b>VARIATION DE LA TRÉSORERIE</b>	<b>107 006</b>	<b>(4 966)</b>
<b>Trésorerie à l'ouverture</b>	<b>92 763</b>	<b>99 725</b>
Incidence des variations du cours des devises	795	(1 996)
<b>Trésorerie à la clôture</b>	<b>200 564</b>	<b>92 763</b>

(1) Le bilan au 31 décembre 2004 n'ayant pas été retraité (conformément à IFRS 5) suite à la cession de l'activité en Espagne, le tableau de flux de trésorerie n'a, par conséquent, pas été retraité non plus.



**Direction  
administrative  
et financière**  
Claire Giraut

**Direction des affaires  
publiques et  
de la communication**  
Didier Véron

**Conception  
et réalisation**  
★ EURO RSCG C&O



[www.ipsen.com](http://www.ipsen.com)

**Crédit photos**

Alain Le Breton  
Gretje Ferguson  
Pascal Dolemieux / Rapho  
Studio Collet  
Norbert Schaefer/ ER

Productions / Corbis  
Sean Justice / Photonica  
M. Powel / Ryanstock /  
S. Rowel / Getty Images  
Photothèque Ipsen  
Ingram Pinn



