

CONCLUSIONS

M. Arnaud SKZRYERBAK, rapporteur public

L’Affaire des poisons qui agita le règne de Louis XIV est à l’origine de l’une des premières réglementations des substances vénéneuses. La fameuse « poudre de succession » employée par la marquise de Brinvilliers sur les membres de sa famille était préparée à base d’arsenic. Un édit royal du 31 août 1682 réserve l’usage de cette substance à certaines professions, essentiellement médicales, et leur enjoint de tenir leurs réserves en lieu sûr¹. Il s’agissait, selon l’édit, « d’empêcher à l’avenir la trop grande facilité qu’il y avait jusqu’ici d’en abuser ».

C’est dans le même objectif de prévention des atteintes à la santé, qu’elles soient volontaires ou non, que le code de la santé publique renvoie aujourd’hui à des décrets en Conseil d’Etat le soin de réglementer la production, la détention et la mise à disposition des substances vénéneuses. L’article L. 5132-1 en donne la définition : il s’agit des stupéfiants, des psychotropes ainsi que des substances inscrites sur les listes I et II définies à l’article L. 5132-6. Ces deux listes comprennent les médicaments, produits ou substances présentant un risque pour la santé, les plus dangereux d’entre eux figurant sur la liste I. Les médicaments classés comme substances vénéneuses ou comportant de telles substances ne peuvent être délivrés que sur prescription médicale et des règles strictes encadrent leur détention et leur conditionnement. L’article R. 5132-2 du code de la santé publique exonère cependant du régime des substances vénéneuses 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* ». L’inscription sur les listes I et II et l’exonération prévue à l’article R. 5132-2 relevaient d’un arrêté du ministre chargé de la santé pris sur proposition du directeur général de l’Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Depuis le 1^{er} juin 2021², ces décisions ont été déconcentrées au directeur général de l’agence.

¹ Articles VII et VIII

² Loi n° 2020-1525 du 7 décembre 2020 d'accélération et de simplification de l'action publique

Les médicaments sont donc en partie régis par la législation des substances vénéneuses. Mais ils ont aussi leur propre police sanitaire, qui s'est constituée plus tardivement, avec des préoccupations différentes puisqu'il ne s'agit plus seulement de ne pas nuire à la santé mais de la rétablir ou de la préserver. Comme l'indique le Pr Jérôme Peigné dans une chronique parue à Droit administratif³, il faut remonter à la loi du 11 septembre 1941 pour voir s'établir une véritable police de la fabrication industrielle des médicaments avec l'institution du visa ministériel. La législation du médicament s'est construite par la suite sous l'influence du droit communautaire. Elle repose depuis 1965⁴ sur l'autorisation de mise sur le marché, qui atteste du rapport favorable entre les bénéfices et les risques de la spécialité autorisée. L'article 70 de la directive du 6 novembre 2001, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain⁵ prévoit que les autorités qui délivrent l'autorisation de mise sur le marché précisent la classification du médicament, soit comme médicament soumis à prescription médicale, soit comme médicament non soumis à prescription, l'un des critères de distinction, mais non le seul, étant l'existence d'un danger direct ou indirect pour la santé. L'article R. 5121-36 du code de la santé publique établit un lien avec la législation sur les substances vénéneuses puisqu'il prévoit que l'autorisation de mise sur le marché accordée par le directeur général de l'ANSM indique, le cas échéant, le classement du médicament comme médicament soumis à prescription du fait de son inscription sur l'une des listes définies à l'article L. 5132-6 ou du fait de son classement comme stupéfiant.

C'est ce lien entre les deux législations, celle des substances vénéneuses et celle du médicament, qu'il vous faut éclaircir aujourd'hui à l'occasion du recours de la société Laboratoire Sciencex. Cette société commercialise la spécialité Nalgésic, qui est autorisée en France depuis 1976 avec comme indication le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée. Il s'agit d'un anti-inflammatoire non stéroïdien dont le principe actif, le fénoprophène, appartient à la même famille que l'ibuprofène. La société Laboratoire Sciencex a souhaité que le Nalgésic puisse être délivré sans ordonnance, comme c'est le cas de spécialités concurrentes à base d'ibuprofène. Par un courrier du 28 mai 2018, elle a demandé à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé de modifier en ce sens l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité.

L'agence a beaucoup tardé à répondre puisque ce n'est que le 11 décembre 2020 qu'elle a rejeté explicitement la demande de la société. La décision indique que le fénoprophène

³ Responsabilité de l'Etat en matière de mise sur le marché des médicaments, Droit Administratif n° 8-9, Août 2001, chron. 16

⁴ Directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques.

⁵ Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

est classé par un arrêté du 1^{er} septembre 1975 sur la liste II des substances vénéneuses et que les contre-indications et la toxicité de cette substance font obstacle à la remise en cause de ce classement. L'agence en conclut qu'elle ne proposera pas au ministre chargé de la santé de prendre un arrêté d'exonération du régime des substances vénéneuses et que par conséquent l'autorisation de mise sur le marché ne pourra pas être modifiée.

La société Laboratoire Sciencex vous demande d'annuler la décision du directeur général de l'ANSM du 11 décembre 2020.

Vous devrez d'abord trancher la question de votre compétence pour en connaître en premier ressort, ce qui impose de prendre parti sur l'objet de cette décision, refus de modifier l'AMM ou refus de proposer l'exonération du régime des substances vénéneuses. En effet, la compétence ne sera pas la même.

Une autorisation de mise sur le marché est une décision individuelle⁶. Il appartient en conséquence au tribunal administratif territorialement compétent de connaître du refus de la modifier⁷. On aurait pu regarder l'AMM comme réglementaire en tant qu'elle classe la spécialité en prescription médicale obligatoire ou facultative mais il serait très inopportun d'éclater le contentieux de ces autorisations et nous relevons que vous avez jugé, à propos des autorisations phytosanitaires, qu'elles sont dépourvues de caractère réglementaire même si elles sont assorties de prescriptions relatives aux conditions de leur utilisation⁸.

A l'inverse de l'autorisation de mise sur le marché, l'arrêté portant inscription sur la liste des substances vénéneuses ou exonérant un médicament de la réglementation des substances vénéneuses a un caractère réglementaire⁹. Il vous appartient de connaître des actes réglementaires des ministres. Il en va de même pour un refus de proposer un tel acte¹⁰.

La demande de la société Laboratoire Sciencex tendait à la modification de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité Nalgésic. Pour satisfaire à cette demande, il ne suffisait pas de modifier le statut du fénoprophène au regard de la réglementation des

⁶ 8 janvier 1971 *Sieur Ischlondsky et société des laboratoires Biogyne*, rec. Leb p.14 ; section, 25 avril 2001 *Association Choisir la vie et Association pour l'objection de conscience à l'avortement*, n° 216521, au recueil

⁷ 1^{er} août 2013, *Sté Sevene Pharma*, n° 359614

⁸ 5 octobre 2011, *Union nationale de l'apiculture française*, n° 346508, aux tables.

⁹ Section 28 avril 1967. *Fédération nationale des syndicats pharmaceutiques*

¹⁰ A propos d'un refus de proposer l'abrogation d'un arrêté d'exonération : 30 juin 2014, *Société coopération pharmaceutique française*, n° 357234. S'agissant de la compétence de premier ressort du Conseil d'Etat pour connaître d'un litige relatif à un refus de proposer au Président de la République la nomination d'une personne dans un corps dont les membres sont nommés par décret du Président de la République : 23 octobre 1985, *Niel et autres*, n°s 42752,42753, T. p. 549.

substances vénéneuses, il fallait modifier l'autorisation de mise sur le marché elle-même. Les conditions de prescription et de délivrance au public figurent en effet sur le résumé des caractéristiques du produit¹¹ qui est approuvé par l'ANSM et qui accompagne l'autorisation¹². Il résulte du règlement de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché¹³, qui est applicable aux AMM nationales, qu'un changement de classification d'un médicament d'une prescription médicale obligatoire à une prescription médicale facultative est une modification de l'autorisation de mise sur le marché. Il s'agit même d'une modification majeure de type II, c'est-à-dire une modification qui requiert une autorisation préalable. C'est cette procédure que l'ANSM a entendu mettre en œuvre en l'espèce et elle a examiné la demande au regard des lignes directrices de la Commission européenne sur les changements de classification des médicaments à usage humain¹⁴.

Il ne suffisait donc pas de prendre un arrêté ministériel retirant le fénoprophène de la liste des substances vénéneuses ou exonérant le Nalgésic de cette réglementation. On peut même se demander si c'était nécessaire pour modifier l'autorisation de mise sur le marché du Nalgésic. Comme l'expliquait Bernard Stirn dans ses conclusions sur une décision Association pour l'objection de conscience à toute participation à l'avortement du 17 octobre 1990¹⁵, l'inscription au tableau des substances vénéneuses est une mesure tout à fait distincte de la mise sur le marché et vous avez donc validé, dans cette décision, une inscription sans lien avec l'octroi d'une autorisation. En outre, l'inscription ne vise pas nécessairement une spécialité pharmaceutique précisément identifiée, elle peut porter sur une substance et affecter toutes les spécialités existantes et futures qui contiennent cette substance. Enfin, les critères d'exonération d'une prescription médicale ne sont pas exactement les mêmes dans la législation du médicament et dans celle des substances vénéneuses.

L'indépendance des deux législations est réelle mais elle peut paraître bien théorique pour un laboratoire qui, au-delà des questions de procédure, souhaite très concrètement que sa spécialité puisse être délivrée sans prescription médicale. Même si elle était présentée comme une demande de modification de l'AMM de la spécialité Nalgésic, la demande de la société Laboratoire Sciencex tendait également à modifier le statut du fénoprophène au regard de la réglementation des substances vénéneuses. C'est à juste titre que l'ANSM a statué sur ces deux aspects. La décision attaquée a un double objet, l'un relevant de votre compétence en

¹¹ Arrêté du 6 mai 2008 pris pour l'application de l'article R. 5121-21 du code de la santé publique

¹² Art. R. 5121-36 du code de la santé publique.

¹³ Règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaire

¹⁴ https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-2/c/switchguide_160106_en.pdf

¹⁵ Nos 105254 et autres,

premier ressort, l'autre relevant normalement de la compétence d'un tribunal et nous vous proposons de faire jouer les règles de connexité¹⁶ pour retenir votre compétence pour le tout.

L'ANSM a refusé de modifier l'AMM de la spécialité Nalgésic par voie de conséquence de son refus de proposer qu'elle soit exonérée de la réglementation des substances vénéneuses. Cet ordre d'examen et ce « par voie de conséquence » n'ont rien d'évident. En tout cas, la manière dont s'articule les deux législations ne sera pas nécessairement la même dans toutes les configurations, en particulier selon que l'on est en présence d'une AMM nationale ou d'une AMM centralisée. Vous n'aurez pas à trancher cette question si vous nous suivez pour annuler au fond mais elle peut rejaillir sur l'opérance de certains moyens de légalité externe tirés de la méconnaissance du règlement du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché.

Venons en à ces moyens, justement.

En premier lieu, ni la circonstance qu'un courrier de l'ANSM mentionnait un article inapplicable en l'espèce ni la longueur de la procédure ne sont susceptibles d'entacher d'illégalité la décision attaquée. En particulier, les délais d'examen des demandes de modification d'AMM prévus par le règlement du 24 novembre 2008 ne sont pas prescrits à peine d'illégalité mais font naître des décisions implicites, d'acceptation pour les modifications les plus mineures, de rejet sinon.

En deuxième lieu, la demande de la société a bien fait l'objet de l'évaluation prévue par le règlement du 24 novembre 2008. Il est vrai qu'au cours de la procédure l'ANSM lui a adressé par erreur un courrier portant sur le retrait des spécialités à base de paracétamol de la liste des médicaments « de médication officinale », c'est-à-dire des médicaments pouvant être présentés en accès direct au public. Mais l'agence a rectifié le tir par la suite et elle a bien examiné si le fénoprophène devait passer en prescription médicale facultative.

En troisième lieu, l'ANSM n'était pas tenue de suivre une procédure contradictoire pour statuer sur les demandes de la société. Les dispositions du règlement du 24 novembre 2008 prévoyant que l'autorité compétente peut demander des informations supplémentaires au demandeur ne peuvent se lire comme imposant une telle procédure. Quant à l'article R. 5121-

¹⁶ Aux termes de l'article R. 341-1 du code de justice administrative : « Lorsque le Conseil d'Etat est saisi de conclusions relevant de sa compétence de premier ressort, il est également compétent pour connaître de conclusions connexes relevant normalement de la compétence de premier ressort d'un tribunal administratif ou d'une cour administrative d'appel ».

47 du code de la santé, il n'était pas applicable puisqu'il porte sur les retraits, les suspensions et les modifications d'office des autorisations de mise sur le marché.

Les moyens de légalité interne sont plus délicats. La société soutient que l'ANSM a commis une erreur manifeste d'appréciation et méconnu le principe d'égalité en refusant d'exonérer le fénoprophène de la réglementation des substances vénéneuses alors que l'ibuprofène en est exonéré.

La décision attaquée est motivée par les risques que présentent les anti-inflammatoires non stéroïdiens en général. Elle indique ainsi que le fénoprophène, comme tous les AINS, présente de nombreuses contre-indications et mises en garde du fait de sa toxicité et des effets indésirables pouvant être graves liés à son utilisation. Elle ajoute que les AINS, dont le fénoprophène, présentent des interactions médicamenteuses non négligeables avec des médicaments très couramment utilisés.

En défense, l'ANSM rapporte des signalements d'effets indésirables liés au fénoprophène mais son argumentation est fondée comme l'était la décision attaquée sur les caractéristiques de la famille des AINS qui s'opposent selon elle à une utilisation sans avis médical préalable.

Cette appréciation ne nous paraît pas pouvoir être remise en cause, étant précisé qu'il résulte de votre jurisprudence que vous vous limitez à un contrôle restreint en cette matière¹⁷, comme de juste s'agissant d'une appréciation d'ordre médical¹⁸.

Il nous semble en revanche qu'il y a une difficulté, au regard du principe d'égalité, à traiter différemment des médicaments similaires.

En amont, vous pourrez vous demander si le principe d'égalité peut être utilement invoqué. Son opérance devrait aller de soi puisque la liste des substances vénéneuses est un acte réglementaire. Mais c'est un acte réglementaire un peu particulier puisqu'il résulte de décisions successives prises pour une substance donnée au regard de critères légaux. Dans un tel cas de figure, qui se rapproche de celui des décisions individuelles, il ne devrait pas y avoir de place pour l'invocation du principe d'égalité. Le contrôle du respect des critères d'inscription sur la liste des substances vénéneuses à l'occasion des décisions prises sur chaque substance doit permettre d'assurer à lui seul qu'il n'est pas porté atteinte à l'égalité.

¹⁷ 15 mai 2002, Association Choisir la vie, n° 225258, au recueil

¹⁸ En particulier sur les autorisations de mise sur le marché : 7 juillet 2021, Société GSK, n° 440747, aux tables ; à propos des propriétés d'un composant d'un produit phytopharmaceutique : 7 mars 2012, Mouvement pour les droits et le respect des générations futures et Maret, n° 332804, aux tables

Comme le relevait Ronny Abraham dans ses conclusions sur l'affaire Sanchez del Arco du 20 septembre 1993¹⁹: « *ou bien l'administration a exercé correctement sa compétence, et on ne saurait tirer utilement argument de ce qu'elle l'aurait mal exercée par ailleurs ; ou bien elle l'a mal exercée, et cela suffit à rendre sa décision illégale, sans qu'il soit utile de relever par surcroît qu'elle l'a bien exercée dans d'autres cas* ».

Vous vous êtes néanmoins engagés de longue date dans un contrôle des différences de traitement entre spécialités pharmaceutiques. Vous jugez depuis une décision d'assemblée Union nationale des pharmacies de 1996²⁰ que le principe d'égalité est opérant à l'encontre d'une décision relative à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables. La solution a été appliquée à la liste « en sus » prévue à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale²¹. La comparaison s'est d'abord faite entre spécialités de la même classe pharmacothérapeutique²² avant que vous n'en élargissiez le champ. Vous appréciez aujourd'hui le respect du principe d'égalité entre « spécialités étroitement comparables compte tenu de leurs effets, de leur mode d'action et de leur place dans la stratégie thérapeutique »²³.

L'opérance du principe d'égalité se justifiait par le fait que ce sont les textes eux-mêmes qui invitent, pour l'inscription sur ces listes, à opérer des comparaisons entre médicaments²⁴. En outre, l'inscription emporte la prise en charge de la spécialité par l'assurance maladie et vous avez toujours été sensibles à ce que l'administration accorde les mêmes avantages aux personnes se trouvant dans des situations analogues²⁵.

Ces deux motifs ne jouent pas pour l'inscription sur la liste des substances vénéneuses. En revanche, certains laboratoires peuvent voir un avantage dans la dispense de prescription médicale. Il nous semble en outre que votre jurisprudence est inspirée plus largement par le souhait d'éviter les distorsions de concurrence entre laboratoires²⁶. Vos décisions en portent la trace puisqu'elles mentionnent toujours, aux côtés du principe d'égalité devant la loi, le respect des « règles de concurrence ». Ceci explique que vous ne vous limitiez pas à l'inscription sur les listes des médicaments remboursables et que vous admettiez d'examiner au regard du principe d'égalité d'autres différences de traitement opérées entre médicament, par exemple dans les informations que l'ANSM diffuse aux professionnels de santé²⁷ ou dans la manière

¹⁹ n° 142761, aux tables

²⁰ Assemblée, 15 avril 1996, Union nationale des pharmacies et autres, n° 110464 et s., au recueil

²¹ 20 décembre 2006, Syndicat national des fabricants et des distributeurs en ophtalmologie, n° 282202

²² 15 mai 2013, société Pfizer, n°349326, aux tables

²³ 26 décembre 2018, Société Laboratoires Grünenthal, nos 415589, 418856

²⁴ Critère de l'amélioration du service médical rendu, articles R. 163-5 et R. 162-37-2 du code de la sécurité sociale

²⁵ 13 janvier 1932, Société La Grande Taverne, p. 36

²⁶ Voir les conclusions d'Alexandre Lallet sur la décision société Pfizer du 15 mai 2013

dont elle exerce la faculté qui lui est reconnue d'élaborer des recommandations temporaires d'utilisation²⁸.

Nous vous invitons donc à regarder comme opérant le moyen tiré de la méconnaissance du principe d'égalité à l'encontre du refus d'exonérer un médicament du régime des substances vénéneuses et à accueillir ce moyen en l'espèce. En effet, le fénoprophène et l'ibuprofène sont des substances étroitement comparables et présentent le même profil de risques. Si certaines spécialités à base d'ibuprofène sont soumises à prescription médicale, c'est pour des dosages supérieurs au Nalgésic²⁹ et l'étude de toxicité produite au dossier indique en outre qu'à quantité égale l'ibuprofène est légèrement plus toxique que le fénoprophène. Tout ceci, l'ANSM ne le nie pas. Elle soutient qu'il ne faut pas tenir compte de l'exonération de l'ibuprofène du régime des substances vénéneuses dès lors qu'elle repose sur des arrêtés anciens et que la question qui se pose aujourd'hui est celle de son maintien plutôt que de son extension à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Ces arguments nous convainquent plutôt que le traitement différencié de l'ibuprofène et du fénoprophène méconnaît le principe d'égalité. Il ne s'ensuit pas que le fénoprophène devrait nécessairement être exonéré du régime des substances vénéneuses. Il incombe seulement à l'ANSM de traiter de manière cohérente par rapport à l'ibuprofène, soit en prescription médicale obligatoire soit en prescription médicale facultative.

PCMNC à l'annulation de la décision attaquée, à ce qu'il soit enjoint à l'ANSM de réexaminer la demande de la société Laboratoire Sciencex dans un délai de quatre mois et au rejet des conclusions présentées au titre de l'article L. 761-1 du code de justice administrative, celles présentées par la société étant dirigées contre l'agence alors que celle-ci prend ses décisions au nom de l'Etat.

²⁷ 4 octobre 2013, Société Les Laboratoires Servier, n°356700

²⁸ 29 juin 2016, Syndicat les entreprises du médicament et autres, nos 387890 et autres

²⁹ En forme orale, l'exonération porte sur un dosage maximal de 400mg par unité de prise et une quantité maximale remise au public de 6g, alors que la demande d'exonération du Nalgésic portait sur des boîtes de 10 comprimés contenant 300mg de fénoprophène.

Ces conclusions ne sont pas libres de droits. Leur citation et leur exploitation commerciale éventuelles doivent respecter les règles fixées par le code de la propriété intellectuelle. Par ailleurs, toute rediffusion, commerciale ou non, est subordonnée à l'accord du rapporteur public qui en est l'auteur.