

Affaire C-616/20

Demande de décision préjudicielle

Date de dépôt :

19 novembre 2020

Juridiction de renvoi :

Verwaltungsgericht Köln (Allemagne)

Date de la décision de renvoi :

27 octobre 2020

Partie requérante :

M2Beauté Cosmetics GmbH

Partie défenderesse :

Bundesrepublik Deutschland (République fédérale d'Allemagne)

Verwaltungsgericht Köln

(tribunal administratif de Cologne, Allemagne)

Ordonnance

[OMISSIS]

Dans la procédure administrative contentieuse opposant

M2Beaute Cosmetics GmbH, [OMISSIS] Cologne,

partie requérante,

[OMISSIS]

contre

Bundesrepublik Deutschland (République Fédérale d'Allemagne), [OMISSIS]

partie défenderesse,

[OMISSIS]

concernant la législation sur les médicaments (« M2 Eyelash Activating Serum »),

la 7^{ème} chambre du Verwaltungsgericht Köln (tribunal administratif de Cologne)
[Or. 2]

a rendu, le 27 octobre 2020,

[OMISSIS]

l'ordonnance suivante :

1. La Cour de justice de l'Union européenne est saisie, en vue de l'interprétation de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO L 311 du 28 novembre 2001, p. 67), telle que modifiée en dernier lieu par le règlement (UE) 2019/1243 du Parlement européen et du Conseil du 20 juin 2019 (JO L 198 du 25 juillet 2019, p. 241), des questions préjudicielles suivantes en application de l'article 267 du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne (TFUE) :

1. Aux fins de la classification d'un produit cosmétique en tant que médicament par fonction au sens de l'article 1^{er}, point 2, sous b), de la directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001, qui inclut un examen de toutes les caractéristiques du produit, une autorité nationale est-elle en droit de recourir à une analogie dite « structurelle », pour les besoins de la nécessaire constatation scientifique des propriétés pharmacologiques du produit et des risques qui lui sont liés, lorsque la substance active utilisée constitue une substance nouvelle, qu'elle est comparable, dans sa structure, à des substances actives pharmacologiques déjà connues et étudiées, mais que le demandeur ne produit pas d'études pharmacologiques, toxicologiques ou cliniques complètes sur la nouvelle substance, ses effets et son dosage, qui ne sont requises qu'en cas d'application de la directive 2001/83/CE ?

2. L'article 1^{er}, point 2, sous b), de la directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 doit-il être interprété en ce sens qu'un produit qui est mis sur le marché en tant que produit cosmétique et qui modifie de manière significative les fonctions physiologiques par une action pharmacologique ne peut être considéré comme un médicament par fonction que s'il a un effet positif concret bénéfique pour la santé ? Est-il à cet égard également suffisant que le produit ait principalement **[Or. 3]** un effet positif sur l'apparence, qui est bénéfique sur la santé de façon médiate en augmentant l'estime de soi ou le bien-être ?

3. Ou bien s'agit-il d'un médicament par fonction également lorsque son effet positif se limite à améliorer l'apparence sans présenter d'intérêt

immédiat ou médiat pour la santé, mais qu'il n'a pas de propriétés uniquement nocives pour la santé, de sorte qu'il n'est pas comparable à une substance inébrante ?

2. [OMISSIS][sursis à statuer]

Motifs

Le Verwaltungsgericht Köln (tribunal administratif de Cologne, Allemagne) est saisi d'un recours contre une décision du Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Institut fédéral des médicaments et des dispositifs médicaux, Allemagne, ci-après également le « BfArM ») ayant constaté qu'un produit cosmétique destiné à favoriser la croissance des cils, commercialisé par la requérante, devait être qualifié de médicament par fonction au sens de l'article 2, paragraphe 1, point 2, sous a), de l'Arzneimittelgesetz (loi sur les médicaments, ci-après également l'« AMG »).

La septième chambre du Verwaltungsgericht Köln (tribunal administratif de Cologne), à l'issue de la procédure orale qui s'est tenue le 27 octobre 2020, a sursis à statuer et décidé de saisir la Cour de justice de l'Union européenne (ci-après la « Cour ») à titre préjudiciel afin d'obtenir des éclaircissements sur l'interprétation des dispositions de l'article 1^{er}, point 2, sous b), de la directive 2001/83 qui constitue le fondement de la disposition nationale régissant la notion de médicament, à l'article 2, paragraphe 1, point 2, sous a), de l'AMG, et, par voie de conséquence, la norme décisive en l'espèce.

I.

Les faits à l'origine du litige sont les suivants :

- 1 1. La requérante, spécialisée dans le domaine des cosmétiques de luxe, a développé le produit « M2 Eyelash Activating Serum » qu'elle commercialise en tant que produit cosmétique. Ce produit se présente sous la forme d'un gel liquide contenant, entre autres, une substance active portant la désignation « méthylamido-dihydro-noralfaprostal » = MDN, avec une concentration de 0,02 %. **[Or. 4]**

Il s'agit d'une nouvelle substance active synthétique structurellement apparentée à l'hormone tissulaire humaine prostaglandine et que l'on qualifie de dérivé de prostaglandine ou d'analogue de prostaglandine.

- 2 Les prostaglandines forment un groupe de substances qui sont sécrétées dans différents organes du corps, selon les besoins, par la biosynthèse d'acides gras et qui contrôlent de nombreux processus physiologiques en se liant à des récepteurs spécifiques. Elles interviennent notamment dans la régulation de la reproduction (par exemple, le déclenchement des contractions), du système cardiovasculaire, de la respiration, de la douleur et du système oculaire et sensoriel. La recherche pharmaceutique a permis de développer certains analogues synthétiques de

prostaglandines qui sont structurellement apparentés aux prostaglandines humaines et dont les effets sont utilisés à des fins thérapeutiques (<https://de.wikipedia.org/wiki/Prostaglandine>, consulté le 27 octobre 2020).

- 3 Les dérivés de prostaglandines de type PGF₂alpha sont utilisés, par exemple, en ophtalmologie comme composant des collyres prescrits pour le traitement du glaucome. Ils réduisent la pression intraoculaire en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse. Un effet secondaire connu, qui a été mis en évidence dans des études cliniques, est l'augmentation de la croissance des cils. Par exemple, un dérivé de prostaglandine, le « bimatoprost » = BMP, est une substance active autorisée en Allemagne dans les collyres pour le traitement du glaucome en tant que médicament (« Lumigan »). Aux États-Unis, le bimatoprost est également approuvé comme médicament pour le traitement de l'« hypotrichose des cils » afin de favoriser la croissance des cils (« Latisse »). Ces produits contiennent du BMP dans une solution à 0,03 %.
- 4 Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, le bimatoprost agit en prolongeant la phase de croissance des cils (anagène) et en retardant la phase de transition ultérieure (catagène). Il en résulte une augmentation du nombre de tiges pileuses, qui forment des cils plus épais et plus longs. Il n'y a pas de néogénèse des follicules pileux. Cet effet est dû, selon le discours scientifique, à une action agoniste des analogues de prostaglandines sur les récepteurs PG, même si le mécanisme d'action exact est encore inconnu.
- 5 La substance MDN utilisée dans le produit litigieux est largement identique dans sa structure moléculaire à la substance active bimatoprost utilisée dans les médicaments. La seule différence entre les deux substances tient au groupe moléculaire terminal attaché au groupe amide (NH), qui, dans le cas du MDN, est un groupe méthyle (-CH₃) et, dans le cas du BMP, un groupe éthyle (-CH₂CH₃).
[Or. 5]
- 6 La requérante présente le produit comme un produit de beauté innovant qui augmente la croissance naturelle et la densité des cils jusqu'à 50 % en moyenne. Le sérum est conditionné dans un flacon allongé contenant un pinceau intégré, qui ressemble à un récipient pour mascara ou eye-liner. Le liquide doit être appliqué une fois par jour avec le pinceau à la base des cils supérieurs comme un eye-liner.
- 7 Sur demande de l'autorité de surveillance compétente du Land, le BfArM a constaté, sur le fondement de l'article 21, paragraphe 4, de l'AMG, par décision du 29 avril 2014, que le produit n'était pas un cosmétique mais un médicament soumis à autorisation. Il a estimé que le produit avait les caractéristiques d'un médicament par fonction au sens de l'article 2, paragraphe 1, point 2, sous a), de l'AMG. Selon lui, les effets du MDN et du BMP, lequel est utilisé comme médicament ophtalmologique, sont effectivement comparables. Bien qu'il n'y ait pas eu d'études sur les propriétés chimiques et biologiques du MDN, la structure moléculaire des deux substances est cependant comparable quant à leurs composants caractéristiques. En raison des liens connus entre structure et effets,

on peut donc supposer, selon le BfArM, que les effets sont également comparables. Cette supposition est confirmée par le fait que la requérante a constaté l'effet de croissance renforcée des cils, connu pour le BMP, lors de l'utilisation de la substance active MDN dans sa propre série de tests. Le MDN exerce une action pharmacologique car – de même qu'avec le BMP – il se produit une interaction avec le récepteur de prostamide, ce qui correspond à la définition du document d'orientation de la Commission européenne (MEDDEV 2.1/3 rev. 3).

- 8 L'allongement et l'épaississement des cils correspond également, selon le BfArM, à un effet notable sur les fonctions corporelles. Une raison supplémentaire pour retenir la qualification de médicament par fonction est qu'un risque pour la santé ne peut être exclu lors de l'utilisation du produit. En raison de la similarité structurelle, des effets secondaires similaires à ceux du « Latisse » sont probables, à savoir une hyperémie (rougeur) de la conjonctive, des démangeaisons oculaires ou des maux de tête.
- 9 Après la procédure d'opposition, la requérante a introduit un recours contre cette décision, le 9 novembre 2017, en demandant son annulation.
- 10 La requérante estime que ni son produit ni la substance active MDN n'exercent une action pharmacologique. Les études comparatives *in vitro* menées par le fabricant de la substance active sur l'hydrolyse et la liaison aux récepteurs ont montré selon elle que les substances MDN et BMP n'étaient pas comparables en ce qui concerne leurs propriétés biologiques et chimiques, malgré leur similarité structurelle. Le MDN ne réagit pas – contrairement au BMP – avec le récepteur [Or. 6] de prostaglandine FP ni avec un récepteur de prostamide – jusqu'ici non identifié. Il fonctionne probablement de manière similaire au groupe de substances des céramides en créant un environnement lipidique équilibré à proximité des structures membranaires. Il ne s'agit pas dans ce cas d'une action pharmacologique.
- 11 La requérante fait valoir en outre que le fait de favoriser la croissance des cils ne modifie pas de manière significative les fonctions physiologiques. Le produit n'entraîne pas, selon elle, d'effets qui dépasseraient le cadre des processus vitaux normaux de l'organisme. L'allongement des phases de croissance des racines des cils est modéré. D'autres solutions luttant contre la chute normale et héréditaire des cheveux ont jusqu'à présent été classées comme produits cosmétiques dans la jurisprudence du Bundesgerichtshof (Cour fédérale de justice, Allemagne) en matière de droit de la concurrence. L'autorisation du médicament « Latisse » aux États-Unis reposait principalement sur un bénéfice esthétique du produit. L'utilisation d'une substance médicamenteuse dans un produit cosmétique est autorisée si la substance n'est pas expressément mentionnée dans l'annexe II du règlement (CE) n° 1223/2009 du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques et donc interdite. Ce n'est pas le cas des analogues de prostaglandines. Selon les lignes directrices du « Manual of the working group on cosmetic products (sub-group on borderline products) on the scope of application

of the cosmetic regulation (EC) n° 1223/2009 (article 2 (1)(A)) [Manuel du groupe de travail sur les produits cosmétiques (sous-groupe sur les produits « frontières ») sur le champ d'application du règlement (CE) n° 1223/2009 Cosmétiques (Art. 2,1.a)], point 95, l'utilisation, dans les produits cosmétiques, d'une substance utilisée dans les médicaments n'est pas décisive. Par conséquent, l'examen au cas par cas sera déterminant.

- 12 Les risques pour la santé pris en considération par le BfArM résulteraient de l'expérience liée à l'utilisation de médicaments et ne seraient pas prouvés pour le produit litigieux. Ce produit diffère du « Latisse » par une concentration du principe actif diminuée d'un tiers, par une plus grande viscosité du liquide et par la forme de l'applicateur, plus petit et plus précis, de sorte que seulement 10 % environ de la substance active utilisée dans le cadre de l'administration du « Latisse » est appliquée. Un test clinique épicutané (sur le dos des personnes testées) ainsi qu'un test dit HET-CAM (sur un œuf de poule fécondé) n'ont révélé aucune intolérance. Depuis 2009, les seules intolérances rapportées à la requérante concernent des rougeurs de la conjonctive, des démangeaisons oculaires ou des sensations de brûlure oculaire, des réactions associées à tout produit cosmétique utilisé à proximité des yeux. L'autorité de surveillance compétente avait accepté l'évaluation de la sécurité requise par le règlement de l'Union sur les cosmétiques réalisée selon l'approche du seuil de préoccupation toxicologique.
- 13 Enfin, selon l'exposé de la requérante, la qualification de médicament par fonction est contraire à la jurisprudence de la Cour européenne sur **[Or. 7]** les produits qui sont consommés à des fins non pas thérapeutiques, mais purement récréatives ou afin de provoquer un état d'ébriété, et qui sont en cela nocifs pour la santé (arrêt de la Cour du 10 juillet 2014, [D. et G.], C-358/13 [et C-181/14 EU:C:2014:2060], sur les euphorisants légaux). Le produit litigieux est donc comparable, selon elle, puisque son but et son utilisation concrète ne sont pas thérapeutiques mais exclusivement cosmétiques. Les considérations hypothétiques sur les possibles usages thérapeutiques ne sont pas pertinentes. Le Bundesverwaltungsgericht (tribunal administratif fédéral, Allemagne) exige, pour que la qualification de médicament par fonction soit retenue, que le produit soit objectivement apte à être utilisé à des fins thérapeutiques [OMISSIS]
- 14 Le Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Institut fédéral des médicaments et des dispositifs médicaux) a maintenu, dans la procédure de recours, sa position quant à la classification du produit en tant que médicament par fonction. Le principe actif utilisé, le MDN, modifie selon lui de manière significative la croissance des cils par un mode d'action pharmacologique. Les études produites par la requérante concernant l'hydrolyse et l'affinité aux récepteurs n'ont pas fait ressortir des propriétés différentes mais plutôt comparables. Les deux substances ne subiraient qu'une hydrolyse mineure et ne réagiraient que faiblement avec le récepteur FP. Il ressort du rapport d'évaluation de l'Agence européenne des médicaments sur le « Lumigan », n° EMEA/H/391/X/0026, du 07 janvier 2010, que le BMP imite l'action de certaines substances endogènes, les prostamides, et la manière dont elles réagissent avec un

récepteur de prostamides. Le fait que celui-ci n'ait pas encore été identifié n'est pas pertinent. Cette action pourrait également être supposée pour le MDN, en raison de l'analogie structurelle et de l'identité d'effet sur la croissance des cils, même si la quantité appliquée est plus faible.

- 15 Selon le BfArM, les analogies structurelles sont scientifiquement reconnues ou sont également utilisées par le Bundesinstitut für Risikobewertung (Institut fédéral d'évaluation des risques) dans l'évaluation des analogues de prostaglandines pour étayer son raisonnement. La réglementation des stupéfiants résultant de la « loi sur les nouvelles substances psychoactives » est également basée sur des classes de substances qui sont formées par des analogies structurelles. Cette approche est nécessaire afin de réagir de manière appropriée aux développements constants de nouvelles substances. Le mode d'action dont se prévaut la requérante sur la base d'une similitude avec les céramides ne repose sur aucune preuve de similitude ou d'identité des actions.
- 16 Étant donné que le produit litigieux est comparable au « Latisse » en ce qui concerne son action sur la croissance des cils, les effets indésirables provoqués par le Latisse doivent également être pris en compte. L'Agence australienne des médicaments a refusé de l'autoriser en raison de ses risques. Dans le rapport d'évaluation expliquant cette décision, il est fait état des réactions suivantes : hyperpigmentation de l'iris et énoptalmie (rétrusion de l'œil), érosion de la cornée, [Or. 8] kératite ponctuée (inflammation de la cornée) avec perte possible d'acuité visuelle, démangeaison, rougeurs de l'œil, assombrissement de la peau sous les yeux. Les études produites par la requérante (test épicutané, test sur l'œuf de poule fécondé) ne pourraient être transposées à l'application sur l'œil humain et ne permettraient pas d'autoriser l'utilisation à long terme. Le BfArM ajoute que la requérante n'a pas fourni de données différenciées sur les déclarations d'effets indésirables lui ayant été transmises. En juillet 2018, le Bundesinstitut für Risikobewertung (Institut fédéral d'évaluation des risques) a également estimé que les analogues de prostaglandines utilisés dans les produits cosmétiques destinés à la croissance des cils présentaient un risque pour la santé. La Commission européenne a lancé, le 22 juin 2020, un « call for data » afin de collecter des informations scientifiques sur les analogues des prostaglandines et de préparer le mandat du Comité européen pour l'évaluation des produits non alimentaires (CECS).
- 17 La jurisprudence de la Cour ne s'opposerait pas à une classification en tant que médicament par fonction. Dans son arrêt du 16 avril 1991, [Upjohn/Farzoo] dans l'affaire C-112/89 [EU:C:1991:147], la Cour a jugé qu'un produit cosmétique contre la calvitie héréditaire pouvait être un médicament par fonction s'il avait un effet significatif sur le métabolisme, sans pour autant être un remède à une maladie. Cela vaut également, selon le BfArM, pour le présent produit. L'arrêt du 10 juillet 2014, [D. et G.], C-358/13 [et C-181/14 EU:C:2014:2060], ne l'exclurait pas. Selon cet arrêt, le produit doit à tout le moins être apte à entraîner des effets bénéfiques, immédiats ou médiats, pour la santé. Ce serait le cas du produit en question. Il améliorerait l'apparence et aurait objectivement l'aptitude à traiter la

perte de cils pathologique (madarose) ou une perte de cils à la suite d'une chimiothérapie. La chute constitutionnelle des cheveux et l'hypotrichose constitutionnelle des cils devraient également être considérées, dans les cas graves, compte tenu du stress psychologique que cela induit, comme des maladies pouvant être traitées avec le produit.

II.

- 18 Pour statuer sur la légalité de la décision du Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Institut fédéral des médicaments et des dispositifs médicaux) ayant constaté que le produit litigieux destiné à favoriser la croissance des cils constitue un médicament par fonction, il est nécessaire d'interpréter la notion de médicament au sens du droit de l'Union et donc de répondre aux questions préjudicielles. En effet, la définition nationale du médicament par fonction figurant à l'article 2, paragraphe 1, point 2, sous a), de l'Arzneimittelgesetz (loi sur les médicaments) correspond presque mot pour mot à la disposition de l'article 1^{er}, point 2, sous b), de la directive 2001/83.

La constatation d'une action pharmacologique du produit, nécessaire à sa classification en tant que médicament par fonction, n'est possible que si l'analogie structurelle, retenue par le BfArM, entre la substance active utilisée – le MDN – [Or. 9] et le BMP est confirmée. En effet, il n'existe pas d'études pharmacologiques significatives portant sur une préparation ou en tout cas sur la substance qui concernerait les effets pharmacologiques du MDN dans un dosage spécifique.

L'aptitude à entraîner des effets bénéfiques, immédiats ou médiats, pour la santé, qui est par ailleurs nécessaire pour que le produit soit qualifié de médicament par fonction, dépend de l'interprétation de cette condition non écrite d'application de l'article 1^{er}, point 2, sous b), de la directive 2001/83/CE – développée par la jurisprudence de la Cour. La question se pose en particulier de savoir si un produit cosmétique doit également avoir un effet positif supplémentaire sur la santé pour être un médicament.

- 19 Les questions préjudicielles soulevées n'ont pas encore été clarifiées dans la jurisprudence de la Cour et ne peuvent pas non plus être résolues de façon univoque par l'interprétation de ses décisions.

Les normes applicables

- 20 L'article 1^{er}, point 2, de la directive 2001/83 du 6 novembre 2001, dans la version du règlement (UE) 2019/1243 du 20 juin 2019, définit le terme de médicament comme suit :
- 21 « Aux fins de la présente directive, on entend par :
- 22 2) médicament :

- a) toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ; ou
- b) toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical... »
- 23 L'article 2, paragraphe 2, de la directive 2001/83 (règle applicable en cas de doute) régit en ces termes la classification des produits dits « frontière » :
- 24 « En cas de doute, lorsqu'un produit, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, est susceptible de répondre à la fois à la définition d'un 'médicament' et à la [Or. 10] définition d'un produit régi par une autre législation communautaire, les dispositions de la présente directive s'appliquent ».
- 25 L'article 2, paragraphe 1, sous a), du règlement (CE) n° 1223/2009 du Conseil européen du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques, tel que modifié par le règlement (UE) n° 2019/1966 de la Commission du 27 novembre 2019 (JO L 307, p. 15), définit la notion de « produit cosmétique ». Cette disposition est libellée dans les termes suivants :
- 26 « Aux fins du présent règlement, on entend par :
- a) « produit cosmétique », toute substance ou tout mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles [...] ».
- 27 Le considérant 7 du règlement (CE) n° 1223/2009 du 30 novembre 2009 énonce :
- 28 « L'évaluation permettant de déterminer si un produit est un produit cosmétique doit être effectuée au cas par cas, en tenant compte de l'ensemble des caractéristiques du produit. Parmi les produits cosmétiques peuvent figurer [...] les dépilatoires, [...] les colorants capillaires, les produits pour l'ondulation, le défrisage et la fixation des cheveux, les produits de mise en plis, les produits de nettoyage pour les cheveux [...] les produits d'entretien pour la chevelure [...] les produits pour le rasage ».
- 29 Le législateur allemand a transposé en droit national presque textuellement les définitions issues du droit de l'Union en matière de médicaments et de produits cosmétiques.

- 30 L'article 2, paragraphe 1, de la loi sur les médicaments, dans la version publiée le 12 décembre 2005 (BGBl. I p. 3394), modifiée en dernier lieu par l'article 16 a de la loi du 25 juin 2020 (BGBl. I, p. 1474) – AMG – est en ces termes :
- 31 « Les médicaments sont des substances ou des préparations de substances :
1. destinées à un usage interne ou externe sur le corps humain ou sur le corps des animaux et destinées, en tant que moyen présentant certaines caractéristiques, à guérir, à atténuer ou **[Or. 11]** à prévenir des maladies ou des affections pathologiques humaines ou animales, ou
 2. pouvant être utilisées chez l'homme ou l'animal en usage interne ou externe ou pouvant leur être administrées, en vue
 - a) soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique,
 - b) soit d'établir un diagnostic médical. »
- 32 L'article 2, paragraphe 3, de l'AMG distingue les médicaments des autres produits et dispose :
- 33 « Ne constituent pas des médicaments [...] »
- 34 2. les produits cosmétiques au sens de l'article 2, paragraphe 5, du code allemand des denrées alimentaires et des aliments pour animaux [...] ».
- 35 La définition figurant à l'article 2, paragraphe 5, du code allemand des denrées alimentaires et des aliments pour animaux – LFGB – dans la version publiée le 3 juin 2013, modifiée en dernier lieu par l'article 97 du règlement du 19 juin 2020 (BGBl. I p. 1328) transpose en droit allemand la notion de « produit cosmétique » issue du droit de l'Union et se lit comme suit :
- 36 « Les produits cosmétiques sont des substances ou mélanges de substances qui sont destinés exclusivement ou essentiellement à un usage externe, sur le corps humain ou dans sa cavité buccale, pour nettoyer, protéger, maintenir en bon état, parfumer, modifier l'apparence ou utilisés pour corriger l'odeur corporelle. Les substances ou mélanges de substances destinés à modifier les formes du corps ne sont pas des produits cosmétiques ».
- 37 L'article 2, paragraphe 3a, de l'AMG adapte en droit allemand la disposition de l'article 2, paragraphe 2, de la directive 2001/83 concernant les cas de doute et dispose :
- 38 « Sont également des médicaments les produits étant ou contenant des substances ou préparations à base de substances qui, compte tenu de toutes leurs caractéristiques, relèvent d'une définition du paragraphe 1 et sont en même temps

susceptibles de relever de la définition d'un produit selon le paragraphe 3. »
[Or. 12]

- 39 L'article 21, paragraphe 4, de l'AMG confère au Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Institut fédéral des médicaments et des dispositifs médicaux) le pouvoir de décider de la qualification d'un produit en tant que médicament et se lit comme suit :
- 40 « L'autorité fédérale supérieure compétente décide également [...] à la demande d'une autorité compétente d'un Land, si l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament est nécessaire [...] ».
- 41 En vertu des articles 3 et 4 de la « Neue-psychoaktive-Stoffe-Gesetzes » (loi sur les nouvelles substances psychoactives) – NpSG, un certain nombre d'usages d'une nouvelle substance psychoactive sont interdits et sanctionnés par la loi.
- 42 L'article 2, paragraphe 1, du NpSG est libellé comme suit :
- 43 « Aux fins de la présente loi, on entend par 1. nouvelle substance psychoactive, une substance ou une préparation d'une substance appartenant à l'un des groupes de substances mentionnés en annexe [...] ».

Interprétation et application au présent litige

- 44 Étant donné que le produit litigieux est commercialisé en tant que « produit cosmétique » et qu'il ne prétend pas être un moyen de guérir, de soulager ou de prévenir une maladie humaine, il ne s'agit pas d'un « médicament par présentation » au sens de l'article 1^{er}, point 2, sous a), de la directive 2001/83.
- 45 Cependant, l'autorité fédérale supérieure allemande [i.e. le BfArM] estime qu'il s'agit d'un « médicament par fonction » au sens de l'article 1^{er}, point 2, sous b), de la directive 2001/83, en raison de la présence de la substance « méthylamide-dihydro-noralfaprostal » = MDN. Il est cependant permis d'en douter. Premièrement, on peut s'interroger sur l'étendue de l'obligation des autorités et des juridictions nationales quant à la constatation des effets pharmacologiques du produit et de ses risques en l'absence de connaissances scientifiques suffisantes sur la substance active appliquée sur la paupière dans ce dosage spécifique (a).
- 46 Deuxièmement, on peut se demander si les produits cosmétiques qui modifient l'apparence au moyen d'une substance pharmacologiquement active agissent en tant que médicament par fonction ayant des effets bénéfiques, immédiats ou médiats, pour la santé (b).
- 47 Selon la jurisprudence constante de la Cour, l'autorité nationale compétente doit déterminer au cas par cas si un produit relève de la définition de médicament par fonction et tenir compte à cet égard de l'ensemble des caractéristiques du **[Or. 13]** produit, et en particulier de sa composition, de ses propriétés pharmacologiques,

immunologiques ou métaboliques, telles qu'elles peuvent être établies selon l'état de la connaissance scientifique, de ses modalités d'emploi, de l'ampleur de sa diffusion, de la connaissance qu'en ont les consommateurs et des risques que peut entraîner son utilisation conformément à sa destination.

- 48 Il ne suffit pas, à cet égard, que la composition du produit intègre une substance ayant un effet physiologique. Les propriétés pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques d'un produit sont déterminantes, en ce qu'il s'agit du facteur sur la base duquel il convient d'apprécier, à partir des capacités potentielles de ce produit, si celui-ci peut être utilisé chez l'homme ou lui être administré en vue de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques.
- 49 Cependant, les produits ne peuvent pas être classés comme médicaments par fonction lorsque, bien qu'ils agissent sur le corps humain, ils n'ont pas d'effet significatif sur les fonctions physiologiques et ne modifient donc pas, à proprement parler, les conditions de son fonctionnement.
- 50 Il ne suffit pas non plus que l'utilisation d'un produit présente un risque pour la santé. Il s'agit d'un facteur autonome aux fins de la qualification de médicament par fonction. Cependant, l'existence de risques pour la santé ne permet pas d'indiquer qu'il produit les effets pharmacologiques requis,

Voir arrêt du 30 avril 2009, [BIOS Naturprodukte,] C-27/08 [EU:C:2009:278] [OMISSIS], points 18 et s., avec d'autres références.

- 51 Enfin, les substances dont les effets se limitent à une simple modification des fonctions physiologiques, qui ne sont pas aptes à entraîner des effets bénéfiques, immédiats ou médiats, sur la santé humaine ne relèvent pas de la notion de médicament par fonction. En particulier, les substances qui sont consommées uniquement afin de provoquer un état d'ébriété et sont, en cela, nocives pour la santé humaine, ne sont pas des médicaments.
- 52 Voir arrêt du 10 juillet 2014, [D. et G.], C-358/13 [et C-181/14 EU:C:2014:2060], [OMISSIS] points 38 et 50.
- a) dans ces conditions, on peut se demander si le BfArM a suffisamment motivé, sur le plan scientifique, l'action pharmacologique de l'ingrédient MDN pour le dosage utilisé, la forme pharmaceutique et le mode d'administration précis (application sur le bord de la paupière) du produit.

- 53 L'action pharmacologique consiste, selon la définition figurant dans le « Borderline-Guideline » (manuel sur les produits frontières), MEDDEV 2.1/3, rev. 3, en l'interaction entre les molécules de la substance concernée et [Or. 14] un composant cellulaire qualifié habituellement de récepteur, qui entraîne soit une action directe (agoniste) soit bloque la réaction sur un autre ligand (antagoniste), c'est-à-dire, pour utiliser une expression imagée, se déroule selon le principe « clé-serrure ».

- 54 La substance utilisée dans le produit litigieux est une substance nouvelle dont les effets pharmacologiques n'ont pas fait l'objet de suffisamment d'études scientifiques. La requérante a produit une étude in-vitro visant à déterminer l'affinité du MDN avec les récepteurs de prostaglandines connus, qui n'a permis de constater qu'une faible liaison à ces récepteurs (EP1 et FP) et donc l'absence d'action pharmacologique pertinente. Cependant, selon l'évaluation de l'Institut für Risikobewertung (Institut pour l'évaluation des risques) de juillet 2018, il n'est pas certain que ce système de test soit pertinent sur le plan physiologique, c'est-à-dire que ses résultats puissent être transposés à l'hypothèse d'une utilisation sur le bord de la paupière humaine. La requérante n'a cependant pas non plus pu étayer, sur le plan scientifique, l'affirmation selon laquelle l'action repose sur une similitude avec un autre groupe de substances (céramides) et n'est pas de nature pharmacologique.
- 55 Cependant, pour corroborer la thèse du BfArM selon laquelle le MDN exerce une action pharmacologique en provoquant une interaction avec un récepteur de prostamides qui n'a pas encore été identifié, il n'existe pas non plus d'études en ce sens. Le BfArM s'appuie par conséquent sur une analogie dite « structurelle » avec les analogues de prostaglandines déjà connus, en particulier avec le bimatoprost = BMP. Les deux substances, le MDN et le BMP, étant largement identiques dans leur structure moléculaire et ayant le même effet sur la croissance des cils, il en est inféré qu'elles ont également un mode d'action pharmacologique comparable ainsi que des effets secondaires comparables. Jusqu'à présent, aucune preuve concrète ne vient étayer cette thèse. Cependant, les études comparatives du MDN et du BMP sur l'hydrolyse et la capacité de liaison produites par la requérante ne sont pas en mesure de réfuter la thèse de l'analogie structurelle, car, selon l'appréciation du BfArM, elles ne montrent pas des propriétés identiques mais des propriétés similaires. La chambre de céans se rallie à cette analyse.
- 56 Le mode d'action exact du BMP est également encore inconnu et scientifiquement controversé. Toutefois, il existe un consensus sur le fait que le BMP a une action pharmacologique, car il s'agit d'un analogue de la prostaglandine et qu'il contrôle, à l'instar de cette classe de substances, les fonctions physiologiques par l'intermédiaire de certains récepteurs, même si le récepteur précis n'a pas encore été identifié précisément.
- 57 Une action pharmacologique du MDN en tant qu'ingrédient du produit litigieux ne peut donc être établie que si une action comparable est confirmée sur la base d'une analogie structurelle avec le BMP et d'autres analogues de prostaglandines. **[Or. 15]**
- 58 La chambre de céans souhaite savoir si les propriétés pharmacologiques d'une nouvelle substance inconnue peuvent être établies de façon scientifique également sur la base d'une analogie structurelle, c'est-à-dire de l'appartenance à un groupe connu de substances, ou si l'absence quasi-totale d'études visant spécifiquement cette substance doit amener à écarter une quelconque action pharmacologique. La requérante conteste que la qualification de médicament puisse être fondée sur la

classe de substances, car cela n'est prévu ni dans la loi allemande sur les médicaments ni dans la directive 2001/83 – contrairement à ce que prévoient les dispositions de la loi allemande sur les nouvelles substances psychoactives. En vertu des articles 3 et 4 de la NpSG, certains usages des nouvelles substances psychoactives sont interdits et punis par la loi. Les nouvelles substances psychoactives sont toutes les substances rattachées à l'un des groupes de substances énumérés dans l'annexe. Cette loi couvre également les substances nouvelles, dont l'effet psychoactif, généralement inébrifiant, est également supposé en raison de leur appartenance à un groupe de substances. Le but de la loi était de combler les lacunes en matière de répression pénale liées à la production constante de nouvelles substances psychoactives qui ne figuraient pas dans la liste des substances énumérées dans la loi sur les stupéfiants.

- 59 Si la possibilité de déterminer les propriétés pharmacologiques d'une nouvelle substance légèrement modifiée sur la base d'une analogie structurelle devait être écartée, cela pourrait avoir pour conséquence que des produits susceptibles d'exercer une action pharmacologique puissent être commercialisés sans autorisation de mise sur le marché en tant que médicament, au motif que cette action ne peut être établie faute d'études scientifiques disponibles. La chambre de céans est donc encline à admettre que la preuve requise quant aux effets pharmacologiques peut reposer sur une analogie structurelle lorsque le fabricant n'est pas en mesure de la réfuter clairement en produisant ses propres études concluantes. En effet, c'est le fabricant qui décide de la composition du produit et de ses propriétés. Il est responsable de la commercialisation légale du produit. S'il utilise une substance dont la structure moléculaire laisse à penser que le produit pourrait avoir un mode d'action pharmacologique, il lui incombe de neutraliser ce mode d'action s'il ne souhaite pas commercialiser le produit en tant que médicament. Cela n'aurait pas été possible en l'occurrence car l'affinité limitée aux récepteurs de prostaglandines connus (EP1 et FP) n'exclut pas que celle-ci soit suffisante aux fins de l'action de stimulation de la croissance des cils constatée *in vivo* ou qu'une liaison à un autre récepteur, non encore identifié, se produise.
- 60 Si l'on admet un mode d'action pharmacologique, la chambre de céans part du principe, sur la base des considérations précédentes, que le produit, lorsqu'il est utilisé conformément à sa destination, a un effet significatif sur les fonctions physiologiques de l'organisme (arrêt du 15 novembre 2007, [Commission/Allemagne,] C-319/05, [EU:C:2007:678] point 68). **[Or. 16]**
- 61 Selon la jurisprudence du Bundesverwaltungsgericht (tribunal administratif fédéral), ce n'est le cas que si la modification des fonctions physiologiques ne relève pas des processus vitaux normaux du corps humain.
- 62 [OMISSIS]
- 63 L'augmentation de la croissance des cils provoquée par le MDN, qui repose, selon les connaissances scientifiques disponibles en ce qui concerne le BMP, sur une

modification des phases de croissance des cils, ne relève pas des processus vitaux normaux de la personne qui l'utilise. On peut supposer que les caractéristiques des cils sont pour l'essentiel déterminées génétiquement. Si la croissance des cils augmente en dépit de cette donnée génétique, il ne s'agit pas d'une modification qui relève des fluctuations normales de la croissance des cils, susceptibles d'être influencées par le régime alimentaire ou les saisons. Au contraire, l'allongement et l'épaississement clairement visibles des cils ne peuvent être obtenus sans ce produit. Cela n'empêche pas pour autant que d'autres personnes peuvent être naturellement dotées de cils plus épais et plus longs.

- 64 Par rapport aux produits destinés à lutter contre la chute des cheveux et les pellicules, qui, malgré leur effet sur les fonctions physiologiques, ne sont pas qualifiés de médicament dans l'esprit du public, le produit en cause est appliqué sur le bord de la paupière et donc à proximité de l'œil, c'est-à-dire à proximité d'un organe particulièrement sensible et important. Étant donné que l'effet est subordonné à une application permanente du produit et que la substance active utilisée possède un large spectre d'action en tant qu'hormone tissulaire, il semble justifié d'admettre l'existence d'une interférence significative avec les fonctions physiologiques de l'organisme.
- b) La qualification du produit litigieux en tant que médicament par fonction dépend de la question de savoir si son effet sur la croissance des cils est bénéfique, de façon immédiate ou médiate, pour la santé (arrêt du 10 juillet 2014, [D. et G.], C-358/13 [et C-181/14 EU:C:2014:2060], points 38 et 46).
- 65 La question de savoir si le produit est objectivement apte à un usage thérapeutique n'est pas déterminante pour sa qualité de médicament. Telle est la conception que le Bundesverwaltungsgericht [OMISSIS] a [d'abord] défendue puis [OMISSIS], rectifiée [par la suite]. La constatation d'une aptitude objective à un usage thérapeutique [Or. 17] équivaut à la preuve de l'efficacité thérapeutique. Celle-ci ne fait toutefois pas partie de la définition du médicament par fonction, mais de l'examen ultérieur de l'existence d'un rapport bénéfice-risque positif, dans le cadre de la procédure d'autorisation des médicaments. La Cour l'a confirmé dans son arrêt du 15 décembre 2016, [LEK,] C-700/15, [EU:C:2016:959] point 35.
- 66 Par conséquent, il n'est pas nécessaire que le produit puisse être utilisé pour traiter une maladie. Cependant, l'existence d'une action pharmacologique significative devrait nécessairement être constatée en cas de preuve – solide – d'une efficacité thérapeutique (arrêt du 30 novembre 1983, [Van Bennekom] C-227/82 [EU:C:1983:354] [OMISSIS]).
- 67 Toutefois, ce n'est pas le cas du produit litigieux. Dans l'Union européenne, il n'existe aucune autorisation de médicament pour le principe actif MDN ni d'études cliniques quant à son efficacité.
- 68 Même en admettant une analogie structurelle, on ne trouve aucune étude d'efficacité pour le BMP qui pourrait être transposée au produit en question. Bien

que le principe actif BMP soit approuvé aux États-Unis pour l'indication « hypotrichose des cils », il n'est pas certain qu'il s'agisse d'une pathologie. Les études préalables à l'autorisation – pour ce qui est des études produites – ont été menées sur des volontaires sains. Dans l'étude présentée, réalisée par Harii et al. (2014) sur des volontaires japonais, seules les indications au titre de la perte des cils après chimiothérapie et de l'« hypotrichose idiopathique », c'est-à-dire une croissance insuffisante des cils sans cause identifiable, ont été testées. Après une chimiothérapie, les cheveux et les cils repoussent généralement d'eux-mêmes. La question de savoir si le produit est également efficace lorsque la croissance naturelle des cheveux s'est arrêtée n'a pas été testée. L'accent a donc été mis sur l'amélioration de la croissance naturelle des cils et donc sur un bénéfice esthétique.

- 69 Dans la mesure où l'hypotrichose a une cause pathologique, telle que la chute des cheveux, les troubles de la croissance et du renouvellement capillaire, les ectoparasites, les carences nutritionnelles ou les maladies auto-immunes, on peut se demander si le produit litigieux, même en admettant une analogie structurelle, a une efficacité thérapeutique, tant que la cause n'est pas traitée. Le changement hormonal lié à la ménopause n'entraîne aucune perte de cils. Il n'existe pas d'études cliniques sur la perte de cils d'origine pathologique.
- 70 Il n'est ni certain ni prouvé que le produit litigieux pourrait être utilisé – de même que le « Lumigan » – pour réduire la pression intraoculaire et donc pour traiter le glaucome [Or. 18]. Sa concentration est plus faible, il n'est pas appliqué dans le sac conjonctival mais sur la paupière, il n'est pas liquide mais sous forme de gel et la quantité biodisponible dans l'œil est donc nettement plus faible.
- 71 Enfin, la requérante n'a produit aucune preuve en ce sens qu'une croissance limitée des cils provoquerait un stress psychologique d'une gravité telle qu'il conviendrait de la considérer comme une pathologie, laquelle serait susceptible d'être traitée par un produit favorisant la croissance des cils.
- 72 Dès lors qu'aucune efficacité thérapeutique démontrable ne peut être établie, il y a lieu de déterminer si le fait de favoriser la croissance des cils constitue un effet bénéfique, de façon immédiate ou médiate, pour la santé (arrêt du 10 juillet 2014, [D. et G.], C-358/13 [et C-181/14 EU:C:2014:2060], point 38).
- 73 Cet examen dépend de la manière dont cette condition non écrite doit être interprétée. S'il doit s'agir d'un bénéfice concret et identifiable pour la santé dans le sens d'une amélioration ou de la conservation de la santé, le produit litigieux ne serait pas un médicament par fonction.
- 74 En effet, l'effet positif du produit se limite ici à augmenter la croissance des cils et donc à un aspect esthétique. L'amélioration de l'apparence grâce à des cils plus longs et plus épais est un effet qui n'affecte pas la santé. Il s'agit d'un effet typique d'un cosmétique (voir article 2, paragraphe 1, sous a) du règlement (UE) n° 1223/2009), mais non d'un médicament.

- 75 Il ne peut pas non plus être établi que des cils plus fournis ont un effet positif notable sur la fonction protectrice des cils contre les corps étrangers, la poussière ou la lumière du soleil. Il existe naturellement de nombreuses variantes dans les caractéristiques des cils chez les différents individus, qui sont essentiellement génétiques. Rien ne permet d'affirmer que des cils moins nombreux ou plus courts ne peuvent plus garantir leur effet protecteur. En tout état de cause, cette protection est vraisemblablement peu importante pour le groupe cible du produit, qui est principalement attaché à un mode de vie urbain moderne, essentiellement à l'intérieur. Une étude a même admis que des cils artificiellement allongés pourraient même être contre-productifs. **[Or. 19]**
- 76 En revanche, si un effet positif sur l'estime de soi, le bien-être personnel ou la qualité des relations sociales peut découler d'une amélioration de l'apparence et que l'on reconnaît donc un effet indirect sur la santé, le produit pourrait être un médicament par fonction.
- 77 Même si l'effet positif sur la santé est admis, si le produit a un quelconque effet positif et qu'il n'est pas uniquement nocif pour la santé, un produit cosmétique qui a simplement pour effet de modifier l'apparence de manière positive et qui n'a donc pas seulement des effets nocifs, comme les substances inébriantes, pourrait également être un médicament par fonction.
- 78 Les décisions de la Cour sur la définition du médicament par fonction ne permettent pas de dégager une interprétation claire applicable au produit cosmétique litigieux.
- 79 L'arrêt du 16 avril 1991, [Upjohn/Farzo] C-112/89, [EU:C:1991:147] points 19 et 2 [NdT : il convient sans doute de lire 21], suggère plutôt une interprétation large de la notion de médicament par fonction. Il en ressort que les produits cosmétiques destinés à lutter contre la calvitie héréditaire et non pathologique sont également des médicaments s'ils ont un effet significatif sur les fonctions physiologiques. Dans cet arrêt, la Cour n'a pas été jusqu'à exiger qu'un médicament par fonction ait, en tant que caractéristique non écrite, un effet bénéfique sur la santé. Par conséquent, cet arrêt pourrait être interprété en ce sens que pour que le produit soit considéré comme un médicament, il suffit, en tout cas en matière de produits cosmétiques, que ses propriétés pharmacologiques aient un effet significatif sur les fonctions physiologiques **sans** qu'un effet positif sur la santé soit en outre nécessaire.
- 80 L'arrêt du 10 juillet 2014, [D. et G.], C-358/13 [et C-181/14 EU:C:2014:2060] points 38 et 50, renvoie plutôt à une interprétation plus stricte du médicament par fonction. Selon cet arrêt, les euphorisants légaux, c'est-à-dire les substances inébriantes contenant des cannabinoïdes, ne sont pas des médicaments car, bien qu'ils modifient de façon significative les fonctions physiologiques, ils n'entraînent aucun bénéfice pour la santé, que ce soit de façon immédiate ou médiate, mais ont seulement des effets relaxants. On pourrait interpréter cette décision en ce sens que, même dans le cas des produits cosmétiques, une

constatation supplémentaire est requise, quant aux effets bénéfiques, immédiats ou médiats, pour la santé. C'est en ce sens que l'on peut interpréter la référence de la Cour au contexte dans lequel s'inscrit la notion de médicament de présentation, figurant à l'article 1^{er}, point 2, sous a), de la directive 2001/83 et à l'objectif de protection de la santé énoncé au troisième considérant de la **[Or. 20]** directive modificative 2004/27. À cet égard, la Cour s'abstient de préciser ce qu'elle entend par effet positif médiate sur la santé. Cela pourrait également inclure un effet positif sur l'apparence, qui n'est pas immédiatement bénéfique pour la santé, mais l'est de façon médiate, par une amélioration du bien-être subjectif ou de l'estime de soi.

- 81 Cependant, l'arrêt du 10 juillet 2014 concernait les substances inébranlables et non les cosmétiques. La décision antérieure du 16 avril 1991 sur les produits cosmétiques contre la chute des cheveux a été mentionnée sans être pour autant abandonnée. Par conséquent, il se pourrait que l'exigence relative aux effets bénéfiques du produit, immédiats ou médiats, pour la santé serve uniquement à exclure de la définition du médicament les produits ayant uniquement des effets nocifs sur la santé, tels que les cannabinoïdes synthétiques mentionnés plus haut, sans introduire une autre caractéristique positive en termes d'effet bénéfique pour la santé. Dans ce cas, la décision du 16 avril 1991 resterait inchangée et le produit cosmétique litigieux serait un médicament par fonction même en l'absence de constatation positive d'un effet positif pour la santé.
- 82 Nous précisons, simplement à titre complémentaire, que l'existence de risques pour la santé ne devrait pas jouer un rôle décisif pour la question de la qualification en tant que médicament par fonction. S'il est répondu aux questions préjudicielles en ce sens qu'un mode d'action pharmacologique et un effet favorable à la santé peuvent être constatés, le produit serait un médicament par fonction. Cette qualification serait simplement confirmée par le danger que représentent, pour la santé, les risques associés à une administration permanente du produit. En l'absence de mode d'action pharmacologique ou d'effet bénéfique pour la santé, le produit serait un produit cosmétique quels que soient les risques qui lui sont liés. Dans ce cas, le règlement européen sur les cosmétiques prévoit une procédure d'interdiction des substances qui présentent des risques pour la santé, sur la base des substances reprises à l'annexe 2.
- 83 La chambre de céans n'ayant pas pu trouver une solution claire pour les besoins de l'interprétation de la notion de médicament par fonction, la Cour est invitée à répondre aux questions préjudicielles.

[OMISSIS]