

**358005**

**Société Natural Distribution et autres**

**Séance du 31 janvier 2014**

**Lecture du 26 février 2014**

## **CONCLUSIONS**

**Alexandre LALLET, rapporteur public**

La mélatonine, souvent appelée « hormone du sommeil », est une neuro-hormone sécrétée par la glande pinéale du cerveau, qui joue un rôle essentiel dans la régulation des rythmes biologiques. Certaines sociétés, dont les 5 qui se présentent devant vous aujourd'hui, commercialisent des compléments alimentaires contenant cette substance, utilisés aussi bien pour leurs vertus soporifiques que pour leur efficacité contre le décalage horaire ou leurs qualités anti-oxydantes. Vous devrez déterminer si la mélatonine peut ou non être regardée comme une substance vénéneuse.

L'article L. 5132-1 du code de la santé publique fixe la liste de ces substances. Si l'on fait abstraction des stupéfiants et psychotropes, les autres substances vénéneuses font l'objet d'une inscription sur deux listes, dites « liste I » et « liste II ». Selon l'article L. 5132-6 du même code, ces listes contiennent non seulement les médicaments susceptibles de présenter un danger pour la santé (2°), mais aussi tout autre produit ou substance « *présentant pour la santé des risques directs ou indirects* » (5°). Elles suivent, pour l'essentiel, un régime commun : délivrance sur prescription médicale

pour une durée initiale de 12 mois au maximum (art. R. 5132-3 et R. 5132-21 CSP<sup>1</sup>), monopole pharmaceutique, mentions d'avertissement sur les emballages, détention sécurisée par les pharmacies. La liste I, qui comprend les produits « *présentant les risques les plus élevés pour la santé* », est toutefois soumise à un encadrement un peu plus strict, notamment en ce qui concerne les conditions de renouvellement du traitement et l'emballage<sup>2</sup>.

Redoutant des risques pour la santé des consommateurs de mélatonine, le ministre chargé de la santé a décidé en 2009 de classer cette substance sur la liste I. A la demande de la société Natural Distribution, vous avez toutefois annulé ce classement pour erreur manifeste d'appréciation en l'absence de risque avéré d'une particulière gravité pour la santé publique (CE, 2 mars 2011, Société Natural Distribution, n° 332376). Sans désespérer, et s'appuyant sur ce qu'il pensait être l'implicite de votre décision, le ministre a classé la mélatonine sur la liste II par l'article 2 d'un arrêté du 23 septembre 2011, dont les sociétés requérantes demandent l'annulation, ainsi que du rejet de leur recours gracieux.

Les deux moyens de légalité externe sont sans valeur : le signataire de l'arrêté était compétent pour ce faire, et l'article 4 de la loi du 12 avril 2000 ne s'applique pas aux décisions réglementaires (CE, 16 novembre 2011, Société Ciel et Terre et autres, n° 344972, aux T. sur un autre point), ce qu'est un arrêté de classement sur la liste des

---

<sup>1</sup> Ces dispositions, applicables aux médicaments, le sont aussi aux autres produits inscrits sur les listes I et II, en vertu de l'article R. 5132-44-1 du CSP.

<sup>2</sup> L'emballage comporte un liseré rouge et non vert, et une tête de morts avec tibias plutôt qu'une croix de Saint-André. Par ailleurs, les substances de la liste I sont détenues dans des lieux fermés à clé, alors que celles de la liste II doivent simplement être entreposées séparément des autres produits.

substances vénéneuses (V. CE, Section, 28 avril 1967, Fédération nationale des syndicats pharmaceutiques de France et autre, n° 65471 et autres, au Rec ; à propos de la liste des médicaments « exonérés »).

Le moyen suivant nous paraît se rattacher à la légalité interne de la décision dans la mesure où il concerne une prétendue obligation de notification de la décision une fois prise. Il est soutenu que l'arrêté aurait dû être transmis à la Commission européenne conformément au 2. de l'article 6 du règlement 764/2008 du 9 juillet 2008. Ce règlement s'applique aux décisions administratives « *dont les opérateurs économiques sont destinataires* », prises sur la base d'une règle technique et qui ont pour effet direct ou indirect l'interdiction de la mise sur le marché d'un produit légalement commercialisé dans un autre Etat membre ou sa modification. Le 2. de l'article 6 prévoit que toute décision en ce sens fait l'objet d'une notification à l'opérateur économique identifié et à la Commission. Le moyen nous paraît doublement inopérant : d'une part, parce qu'il résulte clairement des articles 2 et 6 de ce règlement qu'il ne s'applique qu'à des décisions individuelles, portant sur des opérateurs et produits déterminés – c'est la raison pour laquelle il prévoit une procédure contradictoire préalable avec l'opérateur visé par la mesure ; d'autre part, et surtout, parce que nous pensons que cette notification ne constitue pas une condition de légalité de la décision. En effet, la notification d'une mesure à la Commission européenne ne constitue une condition de sa légalité que si le texte l'indique expressément, ou que ceci résulte de son but, ou encore s'il subordonne son entrée en vigueur à un accord ou une non-opposition de la Commission (CJCE, 13 juillet 1989, Enichem Base et autres, 380/87, pts 20 à 22 ; CJCE, 6 juin 2002, Sapod Audic, C-159/00)<sup>3</sup>. En l'occurrence,

---

<sup>3</sup> V. par exemple, pour l'article 193 TFUE : CJUE, 21 juillet 2011, Azienda Agro-Zootecnica Francini Sarl, C-2/10 et CE, 13 février 2012, Union des industries de la fertilisation, n° 331885, aux T.. Constitue à l'inverse une condition de légalité la notification préalable des aides d'Etat (CE, 6

cette notification fait suite à la décision et elle est conçue comme une simple information de la Commission, qui peut décider de déclencher une procédure en manquement, sans que le texte prévoie un quelconque droit d'opposition à l'entrée en vigueur de la décision. Vous en avez jugé ainsi à propos du régime antérieur au règlement 764/2008 (issu de la décision 3052/95/CE du 13 décembre 1995 : CE, 27 février 2008, Société Top SA, n° 270727-292203, aux T. sur un autre point).

Il est ensuite reproché au ministre d'avoir commis une erreur de droit et une erreur manifeste d'appréciation, et d'avoir pris une mesure disproportionnée.

Une substance peut être inscrite sur la liste II si elle est un médicament « *susceptible de présenter directement ou indirectement un danger pour la santé* »<sup>4</sup> ou une substance « *présentant pour la santé des risques directs ou indirects* ». La différence de rédaction, qui trouve son origine dans un décret de 1994<sup>5</sup>, est nette<sup>6</sup> et nous paraît difficile à ignorer, même si votre jurisprudence, assez rare, a eu tendance à ne pas lui donner de portée, soit en retenant de manière uniforme la formule « *susceptibles de présenter directement ou indirectement un danger* » (CE, 15 mai 2002, Association

---

novembre 1998, Comité national interprofessionnel de l'horticulture florale et des pépinières, n° 171576, au Rec.), celle des projets de règles techniques (article 8 de la directive 98/34/CE du 22 juin 1998 et CE, 30 mars 2011, Syndicat des fabricants d'explosifs, de pyrotechnie et d'artifices et autres, n° 336954, aux T.) ou encore celle prévue à l'article 11 de la directive 2001/95/CE du Parlement européen et du Conseil du 3 décembre 2001 relative à la sécurité générale des produits (CJCE, 26 septembre 2000, Unilever Italia SpA c/ Central Food SpA, aff. C-443/98 ; CE, Assemblée, 11 mars 1994, n° 98465, Union des transporteurs en commun de voyageurs des Bouches-du-Rhône et autres, Rec.).

<sup>4</sup> Ou un médicament à usage humain « *dont l'activité ou les effets indésirables nécessitent une surveillance médicale* ».

<sup>5</sup> Décret n° 94-1030 du 2 décembre 1994 relatif aux conditions de prescription et de délivrance des médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique.

<sup>6</sup> On pourrait éventuellement objecter qu'un risque est une probabilité qu'un danger survienne, de sorte que les deux formules seraient équivalentes. Mais il nous semble plus vraisemblable que le terme risque soit ici employé dans le sens « courant » de danger.

« Choisir la vie » et Association « Pour l'objection de conscience à l'avortement » et autres, n° 225258, au Rec.), soit au contraire en employant la formule « *présentant un risque direct ou indirect* » indifféremment pour les médicaments et les substances (décision Société Natural Distribution)<sup>7</sup>.

Il nous semble pour notre part que, si une suspicion suffit dans le cas des médicaments compte tenu de leur objet, le régime des « substances » exige un risque avéré ou, à tout le moins, une très forte présomption. Rappelons en effet que, dans l'usage de pouvoirs de police sanitaire, et même dans le cas où le texte ne s'applique qu'en présence d'un danger, vous n'exigez pas, en général, de certitude absolue « *compte tenu des mesures de précaution qui s'imposent en matière de protection de la santé publique* » (CE, 28 juillet 2000, Association FO Consommateurs et autres, n° 212115-212135, au Rec.).

Visiblement gêné, le ministre, qui met lui-même en avant l'absence de données cliniques, le manque de recul sur les effets à long terme de la substance et la nécessité d'une approche précautionneuse, soutient à titre principal, comme il l'avait fait dans la décision de rejet du recours gracieux, que la mélatonine a été classée sur la liste II comme médicament.

Il se fonde essentiellement sur une décision de 2007 de la Commission européenne autorisant la mise sur le marché européen, en tant que médicament, de la spécialité « CIRCADIN 2 mg », à base de mélatonine, et prévoyant une prescription médicale obligatoire<sup>8</sup>. Mais il vous faut déterminer si la mélatonine est, par elle-même, un

---

<sup>7</sup> Par ailleurs, comme l'indiquait Claire Landais dans ses conclusions sur cette décision, la référence faite aux « risques les plus élevés pour la santé » s'agissant de la liste I semble impliquer un risque avéré, qu'il s'agisse d'un médicament ou d'une substance.

<sup>8</sup> Contrairement à ce que soutient le ministre, nous pensons que cette circonstance n'imposait pas en droit l'inscription de la mélatonine sur la liste II. L'AMM porte sur une spécialité pharmaceutique

médicament – ce qui, signalons-le au passage, conduirait à exiger une autorisation de mise sur le marché. C'est ce que prévoyait une circulaire n° 95/101 du 11 décembre 1995 (relative à la commercialisation de mélatonine), mais qui semble être restée lettre morte<sup>9</sup>.

En vertu de l'article L. 5111-1 du code de la santé publique, « *on entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines (...) – ce sont les médicaments dits par « présentation », ainsi que toute substance ou composition (...) pouvant (...) être administrée [aux hommes], en vue (...) de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique* » – ce sont les médicaments dits par fonction.

---

identifiée, alors qu'est ici en cause la substance elle-même, indépendamment de son dosage et de sa présentation. Et l'inscription répond à des conditions précises fixées par le droit national, distinctes des conditions permettant d'assortir l'AMM d'une obligation de prescription médicale. S'agissant des médicaments, la condition d'un risque potentiel de santé publique rejoint celle qui figure à l'article 71 de la directive 2001/83/CE permettant d'assortir l'AMM d'une obligation de prescription médicale (médicaments « *susceptibles de présenter un danger, directement ou indirectement* » ou même contenant « *des substances (...) dont il est indispensable d'approfondir l'activité ou les effets indésirables* »). Tel n'est pas le cas, en revanche, de la condition de risque avéré propre aux substances qui ne sont pas des médicaments. Dans l'hypothèse où aucune disposition de notre droit ne permettrait de prévoir une prescription obligatoire, la solution ne résiderait pas dans une inscription illégale sur la liste II, mais dans la modification des dispositions nationales qui régissent les prescriptions ; à dire vrai, nous pensons même qu'aucune base légale n'est nécessaire pour le prévoir expressément, dès lors que cette exigence découle de l'AMM européenne elle-même, qui s'impose aux Etats membres. S'agissant des médicaments, la condition d'un risque potentiel de santé publique rejoint celle qui figure à l'article 71 de la directive 2001/83/CE permettant d'assortir l'AMM d'une obligation de prescription médicale (médicaments « *susceptibles de présenter un danger, directement ou indirectement* » ou même contenant « *des substances (...) dont il est indispensable d'approfondir l'activité ou les effets indésirables* »). Tel n'est pas le cas, en revanche, de la condition de risque avéré propre aux substances qui ne sont pas des médicaments.

<sup>9</sup> V. aussi une réponse ministérielle (Q n° 15917) publiée au JO Sénat du 12 septembre 1996, p. 2370.

Ce sont ces derniers qui nous intéressent ici. La qualification suppose d'examiner, au cas par cas, les fonctions physiologiques, les modalités d'emploi du produit, l'ampleur de sa diffusion, la connaissance qu'en ont les consommateurs et les risques que peut entraîner son utilisation (CJUE, 15 janvier 2009, Hecht Pharma, C-140/07). La qualification de médicament est écartée si le produit, compte tenu de sa composition, y compris de son dosage en substance active, n'est pas capable de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques « *de manière significative* », en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, et ne modifie donc pas « *à proprement parler* » les conditions de fonctionnement du corps humain (même arrêt et CJUE, 15 novembre 2007, Commission c/ Allemagne, C-319/05). La circonstance qu'un produit est susceptible d'avoir un effet physiologique significatif lorsqu'il est utilisé à une dose supérieure aux indications figurant dans la notice ou sur l'emballage est sans incidence (CJUE, 30 avril 2009, BIOS Naturprodukte GmbH, C-27/08)<sup>10</sup>.

Dans cette « approche-produit », nous ne voyons pas comment l'on pourrait qualifier la mélatonine de médicament, alors qu'un dosage très réduit n'a, à l'évidence, pas d'effet physiologique significatif – en tous cas, le ministre n'allègue ni ne démontre le contraire, et il évoque au contraire une « dose médicamenteuse » équivalente à 2 mg par jour. Dose dont la HAS estime même qu'elle n'a qu'un effet modeste sur la qualité du sommeil, ce qui vaut à CIRCADIN un SMR – service médical rendu - faible et une amélioration de SMR nulle (V). Et le règlement de la Commission européenne n° 432/2012 du 16 mai 2012 admet qu'une entreprise commercialisant des denrées alimentaires contenant de la mélatonine se prévale d'allégations de santé si la quantité de cette substance dans le produit consommé est d'au moins 0,5 ou 1 mg selon

---

<sup>10</sup> V. également pour la distinction entre substances (s'agissant de plantes médicinales) et de produits pouvant être qualifiés de médicament : CJUE, 5 mars 2009, Commission c/ Espagne, C-88/07, pts 75 à 79).

l'allégation<sup>11</sup>. Vous noterez par ailleurs que la mélatonine est considérée comme un complément alimentaire jusqu'à 5 mg en Italie, et sans limite aux Etats-Unis et au Canada où elle est en vente libre<sup>12</sup>.

Comme le soutiennent les requérants, nous pensons donc que l'inscription sur la liste au titre des médicaments aurait dû être assortie d'un dosage minimal à partir duquel l'effet physiologique pouvait être regardé comme significatif<sup>13</sup>.

Pouvez-vous néanmoins faire droit à la demande de substitution de motif du ministre en vous fondant sur la catégorie des substances<sup>14</sup> présentant des risques sanitaires ? (V. pour une telle substitution de motifs entre l'existence d'un « danger grave » et celle d'une « suspicion de danger grave » pour l'interdiction d'actes à visée esthétique : CE, 17 février 2012, A... et autres, n° 349431 et a., au Rec.).

Votre contrôle est restreint sur ce point, s'agissant de l'appréciation sur l'existence d'un risque (V. par analogie : CE, Section, 28 avril 1967, Fédération nationale des syndicats pharmaceutiques de France et autre, au Rec. et la décision de 2002 déjà citée).

---

<sup>11</sup> Les requérantes ne sont guère disertes sur le dosage de leurs produits en mélatonine. Il apparaît seulement que le produit de la société Natural Distribution comprend, pour chaque dose prévue, 1,5 mg.

<sup>12</sup> Une ordonnance de la CJCE du 9 janvier 2007 (C-40/06) classe des capsules de mélatonine dans les « médicaments » au sens de la législation douanière.

<sup>13</sup> Nous relevons d'ailleurs que l'Agence nationale de sécurité du médicament, mise en cause par votre 1<sup>ère</sup> sous-section, n'a pas estimé devoir produire.

<sup>14</sup> Selon l'article L. 5132-1 du code de la santé publique, on entend par substances « *les éléments chimiques et leurs composés comme ils se présentent à l'état naturel ou tels qu'ils sont produits par l'industrie, contenant éventuellement tout additif nécessaire à leur mise sur le marché* ».

La difficulté tient à ce qu'une substance présente rarement, par elle-même, c'est-à-dire y compris à une dose infinitésimale, un risque sanitaire. A l'inverse, de nombreuses substances contenues dans l'alimentation courante présentent un danger pour la santé à des doses excessives. C'est la raison pour laquelle l'inscription sur la liste est parfois assortie d'un dosage minimal ou de modalités d'administration particulières<sup>15</sup>. Or, comme on l'a dit, l'inscription litigieuse porte, de manière générale, sur la mélatonine. Toutefois, vous noterez que l'article R. 5132-2 du code de la santé publique instaure un régime d'exonération pour les médicaments qui renferment des substances classées à des doses ou concentrations très faibles ou qui sont utilisés pendant une durée de traitement très brève. Dans la mesure où l'article R. 5132-44-1 du même code rend ces dispositions applicables à toutes les substances ou préparations, autres que les médicaments, nous pensons qu'un tel arrêté pourrait exonérer certains produits à base de mélatonine des obligations posées par le code. Cette soupape permet d'admettre plus aisément qu'une substance soit inscrite sur la liste, sans seuil de dosage.

Reste qu'on peut très sérieusement hésiter en l'espèce sur le point de savoir si la mélatonine présente des risques pour la santé. Outre les effets indésirables associés au CIRCADIN et les précautions d'emploi dont il est assorti – mais qui pourraient s'expliquer par le dosage en mélatonine propre à ce médicament, le ministre met en avant deux éléments :

- D'une part, la littérature scientifique, assez pauvre, rapporte quelques cas d'effets indésirables avérés, d'ordre neurologique, digestif et endocrinien notamment ;

---

<sup>15</sup>(V. par ex. un arrêté du 1<sup>er</sup> juin 2012, NOR : AFSP1222341A.

- D'autre part, le système de pharmacovigilance fait état de 19 cas d'effets indésirables impliquant l'utilisation de mélatonine (hors CIRCADIN), dont plusieurs qualifiés de graves (douleurs et convulsions), sans toutefois de séquelle répertoriée. Le fait que ces situations aient le plus souvent été détectées chez des personnes consommant par ailleurs des médicaments relativise le constat, mais n'est pas totalement disqualifiant dès lors que la loi évoque les risques « indirects » pour la santé, ce qui peut recouvrir les associations et interactions de substances.

On peut s'étonner qu'aucune étude n'ait été réalisée ou ne soit produite sur les incidences sanitaires de la vente libre de produits à base de mélatonine aux Etats-Unis et au Canada.

Au total, ce n'est qu'avec une forte hésitation, et au bénéfice de votre contrôle restreint, que l'erreur manifeste alléguée nous paraît pouvoir être écartée. Le moyen d'erreur de droit est quant à lui privé de portée dès l'instant où vous procédez à la substitution de motifs demandée, étant précisé que l'administration aurait à l'évidence pris la même décision en se fondant sur ce motif.

Il reste à surmonter une difficulté. Il est en effet soutenu que l'inscription entraînerait des conséquences disproportionnées pour les sociétés, plus particulièrement en ce qu'elle impose une prescription médicale, alors qu'un étiquetage approprié pourrait suffire. Il en résulterait une atteinte excessive à la libre circulation des marchandises garantie par le traité sur le fonctionnement de l'Union européenne. Le moyen nous paraît opérant. Certes, l'inscription sur la liste répond à une condition propre, de valeur législative, et la requête ne met en cause que la disproportion qui s'attache à l'un des effets réglementaires de cette inscription - à savoir la délivrance sur prescription

médicale – mais non aux autres, comme l'apposition de mentions d'avertissement sur l'emballage ou les conditions de stockage en pharmacie. Mais nous pensons qu'il ne peut être légalement procédé à l'inscription sur la liste si cette disproportion est caractérisée. Autrement dit, la proportionnalité du régime juridique qui s'attache à cette inscription doit aussi être regardée comme une condition de sa légalité. Cette solution nous paraît d'autant plus s'imposer ici que la liste elle-même est d'abord conçue pour soumettre des substances à prescription médicale<sup>16</sup>.

Le principe de proportionnalité qui découle du traité impose à l'autorité administrative de s'assurer que l'objectif poursuivi n'aurait pas pu être atteint par des mesures restreignant d'une manière moindre les échanges intracommunautaires (CJCE, 14 décembre 2000, Commission c/ France, C-55/99 ; CJCE, 5 février 2004, Commission c/ France, C-24/00). Ainsi, l'exigence d'une autorisation de mise sur le marché pour un produit constitue une mesure disproportionnée lorsqu'un étiquetage approprié<sup>17</sup> avertissant les consommateurs des risques potentiels liés à la consommation du produit, qui ne se produisent que dans certaines circonstances particulières, aurait pu suffire (CJUE, 15 novembre 2007, Commission c/ Allemagne, C-319/05) ou lorsque l'Etat aurait pu fixer une valeur limite au-delà de laquelle les risques de santé publique justifiait la soumission au régime du médicament (CJUE, 29 avril 2004, Commission/Allemagne, C-387/99, pt. 81).

---

<sup>16</sup> Avec un effet pervers, qu'il faut assumer : une annulation pour ce motif revient à reprocher à l'administration de ne pas avoir davantage complexifié son dispositif, en prévoyant ici sinon une 3<sup>ème</sup> liste (ce à quoi la loi fait obstacle), au moins des régimes différenciés pour les produits de la liste II.

<sup>17</sup> V. aussi, pour l'application de la directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les compléments alimentaires : CE, 27 avril 2011, Société Solgar Vitamin's France et autres, n° 295235 et autres, au Rec., faisant suite à CJUE, 29 avril 2010, Solgar Vitamin's France et autres, C-446/08).

En l'espèce, on peut s'interroger, eu égard notamment à l'occurrence limitée et à la gravité toute relative du risque sanitaire attachée à la consommation de la substance, sur la proportionnalité d'une prescription médicale obligatoire pour acheter de la mélatonine, d'autant que des produits à base de mélatonine sont, on l'a dit, en vente libre dans plusieurs pays. Non sans hésitation, là encore, nous vous proposerons néanmoins d'écarter le moyen. La mesure suggérée par les sociétés – à savoir un étiquetage – n'apparaît guère adéquate, dès lors que le risque ne porte pas spécifiquement sur une population bien identifiée souffrant d'une contre-indication à la mélatonine, mais constitue au contraire un risque diffus dont l'occurrence dépend de paramètres propres à chaque personne, qu'un médecin est le mieux à même d'apprécier. La mélatonine sécrétée par le corps, qui tend à diminuer avec l'âge, est en effet très variable d'un individu à l'autre. Enfin, il existe, comme nous l'avons dit, une possibilité de dérogation pour les produits contenant une faible dose de substance vénéneuse : dans la mesure où l'argumentation des requérants porte essentiellement sur la question du dosage, c'est plutôt un éventuel refus d'exonération qu'ils devraient discuter.

Au total, même si, à titre personnel, nous ne sommes pas loin de penser que la responsabilité des individus dûment informés devrait primer sur une forme de socialisation du risque devenue paroxystique, il nous paraît difficile de reprocher à l'administration d'avoir pris une mesure disproportionnée.

### **PCMNC au rejet de la requête**