

CONCLUSIONS

M. Luc DEREPAS, rapporteur public

Le kétoprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, commercialisé en France depuis 1993 sous forme de gel, et utilisé en rhumatologie et en traumatologie pour ses effets antalgiques en cas notamment de tendinites et de douleurs articulaires. Jusqu'en décembre 2009, vingt-deux spécialités contenant du kétoprofène étaient commercialisées en France. Par décision du 17 décembre 2009, prenant effet le 12 janvier 2010, le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) a suspendu les autorisations de mise sur le marché (AMM) de ces spécialités.

La société Menarini, qui fabrique l'une de ces spécialités, le Ketum 2,5 pour cent, a demandé au Conseil d'Etat d'annuler cette décision, en tant qu'elle visait sa spécialité, et a assorti ces conclusions d'une demande de suspension de ladite décision. Par ordonnance du 26 janvier 2010, le juge des référés du Conseil d'Etat a prononcé la suspension de la décision du directeur général de l'AFSSAPS en tant qu'elle concernait le Ketum. Vous êtes maintenant saisis de la requête au fond.

A l'origine de l'affaire, on trouve des cas de photoallergie qui sont apparus dès la mise sur le marché des gels au kétoprofène, certains patients soignés avec ces produits présentant des réactions excessives à la lumière, sous la forme d'eczémas pouvant déborder de la zone d'application du produit. L'AFSSAPS a mené en 1993 et 2000 deux enquêtes de pharmacovigilance qui ont montré une contre-indication entre l'application de Ketum et l'exposition à la lumière, et qui ont amené l'Agence à imposer au fabricant trois mesures : la modification du document appelé « résumé des caractéristiques du produit », l'apposition sur le conditionnement d'un pictogramme indiquant le danger d'une exposition au soleil des zones traitées, et l'envoi d'une lettre aux professionnels de santé. En 2009, constatant la persistance d'accidents, l'AFSSAPS a procédé à une étude de « réévaluation du rapport bénéfice/risque », à l'issue de laquelle elle a décidé la suspension de l'AMM des gels au kétoprofène.

Nous pensons que vous devrez aujourd'hui annuler la décision pour les mêmes motifs que ceux retenus en référé au titre du doute sérieux.

Il convient avant d'examiner le fond de l'affaire de rappeler quels sont les pouvoirs dont dispose l'autorité sanitaire lorsqu'elle constate qu'un médicament régulièrement mis sur le marché pose des problèmes en termes de santé publique.

La question est encadrée au niveau communautaire par la directive n° 2003/81 du 6 novembre 2001 modifiée, dont le titre IX est consacré à la pharmacovigilance, c'est-à-dire au suivi et à l'analyse des effets indésirables suscités par les médicaments autorisés. L'art. 107 de la directive distingue deux cas de figure selon que les effets dont un Etat membre a été informé justifient une action plus ou moins rapide. Le 1^{er} paragraphe de cet article prévoit que lorsqu'à la suite de l'évaluation des données de pharmacovigilance, un Etat estime qu'il faut suspendre, retirer ou modifier une AMM, il doit en informer immédiatement l'Agence européenne des médicaments, les autres Etats membres et le titulaire de l'AMM. Le 2^{ème} paragraphe prévoit que « lorsqu'une action urgente est nécessaire pour protéger la santé publique, l'Etat membre concerné peut suspendre l'AMM d'un médicament à condition que l'Agence, la Commission et les autres Etats membres en soient informés au plus tard le premier jour ouvrable qui suit ». L'article 107 poursuit en indiquant qu'après avoir été saisie dans l'un ou l'autre cas, l'Agence réunit le comité permanent des médicaments, instance scientifique européenne, qui émet un avis sur la base duquel la Commission peut demander aux Etats de prendre des mesures provisoires, avant qu'une décision définitive soit prise par la Commission, ou, en cas de désaccord avec les Etats membres statuant à la majorité qualifiée, par le Conseil.

On voit donc que dans un cas, l'Etat membre à l'origine de la saisine de l'Agence européenne peut soit procéder à cette saisine de façon préventive, avant de prendre lui-même une décision – qu'il peut d'ailleurs différer jusqu'à ce qu'une décision soit prise au niveau communautaire - , soit, en cas de risque grave nécessitant une action urgente, procéder d'abord à la suspension de l'AMM, avant d'informer le niveau communautaire.

Ces dispositions ont été transposées en droit français notamment par un décret n° 2004-99 du 29 janvier 2004. En surplomb, l'art. L. 5121-9 du CSP permet à l'AFSSAPS de suspendre ou retirer l'AMM dans les conditions définies par voie réglementaire. L'art. R. 5121-47 définit les cas dans lesquels l'AMM peut être suspendue ou retirée, par mi lesquels le cas où « le rapport entre le bénéfice et les risques liés au médicament ... n'est pas favorable dans les conditions normales d'emploi ou... l'effet thérapeutique fait défaut ». Puis l'art. R. 5121-158 opère plus explicitement la transposition de la directive : cet article prévoit que le DG de l'AFSSAPS informe immédiatement l'Agence européenne et les autres Etats membres de tout « projet » de suspension, retrait ou modification d'une AMM ; et il indique que lorsque le DG « suspend, en urgence, l'AMM d'un médicament », il informe les mêmes autorités au plus tard le premier jour ouvrable suivant.

On voit donc que le droit national et communautaire permet plusieurs séquences selon l'acuité du problème de santé publique rencontré. En cas d'urgence caractérisée, l'Etat suspend et notifie tout de suite ; en cas d'urgence un peu moins grave, il informe l'échelon communautaire de son projet, puis peut prendre une décision de suspension ou de retrait, avec le risque de devoir in fine revenir sur sa décision si l'échelon communautaire statue en sens contraire ; enfin, dans les cas les moins urgents, il peut se borner à informer l'échelon communautaire des problèmes de pharmacovigilance repérés sur un médicament puis attendre le sens de la décision prise au niveau communautaire. On voit que deux des procédures ainsi prévues sont très proches : celle dans laquelle la suspension intervient selon le droit commun, après information communautaire, et celle sans laquelle la suspension intervient avant qu'il soit procédé à cette information. Outre l'inversion de la séquence, l'autre différence entre ces deux situations a trait à la procédure contradictoire : en cas d'urgence caractérisée, correspondant au 2^{ème} paragraphe de l'art. 107 de la directive, l'art. R. 5121-47 permet à

l'AFSSAPS de procéder à la suspension sans avoir recueilli les observations de l'entreprise concernée.

En l'espèce l'AFSSAPS a pris une décision de suspension « simple » : elle a suivi la procédure contradictoire, a informé l'échelon communautaire de son projet de suspension le 10 décembre 2009, puis a pris la décision de suspension une semaine plus tard.

Les moyens de légalité externe soulevés par la requête peuvent être écartés sans grande hésitation : les moyens tirés de ce que les mesures de publicité et de notification de la décision prévues par les textes n'auraient pas été effectués sont inopérants ; la commission d'AMM a été consultée, comme elle le devait ; en revanche la consultation de la commission de pharmacovigilance ne s'imposait pas ; le titulaire de l'AMM a bien été invité à présenter ses observations, et la procédure contradictoire a été menée de façon régulière ; et la décision est suffisamment motivée.

Au plan de la légalité interne, est contestée la base légale de la décision, mais l'AFSSAPS pouvait bien faire usage des pouvoirs définis par les art. L. 5121-9 et R. 5121-47.

Reste les deux moyens les plus épineux, tirés de ce que la décision serait entachée d'une erreur manifeste d'appréciation et aurait un caractère disproportionné. Ce double reproche recoupe le contrôle en deux temps que vous exercez sur les mesures de police visant à prévenir un trouble pour la santé publique : vous exercez un contrôle restreint sur l'appréciation du risque faite par l'autorité administrative, puis un contrôle de proportionnalité sur les mesures prises en fonction de cette appréciation : ex. 28 juillet 2000, Ass. Force ouvrière consommateurs et autres, n° 212115, au Recueil ; 25 octobre 2004, Sté Francefert, n° 251930, aux tables.

L'AFSSAPS a fondé sa décision sur d'une part, l'efficacité jugée faible à modérée du kétoprofène pour le traitement des tendinites et douleurs articulaires et sur, d'autre part, le constat d'une majoration des risques d'emploi et du manque d'efficacité des mesures de minimisation du risque décidées antérieurement ; elle en a conclu que le rapport bénéfice risque était négatif, et qu'il résultait des données communiquées un danger grave pour la santé publique ; elle a estimé que dans l'attente de la décision communautaire, un tel danger justifiait la suspension provisoire du produit.

Nous pensons que l'appréciation ainsi portée sur le risque est entachée d'erreur manifeste, et que par suite, au regard du risque réel, la mesure prise est disproportionnée.

Du côté du bénéfice procuré par le médicament, la situation n'a pas changé : le ketum a toujours été considéré comme procurant un service médical faible à modéré, mais non nul, et les résultats d'études produits par l'AFSSAPS ne modifient pas ce constat. Le kétoprofène reste ceci dit dans bien des cas moins efficace que des antalgiques classiques absorbés par voie orale.

Du côté des risques, les données récoltées par l'AFSSAPS lors de l'enquête de pharmacovigilance conduite en 2009 n'ont pas non véritablement montré de risque supplémentaire par rapport à ceux qui étaient déjà connus. Le kétoprofène est connu depuis le début de sa commercialisation comme pouvant susciter des effets cutanés parfois graves en cas d'exposition au soleil des parties du corps traitées. Ce que l'AFSSAPS a constaté, c'est que les mesures de sensibilisation et d'information décidées après 2000 n'ont pas entraîné

comme elle l'espérait de diminution du nombre d'accidents. Le nombre de cas d'effets indésirable déclarés reste à peu près stable, entre une cinquantaine et une soixantaine par an (soit un millier depuis l'origine de la commercialisation, alors que 3 M de boîtes du seul Ketum ont été vendues en France). Certes, il ne s'agit que des cas déclarés, en général après consultation médicale, ce qui signifie que le nombre réel d'incidents est plus important, mais l'important pour l'appréciation de l'évolution du risque est la stabilité de ces chiffres. Et la proposition d'incidents graves, c'est-à-dire entraînant une hospitalisation ou un arrêt de travail, est elle aussi stable, elle se situe aux 2/3 des incidents. Et encore ces incidents graves, aux effets cutanés immédiats spectaculaires, ne semblent-ils pas laisser de séquelles importantes. L'élément un peu désespérant est que la majorité de ces incidents restent des cas de photoallergie, ce qui signifie que les mesures d'information sur le conditionnement et auprès des professionnels de santé en vue d'assurer que les patients respectent l'interdiction d'exposition au soleil n'ont eu à peu près aucun effet.

Le seul élément nouveau qui permet de considérer que le risque est plus important qu'il n'était évalué initialement est l'apparition de phénomènes d'allergie liés au mélange du kétoprofène et de l'octocrylène, un filtre solaire que l'on retrouve p. ex. dans les gels douches, les crèmes pour le corps ou les crèmes solaires. Mais les données sur ce point sont encore lacunaires, et surtout le dossier ne fait pas apparaître que les conséquences de ces allergies auraient un caractère de gravité important.

Au total, on peut être d'accord avec la première partie du constat dressé par l'AFSSAPS : compte tenu des alternatives thérapeutiques existantes d'une part, de la persistance d'effets indésirables parfois graves, que l'on n'arrive pas à réduire, et de l'apparition d'un nouveau risque d'autre part, il n'y a sans doute pas d'erreur manifeste d'appréciation à considérer que le rapport bénéfice/risque des gels au kétoprofène doit être révisé à la baisse. Peut-être cela pourrait-il justifier l'arrêt de la commercialisation de ces gels.

Mais l'AFSSAPS est allée un cran plus loin dans sa conclusion : elle a estimé que ces éléments faisaient apparaître un « danger grave pour la santé publique », et qu'ils justifiaient la suspension en urgence du produit jusqu'à la fin de la procédure communautaire. Or de ce point de vue, l'appréciation du risque paraît manifestement erronée : le kétoprofène ne présente pas plus de risque connu que depuis sa mise sur le marché, si l'on laisse de côté la question de la combinaison avec l'octocrylène dont la gravité n'apparaît pas clairement au vu du dossier. Et le principal risque, la photoallergie, pourrait être réduit par un usage plus responsable du produit par les patients. Nous ne voyons donc pas de danger grave qu'il serait nécessaire de prévenir par la suspension de l'AMM.

La conclusion à laquelle nous parvenons peut-il est vrai paraître paradoxale : après vous avoir indiqué qu'une analyse bénéfice/risque renouvelée permettait peut-être de justifier la fin de la commercialisation du kétoprofène, nous vous indiquons qu'une mesure de moindre portée, la suspension de l'AMM, nous paraît disproportionnée. Mais ce paradoxe apparent tient au fait que les motifs de ces deux décisions ne sont pas les mêmes : la fin de la commercialisation peut être décidée pour d'autres raisons qu'un risque sanitaire immédiat, par exemple parce qu'un risque de niveau faible n'est pas compensé par un service médical rendu plus faible encore, ou en raison d'une absence totale d'effet thérapeutique. Bref l'AFSSAPS pourra peut-être prendre une décision de retrait de l'AMM en raison de la réévaluation du rapport bénéfice/risques, mais elle ne pouvait pas, dans l'attente de cette décision, suspendre l'AMM en se fondant sur un risque grave que le dossier ne fait pas clairement apparaître.

Par l'ensemble de ces motifs, nous concluons à l'annulation de la décision attaquée, à ce qu'il soit enjoint à l'AFSSAPS, comme vous le demande la société Menarini, de publier sur son site internet l'intégralité de votre décision, et à ce que la somme de 3 000 euros soit mise à la charge de l'Etat en application de l'article L. 761-1 du CJA.