

CONSEIL D'ÉTAT, SECTION DU CONTENTIEUX ADMINISTRATIF.

VI^e CHAMBRE

A R R Ê T

n° 244.005 du 21 mars 2019

A. 222.596/VI-21.047

En cause : **1. HERTOOGHE** Thierry,
2. WOLLAERT Peter,
3. FRANÇOIS Marie,

ayant élu domicile chez
M^e Philip PEERENS, avocat,
chaussée de La Hulpe 166
1170 Bruxelles,

contre :

l'État belge, représenté par la Ministre des Affaires Sociales et
de la Santé publique, et de l'Asile et la Migration,

ayant élu domicile chez
M^{es} Pierre LEGROS et
Jérôme SOHIER, avocats,
avenue Emile De Mot 19
1000 Bruxelles.

I. Objet de la requête

Par une requête introduite le 7 juillet 2017, Thierry HERTOOGHE, Peter WOLLAERT et Marie FRANÇOIS demandent l'annulation de "l'arrêté royal du 23 avril 2017 portant interdiction de la délivrance de préparations magistrales à usage cutané humain avec une concentration en testostérone supérieure à 2,5 %".

II. Procédure

Les droits visés à l'article 70 de l'arrêté du Régent du 23 août 1948 déterminant la procédure devant la section du contentieux administratif du Conseil d'État ont été acquittés.

Le dossier administratif a été déposé.

Les mémoires en réponse et en réplique ont été régulièrement échangés.

M. Christian AMELYNCK, premier auditeur chef de section au Conseil d'État, a rédigé un rapport sur la base de l'article 12 du règlement général de procédure.

Le rapport a été notifié aux parties.

Les parties requérantes ont déposé un dernier mémoire.

Par une ordonnance du 12 octobre 2018, l'affaire a été fixée à l'audience du 14 novembre 2018 à 10 heures.

M^{me} Nathalie VAN LAER, conseiller d'État, a exposé son rapport.

M^e Philip PEERENS, avocat, comparaissant pour les parties requérantes, et M^e Margot CELLI, *loco* M^{es} Pierre LEGROS et Jérôme SOHIER, avocat, comparaissant pour la partie adverse, ont été entendus en leurs observations.

M. Christian AMELYNCK, premier auditeur chef de section, a été entendu en son avis conforme.

Il est fait application des dispositions relatives à l'emploi des langues, inscrites au titre VI, chapitre II, des lois sur le Conseil d'État, coordonnées le 12 janvier 1973.

III. Exposé des faits utiles

L'arrêt n° 223.953 du 18 juin 2013 décrit les faits à l'origine de la présente affaire de la manière suivante :

" III. 1. A une date non précisée, le professeur Claudine HEINRICHS et le docteur Cécile BRACHET ont rédigé un «Rapport concernant deux cas récents d'enfants présentant une intoxication à la testostérone par passage transcutané de testostérone présente dans l'environnement, à cause de l'application cutanée par leur père d'un gel de testostérone 10 %».

III. 2. Se fondant sur ce «Rapport concernant deux cas récents d.d.», la commission pour les médicaments à usage humain, département de vigilance, a formulé, le 11 février 2011, un avis marquant son accord sur la nécessité d'interdire la délivrance de préparations qui contiennent plus de 2,5 % de testostérone.

III. 3. Le 5 juillet 2011, la partie adverse a adressé au Conseil d'État, section de législation, une demande d'avis dans un délai de trente jours sur un projet d'arrêté royal portant interdiction de la délivrance de médicaments à usage cutané humain avec une concentration en testostérone supérieure à 2,5 %.

La section de législation a donné son avis sur ce projet le 26 juillet 2011. Il porte le n° 49.955/1/V.

III. 4. Un arrêté royal du 26 octobre 2011 porte interdiction de la délivrance de médicaments à usage cutané humain avec une concentration en testostérone supérieure à 2,5 %.

Cet arrêté ne contient aucune disposition spécifique relative à son entrée en vigueur.

Il a été publié au Moniteur belge du 13 janvier 2012.

Il a été modifié par un arrêté royal du 19 novembre 2012, publié au Moniteur belge du 5 janvier 2013. Celui-ci se borne à insérer un article 1/1 rédigé comme suit : «L'article 1^{er} ne s'applique pas aux dispositifs transdermiques».

L'arrêt n° 223.953 du 18 juin 2013 a annulé l'arrêté royal du 26 octobre 2011 portant interdiction de la délivrance de médicaments à usage cutané humain avec une concentration en testostérone supérieure à 2,5%.

Le 16 septembre 2016, la commission pour les médicaments à usage humain (en abrégé C.M.H.) a formulé un nouvel avis relatif à la délivrance de préparations magistrales topiques de types gels, crèmes et onguents avec une concentration en testostérone supérieure à 2,5%. Elle y a recommandé "que la délivrance de préparations magistrales de gels de testostérone avec une concentration supérieure à 2,5 % soit interdite en Belgique".

La partie adverse a adressé à la section de législation du Conseil d'État une demande d'avis dans un délai de trente jours sur un projet d'arrêté royal portant interdiction de la délivrance de médicaments à usage cutané humain avec une concentration en testostérone supérieure à 2,5 %.

Le 19 janvier 2017, la section de législation a donné sur ce projet l'avis n° 60.708/3.

Le 23 avril 2017, le Roi a adopté un arrêté royal portant interdiction de la délivrance de préparations magistrales à usage cutané humain avec une concentration en testostérone supérieure à 2,5 %. Cet arrêté royal se donne pour fondement juridique l'article 7, § 1^{er}, alinéa 1^{er}, a), b) et c) de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments. Il

a été publié au Moniteur belge le 10 mai 2017 et ne contient aucune disposition spécifique relative à son entrée en vigueur, de telle sorte que celle-ci est intervenue le 20 mai 2017. Il s'agit de l'arrêté attaqué.

IV. Recevabilité

IV.1. Thèses des parties

A. Requête en annulation

Les requérants exposent avoir un intérêt direct et légitime à solliciter l'annulation d'un arrêté royal qui interdit la délivrance de préparations magistrales à usage cutané ayant un taux de concentration en testostérone supérieur à 2,5 % dans la mesure où ils prescrivent régulièrement ces produits qui répondent à un besoin thérapeutique pour leurs patients. Ils soulignent que les deux premiers requérants étaient requérants dans l'affaire ayant donné lieu à l'arrêt n° 223.953 du 18 juin 2013 annulant l'arrêté royal du 26 octobre 2011 portant interdiction de la délivrance de médicaments à usage cutané humain avec une concentration en testostérone supérieure à 2,5 %.

B. Mémoire en réponse

La partie adverse excipe de l'absence d'intérêt direct des requérants.

Elle affirme que ceux-ci ne sont "ni fabricants, ni revendeurs de médicaments ou de préparations faisant l'objet d'une interdiction par l'acte attaqué", mais qu'ils pouvaient tout au plus, après examen médical de leurs patients, prescrire ce type de préparations.

Elle soutient qu'un patient n'a pas le droit de se rendre chez son médecin en vue de se faire prescrire une préparation précise, ce qui reviendrait à reléguer le médecin au rang d'intermédiaire commercial, que le postulat selon lequel l'acte attaqué aurait pour effet de faire perdre aux requérants une partie de leur clientèle ne peut être accepté, qu'il est erroné et purement hypothétique quant à ses conséquences et que, même s'il devait être reconnu, l'intérêt des requérants ne serait encore qu'indirect, l'interdiction des préparations en cause ne pouvant les atteindre que "par ricochet" puisque "la perte de clientèle supposée trouverait sa source dans le fait que certains «clients», en raison de cette interdiction, pourraient choisir de ne plus consulter leur médecin, et non pas dans l'interdiction en elle-même".

La partie adverse relève enfin que le Conseil d'État a précisé, dans son arrêt n° 223.953 du 18 juin 2013, qu'"un intérêt direct et légitime à poursuivre l'annulation d'un arrêté portant interdiction de la délivrance de médicaments ne pourrait être reconnu aux requérants, à la fois médecins et patients traités au moyen de la prescription en cause, qu'à la condition qu'ils en établissent le défaut de fondement. La recevabilité de la requête quant à l'intérêt est dès lors indissociable du fond". Elle estime que les moyens méritant d'être jugés non fondés, le recours doit être déclaré irrecevable.

C. Mémoire en réplique

Les requérants observent qu'ils ont un intérêt individuel, direct et légitime à solliciter l'annulation d'un arrêté royal qui interdit la délivrance de préparations magistrales à usage cutané ayant un taux de concentration en testostérone supérieur à 2,5 % dans la mesure où ils prescrivent régulièrement ces produits, qui répondent à un besoin thérapeutique pour leurs patients et se réfèrent à l'arrêt n° 223.953 du 18 juin 2013. Les deux premiers requérants indiquent, en outre, qu'ils suivent tous deux, en tant que patients, un traitement incluant la prise de préparations magistrales à usage cutané humain avec une concentration en testostérone supérieure à 2,5 %.

Ils rappellent que les traitements réalisés à l'aide d'une préparation magistrale de plus de 2,5 % de concentration en testostérone sont proposés après avoir expliqué et discuté des opportunités de traitement avec chaque patient concerné et qu'"une préparation magistrale sous forme de gel dont le taux est supérieur à 2,5% de concentration en testostérone permet de lutter plus efficacement contre les maladies que les médicaments autorisés et préparations magistrales présentant des taux inférieurs à 2,5 %". Ils exposent que leur intérêt individuel, direct et légitime découle des répercussions immédiates de l'acte attaqué sur leur liberté thérapeutique de prescrire à leurs patients un traitement adéquat et plus efficace que les produits dont la délivrance reste permise en vertu de l'arrêté attaqué.

Les deux premiers requérants indiquent, en outre, qu'étant des patients traités par la prise de produits interdits par l'acte attaqué, ils ont un second motif de faire valoir un intérêt direct au recours.

Ils avancent également que "tant l'exercice de l'art de guérir et le serment d'Hippocrate, d'une part, que le principe général de droit de la liberté diagnostique et

thérapeutique, d'autre part, ont pour conséquence qu'un médecin qui perd la possibilité de prescrire des spécialités dont il estime qu'elles sont au cœur de ses convictions thérapeutiques se trouve en porte-à-faux avec le fondement même de l'exercice de sa profession. Dans les circonstances de l'espèce, les parties requérantes disposent donc d'un intérêt à contester la légalité d'une norme, telle l'acte attaqué, qui est à la base de cette situation."

Les requérants se réfèrent enfin à l'arrêt n° 223.953 du 18 juin 2013 et soutiennent qu'à partir "du moment où les moyens sont fondés et attestent de l'illégalité de l'acte attaqué en lien avec les motifs appuyant l'intérêt des parties requérantes, cet intérêt est incontestable".

IV.2. Appréciation du Conseil d'État

La prescription en cause a été interdite sur la base d'un avis de la commission pour les médicaments à usage humain.

Un intérêt direct et légitime à poursuivre l'annulation d'un tel arrêté ne pourrait être reconnu aux requérants, à la fois médecins et patients traités au moyen de la prescription en cause, qu'à la condition qu'ils en établissent le défaut de fondement.

La recevabilité de la requête quant à l'intérêt est dès lors indissociable de l'examen des premier, deuxième et quatrième moyens dans la mesure où ils contestent le fondement de l'arrêté attaqué.

Si ces trois moyens, en tant qu'ils contestent le fondement de l'arrêté attaqué, devaient s'avérer non fondés, les requérants ne justifieraient pas de l'intérêt au recours requis. Il n'y aurait alors, dans cette hypothèse, pas lieu d'examiner les autres parties de ces moyens qui ne contestent pas le fondement de l'arrêté attaqué, ni le troisième moyen qui invoque une éventuelle discrimination d'une interdiction des préparations magistrales à usage cutané humain avec une concentration en testostérone supérieure à 2,5 % alors que la délivrance des médicaments enregistrés ou autorisés à usage cutané humain avec une concentration en testostérone supérieure à 2,5 % demeure permise.

V. Premier, deuxième et quatrième moyens

V.1. Premier moyen : thèses des parties

A. Requête en annulation

Les requérants prennent un premier moyen de l'excès de pouvoir, de la violation du principe général de droit de l'obligation de motivation matérielle ou de l'obligation de faire reposer tout acte administratif sur des motifs exacts, pertinents et admissibles, de l'erreur manifeste d'appréciation, de l'article 23, alinéa 3, 2° de la Constitution, et de la mauvaise interprétation ou à tout le moins de la mauvaise application de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, notamment en son article 7, § 1^{er}, alinéa 1^{er}, a), b) et c).

Ils reprochent à l'arrêté attaqué d'interdire la délivrance de préparations magistrales à usage cutané humain présentant une concentration en testostérone supérieure à 2,5 %, (a) l'efficacité et la sécurité de ces gels de testostérone avec des concentrations supérieures à 2,5 % n'étant pas scientifiquement prouvées ou documentées dans des revues scientifiques internationales avec comité de lecture et (b) le rapport bénéfice/risque de telles préparations étant négatif, alors que ces motifs sont inexacts et ne peuvent être admis.

Ils rappellent que "pour être régulières, les mesures que réclame la délivrance des médicaments adoptées par l'autorité compétente doivent reposer sur un ou plusieurs motifs matériellement exacts, régulièrement qualifiés et appréciés, votre Conseil jugeant de leur légalité et non de leur opportunité" et soutiennent qu'en l'espèce, les "trois motifs sur lesquels repose la mesure d'interdiction prise par l'acte attaqué, tels qu'invoqués dans le Rapport au Roi de l'acte attaqué et l'avis de la CMH du 16 septembre 2016 sont inexacts et dépourvus de pertinence, la motivation matérielle de l'arrêté attaqué n'étant pas valide en droit".

Concernant le caractère nocif, les requérants expliquent que seules deux études permettent d'affirmer avec certitude l'existence d'un transfert interpersonnel de testostérone concernant des gels ayant une concentration en testostérone supérieure à 2,5 %, que ces deux études avaient été déjà présentées à l'appui de l'arrêté royal du 26 octobre 2011 annulé par l'arrêt n° 223.953 du 18 juin 2013 et que depuis 2011, "la partie adverse n'a pas été en mesure d'identifier des cas de pharmacovigilance

concernant des gels/crèmes à usage cutané humain avec une concentration en testostérone supérieure à 2,5 %, autres que ceux présentés en soutien de l'arrêté royal annulé". Ils observent qu'outre "le manque flagrant de justification pertinente, la mesure n'atteint d'ailleurs pas son but, puisque les cas de pharmacovigilance rapportés portent : soit sur des gels avec un taux de concentration en testostérone inférieur à 2,5 %, soit sur des concentrations non identifiées" de telle sorte que le "taux de 2,5 % mentionné dans l'acte attaqué n'a [...] aucune pertinence au regard de l'objectif de l'interdiction qui y est contenue".

Ils soulignent également, après avoir rappelé la définition de l'effet indésirable grave, que "la CMH ne fait état d'aucun décès, hospitalisation, invalidité ou incapacité durable chez les enfants concernés" et qu'une "seule malformation congénitale (c'est-à-dire, contractée pendant la grossesse) est constatée chez des jumelles" sans que cela ne prouve que la malformation "a été causée par l'utilisation de testostérone par le père" et alors qu'elle ne concerne pas "les produits interdits par l'acte attaqué, mais un médicament [...] ayant un taux de concentration en testostérone inférieur à 2,5 %". Ils estiment qu'en l'absence "d'effets indésirables graves posés par les préparations magistrales à base de testostérone présentant un taux de concentration supérieur à 2,5 %, les cas de pharmacovigilance soutenant l'acte attaqué ne font nullement état d'un problème majeur de santé publique qui justifierait que de telles préparations soient interdites".

Selon eux, si le rapport de la commission mentionne des "préoccupations au sujet d'effets indésirables graves au niveau cardio-vasculaire, y compris des crises cardiaques", il ne fait mention d'aucun rapport ou étude sur lequel se baserait cette affirmation dont la conclusion se heurte à d'autres rapports récents de l'AFMPS et de l'EMA qui "concluent à l'absence de preuves sérieuses de risques de problèmes cardiaques suite à l'utilisation de médicaments à base de testostérone".

Ils rappellent également que la prescription "hors indication" fait partie de la pratique médicale et s'avère parfois la seule option de traitement disponible pour un patient. Ils en déduisent que "le fait que le rétablissement des taux de testostérone chez les hommes âgés ne soit «pas une utilisation autorisée du médicament dans l'UE» [...] ne fait donc en aucun cas obstacle à la prescription, par un médecin belge, et à la délivrance, par un pharmacien belge, de médicaments hors indications tels que des préparations magistrales à base de testostérone".

Ils concluent, dès lors, au caractère non pertinent du premier motif invoqué par la partie adverse pour les raisons suivantes : "(i) les études sur lesquelles se fondent la CMH et, partant, la partie défenderesse dans le Rapport au Roi, ne permettent en aucun cas de justifier l'interdiction portée par l'acte attaqué, (ii) les rares cas de contamination interpersonnelle de jeunes enfants suite à l'utilisation par leurs pères de gels de testostérone ne constituent pas un «problème majeur de santé publique», (iii) il n'existe pas de preuves sérieuses de risques de problèmes cardiaques suite à l'utilisation de gels de testostérone enregistrés comme médicaments; de nombreuses études font au contraire état des effets majoritairement protecteurs de la testostérone pour le cœur et les vaisseaux, (iv) la prescription de médicaments «hors indication», par les médecins belges, est légale et reconnue par les autorités compétentes belges et européennes".

Concernant l'efficacité thérapeutique, les requérants observent qu'il ressort de nombreuses études que les gels avec une concentration inférieure à 2,5 % ne permettent pas d'atteindre la zone dite "de santé" dépassant la partie inférieure de l'intervalle de référence et que "les gels ou crèmes de testostérone présentant un taux de concentration supérieur à 2,5 % ont de nombreux avantages thérapeutiques, en comparaison avec les gels ou crèmes présentant des taux de concentration moindres".

Concernant le rapport bénéfice/risque, les requérants estiment que les risques plus élevés d'une concentration en testostérone supérieure à 2,5% ne sont pas établis et que c'est à tort que les bénéfices sont négligés alors que ces gels présentent des "avantages considérables". Ils avancent que dès lors qu'elle "se fonde sur une conception erronée des risques posés par les préparations magistrales de testostérone présentant un taux de concentration supérieur à 2,5 %, et des bénéfices qui y sont attachés, l'évaluation du rapport bénéfice/risque réalisée sur cette base doit être remise en question". Ils soulignent que la partie adverse ignore "les recommandations énoncées par l'EMA".

Les requérants considèrent que "les motifs sur lesquels repose la mesure d'interdiction de l'acte attaqué relèvent d'avantage d'une tentative subjective de diabolisation de la testostérone que d'une analyse mesurée et réfléchie des données factuelles et scientifiques" et que "les justifications avancées par la partie adverse sont à la fois incorrectes, interprétées de manière fautive et qualifiées sans discernement".

B. Mémoire en réponse

La partie adverse relève "qu'indépendamment du nombre de cas de gels dont la teneur en testostérone était supérieure à 2,5 %, la pratique démontre, à suffisance, que la prise de testostérone sous forme de gel peut, à terme, impliquer un transfert interpersonnel de la préparation à toute personne en contact avec le patient, dès lors qu'une fois appliquée sur la peau, la substance reste en surface de nombreuses heures et est, par conséquent, susceptible de se diffuser au contact d'autres peaux". Elle se réfère à des cas de transfert chez les jeunes enfants dont les symptômes majeurs consistaient en un dérèglement hormonal plus ou moins important, leur taux de testostérone diminuant et se rétablissant une fois l'arrêt complet de l'application de la préparation sous forme de gel. Elle souligne qu'il a été démontré que 60 % de la dose administrée se retrouvait au niveau du site d'application, même 8 heures après l'application et qu'une quantité relativement élevée de testostérone peut être transférée après contact cutané. Elle note qu'il ressort également du dossier qu'au plus la concentration en testostérone de la préparation est importante, au plus son transfert est susceptible d'engendrer des conséquences graves. Selon elle et dès lors qu'elle "a souhaité éviter le retrait de l'ensemble des gels concentrés en testostérone, il apparaissait davantage proportionné de fixer, en se référant aux diverses études citées, ainsi qu'aux cas de pharmacovigilance identifiés, une limite au-delà de laquelle une préparation ne pourrait plus être prescrite". Elle estime qu'une "concentration en testostérone inférieure ou limitée à 2,5 % ne paraît pas déraisonnable, en considération du fait que, d'une part, l'application d'un gel de 2,5 % laisse déjà subsister 60 % de la dose administrée sur le site d'application et que, d'autre part, le besoin médical en gels d'une concentration supérieure à 2,5 % n'est, en tant que tel, pas reconnu, aucun autre pays de l'Union européenne ne commercialisant de gels dont la concentration serait supérieure à 2,5 %".

Elle ne voit pas en quoi les cas de pharmacovigilance ne pourraient démontrer l'existence d'effets indésirables graves alors qu'ils font bien état d'anomalies hormonales liées au transfert des gels concentrés en testostérone, anomalies qui peuvent donner lieu à l'interdiction de ces préparations sur le marché belge.

Elle souligne également que "dans le cadre des TTrialS, une étude de sous-groupe portant sur 211 des 790 patients avec un risque élevé d'athérosclérose [...] a montré une augmentation significative du volume de la plaque coronarienne

non calcifiée mesuré par angiographie coronarienne digitalisée chez les patients traités par la testostérone, ce qui pourrait faire supposer une aggravation de l'athérosclérose et un risque accru de cardiopathie ischémique". Elle admet, toutefois, qu'elle n'a pas fondé "sa décision sur ces éléments en particulier, mais bien sur les cas de transferts interpersonnels par voie cutanée et leurs conséquences".

Elle précise que "le traitement de l'hypogonadisme masculin lié à un déficit en testostérone constitue la seule indication reprise dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments sous forme de gels de 1 % à 2 % de testostérone" et que "l'utilisation de gels plus concentrés en testostérone, délivrés sous forme de préparations magistrales et utilisés à d'autres fins, notamment pour lutter contre le vieillissement, constitue une utilisation hors indication". Elle explique que s'il "est vrai que le Centre fédéral d'expertise des soins de santé belge admet l'utilisation de médicaments et préparations hors indication , [...] on ne saurait [...] admettre, que les requérants, qui prescrivent des préparations magistrales sous forme de gels hautement concentrés en testostérone hors indication, se plaignent de l'interdiction de prescription d'une préparation dont la concentration serait supérieure à 2,5 %, dès lors que les situations pour lesquelles les requérants prescrivent ce type de préparations ne donnent en principe pas lieu à de telles prescriptions" et qu'on "ne saurait reprocher à la partie adverse de respecter les indications des gels concentrés en testostérone et de ne pas prendre en considération les situations décrites par les requérants qui ne donnent en principe pas lieu à la prescription des préparations interdites".

Concernant la différence de traitement avec les médicaments enregistrés, la partie adverse souligne que "les deux situations identifiées ne sont en aucun cas comparables, puisque d'une part, les médicaments concentrés en testostérone, contrairement aux préparations magistrales, ont fait l'objet d'un enregistrement et, en conséquence, d'un contrôle préalable à la mise sur le marché (et ce sera toujours le cas dans le futur, tout nouveau médicament devant faire l'objet d'une autorisation et, par la suite, d'une évaluation) et d'autre part, seuls trois types de médicaments concentrés en testostérone sont commercialisés en Belgique, leur concentration étant inférieure à 2,5 %".

Elle observe que les requérants se bornent à assurer que ces gels présenteraient des vertus thérapeutiques certaines, sans en identifier aucune et qu'aucune revue internationale avec comité de lecture n'atteste l'efficacité de telles préparations. Elle constate que les risques de transfert interpersonnel ont bien été

établis, sachant qu'au plus la préparation sera concentrée en testostérone, au plus les transferts et leurs conséquences seront importants et que si l'arrêté attaqué consistait réellement en une "tentative subjective de diabolisation de la testostérone", elle aurait également interdit tout type de médicaments ou préparations à base de testostérone, et non uniquement les préparations sous forme de gel concentrées à plus de 2,5 %.

Se référant à l'arrêt n° 223.953 du 18 juin 2013, la partie adverse souligne que "l'avis que la Commission pour les médicaments à usage humain a eu l'occasion d'émettre le 16 septembre 2016 est bien plus circonstancié que celui dont il était question il y a 6 ans, dès lors qu'il reprend plusieurs cas belges identifiés de virilisation, ainsi que plusieurs autres cas extraits de la banque de données européenne Eudravigilance et issus de la littérature médicale" et que la "Commission se réfère également à plusieurs rapports d'études portant sur les risques de virilisation liés à l'application de gels de testostérone, afin d'évaluer concrètement les risques que présente ce type de préparations, ainsi que les mesures susceptibles d'être adoptées, dans un souci de santé publique" de telle sorte qu'il "faut convenir qu'il n'est plus question en l'espèce d'un avis «succinct»".

C. Mémoire en réplique

Concernant la nocivité des préparations interdites, les requérants observent qu'il ressort d'une simple analyse que :

- parmi les quinze études ou rapports de cas listés par la commission, seuls deux d'entre eux indiquent l'existence d'un transfert interpersonnel de testostérone concernant des gels ayant une concentration en testostérone supérieure à 2,5 %, interdits par l'acte attaqué;
- le reste des cas concerne soit des gels présentant des taux de concentration en testostérone inférieure à 2,5 %, soit des situations où la commission ne fournit aucune information concernant le taux de concentration en testostérone dont il s'agit.

Ils estiment qu'il "est trop simple de se contenter de lister «plusieurs cas belges identifiés de virilisation, ainsi que plusieurs autres cas extraits de la banque de données européenne Eudravigilance et issus de la littérature médicale» sans distinguer les produits interdits par l'acte attaqué, des produits qui restent autorisés, alors que, comme le rappelle pourtant la partie adverse elle-même, l'acte attaqué «n'exclut pas la prescription de tous les gels concentrés en testostérone, mais uniquement de ceux dont la concentration serait supérieure à 2,5 %»".

Ils considèrent que le "taux de 2,5 % mentionné dans l'acte attaqué n'a [...] pas de pertinence au regard de l'objectif de l'interdiction qui y est contenue", car si "la partie adverse croyait sincèrement pouvoir identifier un risque réel dans les études de cas dont elle se prévaut, justifiant des mesures aussi sévères qu'une interdiction [...] la logique aurait alors voulu qu'elle interdise tout gel contenant de la testostérone, quelle qu'en soit la concentration". Ils constatent que si la partie adverse se réfère à la pratique, ses allégations ne reposent sur aucune démonstration d'une pratique quelconque.

Analysant les réponses au questionnaire de type "NUI", ils observent "qu'aucun État-membre de l'UE n'a enregistré des cas de virilisation concernant des enfants ou femmes suite à l'administration de gel de testostérone chez l'adulte (au-dessus ou en-dessous du taux de 2,5 % de concentration en testostérone)" et que "rien n'indique que le questionnaire ait pu permettre de collecter quelque donnée pertinente que ce soit à propos des gels préparés sous forme de préparation magistrale".

S'agissant de l'étude de Rolf et al. de 2002 qui conclurait à la subsistance de 60 % de gel de testostérone sur la peau environ 8 heures après application, ils notent "que cette étude, et les conclusions qu'elle contient, sont présentées par la partie adverse de manière inexacte, en dehors de leur contexte", car

- lors de l'étude, c'est un taux de 14 % de testostérone qui subsiste lorsque la peau a été correctement nettoyée après application, lavage requis dont le patient est averti par son médecin de sorte à éviter tout transfert interpersonnel ;
- "l'étude conclut au risque «très peu probable» de contamination d'un deuxième sujet, en particulier de sexe féminin ou pré-pubère, susceptible de causer des effets secondaires, quand bien même des quantités considérables de testostérone subsisteraient sur la peau pendant plusieurs heures".

Ils expliquent que "[p]uisqu'ils ne permettent pas de démontrer l'existence d'effets indésirables graves pour les préparations magistrales à base de testostérone présentant un taux de concentration supérieur à 2,5 %, les cas de pharmacovigilance cités dans l'avis sur lequel est fondé l'acte attaqué [...] n'ont aucune pertinence pour la thèse de la partie adverse et, au contraire, desservent son argumentation puisqu'ils prouvent, soit qu'aucune mesure n'aurait dû être adoptée, soit que les mesures adoptées auraient dû être fondamentalement différentes de ce qu'elles sont".

Concernant les risques cardio-vasculaires, les requérants constatent que l'analyse Budoff et al. de 2017 choisie par la partie adverse "concerne l'analyse d'un gel de testostérone de 1 % (Androgel), qui n'est donc pas visé par l'interdiction formulée par l'acte attaqué puisqu'il s'agit d'un produit enregistré, fabriqué industriellement, dont la concentration est largement inférieure au seuil fixé". Ils expliquent que la grande majorité des études concernant l'effet de la testostérone sur l'état cardiovasculaire démontrent que ces traitements n'ont pas d'effets sur les états cardiovasculaires et l'athérosclérose et que ce sont les taux bas en testostérone, et non les taux élevés, qui sont liés à un risque augmenté d'athérosclérose, de maladie cardiaque, de mortalité par maladie cardiaque, et de mortalité en générale.

Ils concluent leur analyse de la nocivité de la manière suivante :

- " - Les études scientifiques et cas de pharmacovigilance sur lesquelles se fondent la CMH et, partant, la partie adverse, ne permettent en aucun cas de démontrer un «problème majeur de santé publique» pour les jeunes enfants, ni des risques cardiaques pour le patient et encore moins une nocivité plus spécifique de gels à base de testostérone lorsqu'il s'agit de préparations magistrales et/ou lorsque le seuil de 2,5 % de concentration (fixé de manière totalement arbitraire) est dépassé.
- Au sein de l'Union Européenne, aucun État-membre n'a connaissance de cas de virilisation concernant des enfants ou femmes suite à l'administration de gel de testostérone chez l'adulte.
- La prescription de médicaments «hors indication», par les médecins belges, est légale et reconnue par les autorités compétentes belges et européennes. La préparation magistrale est d'ailleurs, comme définie précédemment, établie «sur mesure» puisqu'elle préparée en pharmacie selon une prescription destinée à un patient déterminé".

Concernant l'efficacité thérapeutique, les requérants renvoient aux études qu'ils ont déposés à l'appui de leur requête ainsi qu'à un "nouveau relevé d'études scientifiques détaillant l'effet protecteur des taux élevés de testostérone, en ce compris les conclusions de ces études, et leurs traductions libres" qu'ils joignent à leur mémoire en réplique.

Concernant le rapport bénéfice/risque, les requérants n'ajoutent rien à leur requête en annulation.

Ils concluent que "contrairement à ce qu'affirme la partie adverse [...], l'avis de la CMH du 16 septembre 2016 est donc loin d'être «bien plus circonstancié que celui dont il était question il y a 6 ans»" et que "l'interdiction de délivrer les préparations magistrales présentant une concentration en testostérone supérieure à

2,5 %, imposée par l'acte attaqué, ne peut reposer sur de tels fondements, sans violer les règles et principes généraux visés à l'appui du moyen".

D. Dernier mémoire des requérants

Se référant à l'arrêt n° 223.953 du 18 juin 2013, les requérants exposent, en ce qui concerne les deux premiers moyens, que le contrôle de la légalité de l'acte attaqué nécessite un contrôle réel de l'exactitude, de la pertinence et de l'admissibilité des motifs de l'acte, sous peine de vider ces principes de tout sens. Ils soulignent que l'avis de la section de législation du Conseil d'État n° 60.708/3 du 19 janvier 2017 mentionne que "le Conseil d'État ne dispose toutefois pas des éléments de faits nécessaires pour pouvoir déterminer de manière concluante si l'avis précité et la motivation supplémentaire de la déléguée sont suffisants au regard des dispositions précitées". Ils estiment que ceci indique "que l'avis de la CMH et la motivation supplémentaire procurée par la partie adverse ne peuvent être acceptés au pied de la lettre, sans aucun contrôle quant à leur exactitude et leur pertinence".

Ils avancent avoir démontré "de façon très circonstanciée que les éléments repris dans l'avis de la CMH et dans la motivation supplémentaire de la partie adverse, sont «manifestement» inexacts et/ou manquent de pertinence pour justifier l'acte attaqué, comme cela était le cas pour la motivation du précédent arrêté, lequel a été annulé par l'arrêt n° 223.953". Ils produisent deux tableaux établissant, selon eux, les erreurs manifestes dont sont entachés les éléments de l'avis de la commission et la motivation supplémentaire retenue par la partie adverse.

Ils en déduisent que même si le Conseil d'État "estimait devoir se limiter à un contrôle marginal, lié à l'erreur manifeste d'appréciation en l'espèce, les écarts pris par la partie adverse vis-à-vis des exigences requises par chacun des motifs permettant de fonder une mesure d'interdiction sur la base de l'article 7, § 1^{er} précité sont tellement flagrants en l'espèce que les conditions requises pour conclure à l'illégalité des motifs matériels de l'acte attaqué sont indiscutablement réunies".

V.2. Deuxième moyen : thèses des parties

A. Requête en annulation

Les requérants prennent un deuxième moyen de la violation du principe général de bonne administration, de l'obligation de motivation matérielle, et

spécialement de l'inexactitude des faits, affirmations et conclusions sur lesquels repose l'acte attaqué, des principes généraux de bonne administration du raisonnable et de proportionnalité ainsi que de minutie et de l'erreur manifeste d'appréciation.

Ils reprochent à la partie adverse de consacrer un principe d'interdiction de délivrance de préparations magistrales à usage humain cutané avec une concentration en testostérone supérieure à 2,5 % alors que ce principe d'interdiction et le seuil d'interdiction n'ont pas été fixés à l'aide d'éléments objectifs vérifiables et reposent sur des justifications et interprétations erronées.

Ils expliquent que l'efficacité et la sécurité des gels et crèmes interdits ressortent des éléments suivants :

- leur mode d'administration est préférable à celui des patches ou des seringues, car il permet un traitement efficace, plus précis et non irritant;
- leur posologie vise l'application du gel/crème sur des zones précises et limitées du corps qui (i) permettent d'éviter le risque de contamination interpersonnelle dès lors qu'elles sont petites et généralement dissimulées, (ii) ont une capacité d'absorption supérieure et (iii) nécessitent des quantités moindres de produit, ce qui permet non seulement d'accroître l'efficacité du traitement, mais aussi de limiter la répétition des applications, et d'augmenter la sécurité en réduisant le risque de contamination;
- il est établi scientifiquement que les gels/crèmes qui demeurent autorisés permettent uniquement d'atteindre des taux de testostérone se situant dans l'intervalle dit «de référence», mais non de remédier aux affections dont souffrent les patients atteints d'hypogonadisme de telle sorte que seules "les préparations magistrales à usage cutané à concentration plus forte (soit supérieure à 2,5 %) permettent d'atteindre les niveaux de testostérone optimaux permettant de faire obstacle aux risques auxquels sont soumis les patients atteints d'hypogonadisme, et les insuffisances dont ils souffrent".

Ils observent également que "l'absence de gels/crèmes de testostérone autorisés (c'est-à-dire, ayant fait l'objet d'une AMM délivrée par une autorité de santé nationale ou l'agence européenne des médicaments, «EMA») pour des concentrations supérieures à 2,5 % ne permet pas d'établir que de tels produits sont interdits par les législateurs nationaux et par les autorités européennes" et "qu'au sein de l'Union Européenne, des préparations magistrales présentant des taux supérieurs à 2,5 % sont régulièrement (et légalement) prescrites dans de nombreux autres pays européens" tandis qu'en "dehors de l'Union Européenne, des médicaments enregistrés présentant des taux de concentration en testostérone supérieurs à 2,5 % sont légalement vendus".

Ils expliquent ensuite que l'utilisation d'une valeur seuil chiffrée à 2,5 % de taux de concentration en testostérone n'est nullement justifiée, qu'elle n'est recommandée par aucune étude scientifique et qu'elle ne trouve sa source dans aucune législation belge ou européenne et paraît avoir été choisie de manière totalement arbitraire.

Ils exposent qu'ils n'ont pu avoir quasi aucun accès aux réponses obtenues des autres États membres au questionnaire de type "NUI", mais notent "qu'aucune des trois questions posées par l'AFMPS ne portait sur le besoin médical des gels de testostérone moyennant un certain niveau de concentration". Ils considèrent que ce document ne permet pas de conclure "à l'absence de commercialisation de gels de testostérone avec une concentration supérieure à 2,5 %, cette commercialisation pouvant également se faire sous forme de préparations magistrales ou officinales" et que "les cas de pharmacovigilance rapportés par la CMH dans son avis du 16 septembre 2016 ne permettent pas davantage de justifier la valeur de «2,5 %» puisque les gels dont il est question dans ces rapports ont soit un taux de concentration de testostérone de 1 % [...], soit un taux de 10 % [...], soit un taux indéterminé" de telle sorte que le "choix d'une limite fixée à 2,5 % de taux de testostérone est donc purement arbitraire, puisqu'il ne repose sur aucun critère scientifique objectif".

Ils remarquent également que l'agence fédérale américaine ne recommande pas "de manière générale l'usage de gels génériques ayant un taux de concentration en testostérone égal à 1,62 %", mais qu'elle se base "sur une étude précise, réalisée sur un médicament de référence présentant un taux de concentration en testostérone égal à 1,62 % et rappelle que toute version générique de ce médicament de référence doit comporter la même composition qualitative et quantitative en substances actives (c'est-à-dire, ni moins de 1,62 % en testostérone, ni plus)". Ils estiment "incohérent et absurde de vouloir extrapoler, à partir d'une recommandation de la FDA spécifique à un médicament particulier, prônant l'identité qualitative et quantitative entre le générique de ce médicament et ce médicament, une interdiction générale, en Belgique, de délivrance de préparations magistrales à usage cutané humain ayant une concentration en testostérone supérieure à 2,5 %".

Ils en concluent que les trois motifs retenus par la partie adverse reposent "tous sur une lecture incorrecte des faits, manquent de pertinence, sont inexacts et ne peuvent dès lors être admis" et soutiennent que même si le Conseil d'État "devait considérer que, de manière éparse, l'un ou l'autre des motifs de fait retenus par la

partie adverse pour conduire à la lourde interdiction portée par l'arrêté attaqué ne sont pas individuellement dépourvus de toute pertinence, ce qui est tout sauf évident, encore faut-il conclure que leur caractère isolé et peu probant ne suffit pas au regard du principe de proportionnalité à justifier une mesure d'interdiction aussi large et lourde que celle mise en œuvre par le biais de l'arrêté attaqué".

B. Mémoire en réponse

La partie adverse rappelle "que l'arrêté attaqué n'exclut pas la prescription de tous les gels concentrés en testostérone, mais uniquement de ceux dont la concentration serait supérieure à 2,5 %, de sorte qu'il n'y a pas lieu, ici, de se référer aux patches ou injections afin de démontrer l'efficacité des préparations en question, lesquelles restent dans une certaine mesure, légalement prescriptibles". Elle ne "voit, par ailleurs, pas en quoi l'application de gels concentrés à plus de 2,5 % de testostérone serait plus sécurisée que d'autres types de gels, dès lors que les gels dont la concentration en testostérone est inférieure à 2,5 % s'appliquent également sur des zones précises et limitées du corps". Elle remarque "que la localisation de la zone d'application des gels n'est pas en lien avec leur concentration en testostérone, de sorte que l'on ne voit pas en quoi les risques de transmission interpersonnelle seraient moins importants, en ce qui concerne les gels désormais interdits par l'acte attaqué" et que "si le transfert interpersonnel peut intervenir par contact cutané direct, il peut également se faire par l'intermédiaire des vêtements ou du linge de maison (serviettes de bain, essuie-mains, draps,...)".

Elle souligne également, concernant deux médicaments particuliers, que "les produits identifiés ne constituent pas les produits interdits par l'acte attaqué mais bien des médicaments enregistrés, comme les requérantes l'ont, elles-mêmes, précisé (requête, p.12), de sorte que l'on ne saurait évidemment comparer l'efficacité et les effets de produits radicalement différents et d'autre part, que des études ont démontré que seule une très faible partie de testostérone pénétrait dans la peau; 60 % de la dose administrée se retrouvant au niveau du site d'application, 8 heures après l'application d'un gel dont la concentration est supérieure à 2,5 %". Elle constate que "les conséquences de la transmission d'un gel dont la concentration serait supérieure à 2,5 % seront évidemment plus importantes, notamment chez un jeune public, que dans l'hypothèse d'un transfert de gel dont la concentration serait inférieure à 2,5 %".

Selon elle, le fait que la Belgique serait le seul pays à interdire la délivrance de ces préparations "n'énervé pas les constats posés par la Commission

pour les médicaments à usage humain, en terme de transmission interpersonnelle et de dérèglements hormonaux et, partant, la nécessité de règlementer la pratique". De même, elle remarque que la commission s'est fondée sur une étude dont il ressort que suite à l'application d'un gel de 2,5 % de testostérone, 60 % de la dose administrée se retrouvait au niveau du site d'application, même 8 heures après l'application tandis qu'une quantité relativement élevée de testostérone peut être transférée après contact cutané. Elle souligne enfin qu'il "ressort également du dossier administratif qu'un questionnaire de type «NUI» a été remis par les différents États membres de l'Union Européenne concernant le taux de gel de testostérone [...] et qu'une recommandation «FDA» intitulée Draft Guidance on Testosterone datant de novembre 2013 évoque bien un taux «1,62 % (dose : 81 mg testosterone, i.e. contents of two 2,5 gin packets, each containing 40,5 mg testosterone in 2,5 gm gel)»".

C. Mémoire en réplique

Les requérants rappellent que les gels dont la concentration en testostérone est inférieure à 2,5 % s'appliquent sur les bras, le ventre et les épaules qui ne sont pas des zones d'application "précises et limitées" et qu'à l'inverse, les préparations magistrales interdites par l'acte attaqué s'apposent au-dessus de la clavicule, sur le front, et les parties latérales du cou. Ils expliquent que la localisation de ces zones importe, car toutes "les substances dérivées du cholestérol (telles que la testostérone, le cortisol, et les oestrogènes) sont mieux absorbées au niveau du visage et du cou car ces zones d'application présentent un plus grand nombre de vaisseaux sanguins" de telle sorte qu'il y a "donc un risque de transfert interpersonnel inférieur à celui que les patients rencontrent lorsqu'ils appliquent des gels de testostérone moins concentrés". Ils indiquent que la possible transmission des substances par l'intermédiaire des vêtements ou du linge n'explique pas davantage que la partie adverse ait établi un seuil à 2,5 %.

Ils rappellent que l'étude de Rolf et al. de 2002 mentionnée par la partie adverse "conclut au risque très peu probable de contamination interpersonnelle et qu'elle ne concerne pas «un gel dont la concentration est supérieure à 2,5 %», mais un gel à concentration égale à 2,5 %". Ils en déduisent que la partie adverse a adopté l'arrêté attaqué sur la base de motifs inexacts et erronés.

Rappelant que si aucun médicament enregistré présentant une concentration en testostérone supérieure à 2,5 % n'est commercialisé sur le marché de l'Union, cette absence ne signifie pas que de tels produits sont interdits par les

législateurs nationaux ou par les autorités européennes et soulignant que des préparations magistrales sous forme de gel présentant des taux supérieurs à 2,5 % sont régulièrement prescrites dans de nombreux autres pays européens et que des médicaments enregistrés présentant des taux de concentration en testostérone supérieurs à 2,5 % sont légalement vendus en-dehors de l'Union européenne, ils constatent que la Belgique est actuellement le seul pays européen à interdire la délivrance de préparations magistrales à usage cutané humain avec une concentration en testostérone supérieure à 2,5 % alors que ce seuil n'est aucunement justifié, qu'il n'est recommandé par aucune étude scientifique et qu'il ne trouve sa source dans aucune règle européenne et paraît avoir été choisi de manière totalement aléatoire.

D. Dernier mémoire des requérants

Il est renvoyé à l'exposé effectué à l'occasion du premier moyen, les requérants examinant, dans leur dernier mémoire, les deux premiers moyens simultanément.

V.3. Quatrième moyen : thèses des parties

A. Requête en annulation

Les requérants prennent un quatrième moyen de la violation de l'article 23, alinéa 3, 2° de la Constitution, du principe général de droit de l'obligation de motivation matérielle ou de l'obligation de faire reposer tout acte administratif sur des motifs exacts, pertinents et admissibles et de l'erreur manifeste d'appréciation, du principe général de droit de la liberté diagnostique et thérapeutique et de la mauvaise interprétation ou à tout le moins de la mauvaise application de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, notamment en son article 7, § 1^{er}, alinéa 1^{er}, a), b) et c).

Ils reprochent à l'arrêté attaqué d'interdire la délivrance de préparations magistrales à usage cutané humain présentant une concentration en testostérone supérieure à 2,5 %, ce qui engendre un recul significatif du droit à la protection de la santé des patients concernés.

Après avoir rappelé l'article 23 de la Constitution et l'effet de "*standstill*" attaché à cet article ainsi que l'arrêt n° 223.953 du 18 juin 2013, les requérants exposent que "l'administration de testostérone sous forme de gel présente une plus grande efficacité en comparaison avec les autres modes d'administration existant sur

le marché" et que "les produits présentant une concentration en testostérone inférieure à 2,5 % luttent moins efficacement contre les maladies et présentent un degré de danger supérieur pour l'entourage des patients qui y sont exposés". Ils soulignent que "[l]es produits à base de testostérone qui peuvent être légalement prescrits par les médecins belges, les gels, baumes et crèmes ayant un taux de concentration en testostérone supérieur à 2,5 % présentent une plus-value considérable pour la santé des patients (masculins), notamment en termes de qualité (absorption plus facile du produit et gestion du traitement plus aisée), d'efficacité (atteinte des niveaux optimaux de testostérone et traitement efficient des maladies) et de sécurité (posologie impliquant moins de risque pour l'entourage) par rapport aux autres types de produits existant sur le marché" et jugent donc incontestable "au regard de la fréquence des pathologies ainsi traitées, de leurs lourdes conséquences sur la santé des personnes concernées et de l'apport majeur de ces produits pour permettre de traiter ces pathologies que l'interdiction de la délivrance de ces produits sous forme de préparations magistrales, telle qu'elle découle de l'arrêté attaqué, constitue un recul significatif dans la protection du droit à la santé". Ils avancent que ce recul significatif ne peut reposer sur d'impérieux motifs d'intérêt général qui permettraient, le cas échéant, de le justifier au regard du droit fondamental à la protection de la santé.

Les requérants constatent enfin que "les préparations pharmaceutiques dont la délivrance est désormais interdite, en application de l'arrêté attaqué, sont celles qui sont en lien direct avec l'implication du médecin thérapeute en l'espèce (préparations magistrales)" et que ce "recul dans le droit à la protection de la santé au regard de l'examen d'une stratégie globale de soin, en ce qu'il engendre une limitation sensible des moyens thérapeutiques disponibles, constitue aussi un recul significatif en termes de liberté thérapeutique".

B. Mémoire en réponse

La partie adverse rappelle que c'est dans un objectif de protection de la santé, tel que prescrit par l'article 23 de la Constitution, que le Roi peut être amené à interdire la vente et la délivrance d'un médicament, dès lors que celui-ci présente, ou risque de présenter, un des défauts décrits par l'article 7, § 1^{er}, alinéa 1^{er}, de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments. Elle souligne que s'il fallait considérer - *quod non* - que l'arrêté puisse être analysé comme opérant un recul dans le degré de protection antérieurement offert, ce recul est loin d'être sensible. Selon elle, le "fait que cette interdiction puisse déplaire ou incommoder certaines personnes qui utilisaient précédemment le médicament en question, ne peut pas s'analyser comme réduisant

sensiblement le degré de protection qu'offraient les dispositions préexistantes, dès lors que ces préparations ont été considérées, comme le prévoit l'article 7, § 1^{er}, alinéa 1^{er}, précité, comme, selon les cas, nocives ou sans effet thérapeutique, comme présentant un rapport bénéfice/risque défavorable ou comme n'ayant pas la composition qualitative ou quantitative déclarée, ou encore lorsque les contrôles sur le médicament lui-même et/ou sur les substances et les produits intermédiaires de la fabrication n'ont pas été effectués ou lorsqu'une autre exigence ou obligation relative à l'octroi de l'autorisation de fabrication n'a pas été respectée".

Elle soutient également qu'à supposer, par impossible, que le recul soit sensible, l'obligation de *standstill* n'est pas absolue, car il existe des motifs liés à l'intérêt général. Elle se réfère tant à l'avis de la commission des médicaments à usage humain, qu'aux explications du délégué du gouvernement reprises dans l'avis de la section de législation du Conseil d'État. Elle rappelle que "l'avis de la commission des médicaments à usage humain se fonde sur cinq cas pédiatriques de virilisation associée à l'utilisation de gel de testostérone rapportés en Belgique ainsi que sur divers cas de pharmacovigilance extraits de la banque de données européenne Eudravigilance ainsi que de la littérature".

Elle expose que "la liberté thérapeutique accordée aux médecins ne leur permet pas de prescrire des préparations ou médicaments dont la délivrance a été interdite par les autorités, la liberté thérapeutique devant nécessairement s'accorder avec les impératifs de santé publique" et qu'à "supposer même que l'acte attaqué porte atteinte à la liberté thérapeutique des médecins, cette atteinte se trouverait justifiée par les considérations d'intérêt général qui fondent l'acte attaqué". Elle estime également que "l'atteinte alléguée à la liberté thérapeutique des requérants trouverait sa source dans l'article 7 de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, en ce qu'il donne la possibilité au Roi d'interdire la délivrance de certains médicaments, et donc de restreindre le choix des traitements qu'un médecin est susceptible de proposer à son patient, et non dans l'acte attaqué en lui-même, qui ne constitue qu'une mesure d'exécution particulière de cette disposition".

Elle fait, en outre, valoir que l'arrêté attaqué constitue une application directe du principe de précaution qui oblige les autorités compétentes à prendre des mesures face à un risque potentiel évalué selon l'état de la technique et de la science et se réfère à deux arrêts de la Cour de Justice de l'Union européenne. Elle souligne que "c'est précisément en raison du fait que le rapport bénéfice/risque lié à l'utilisation des préparations à usage cutané humain avec une concentration en testostérone supérieure

à 2,5 % a été considéré comme défavorable, et que de sérieux indices de lien entre des cas d'intoxications d'enfants et leur exposition à la testostérone par contamination de l'environnement ont été constatés, que l'acte attaqué a été pris". Elle ajoute que "quand bien même il s'avérerait, ultérieurement, que les risques liés à l'utilisation de ce type de préparations n'étaient pas établis, il ne peut sérieusement être considéré que la partie adverse aurait violé le principe de proportionnalité en faisant, dans l'attente de certitudes scientifiques à ce sujet, usage du principe de précaution, puisque c'est précisément après avoir mis en balance, d'une part, les conséquences de cette interdiction et, d'autre part, les risques liés à l'usage de ce type de médicaments, que l'acte attaqué a été pris". Elle en déduit qu'elle n'a pas commis une erreur manifeste d'appréciation en suivant les positions d'une commission qui, en vertu de ses connaissances et de sa composition, dispose d'une expertise spécifique en ce domaine.

Elle se réfère enfin à l'arrêt n° 223.953 du 18 juin 2013.

C. Mémoire en réplique

Les requérants rappellent que l'effet de "*standstill*" fait obstacle à ce que l'autorité compétente puisse réduire sensiblement le degré de protection de la santé en l'absence de motifs liés à l'intérêt général et que "le fondement même des libertés fondamentales, notamment garanties par le Titre II de la Constitution, revient à garantir à permettre aux particuliers de se protéger d'ingérences étatiques inacceptables au regard des principes essentiels de l'ordre social et démocratique".

Ils rappellent que les préparations magistrales interdites ne présentent pas de caractère nocif, ont effectivement un effet thérapeutique, et ne présentent pas de rapport bénéfice/risque défavorable et qu'il ne fait pas de doute que l'interdiction de la délivrance de ces produits sous forme de préparations magistrales constitue un recul significatif dans la protection du droit à la santé puisque :

- les patients atteints d'hypogonadisme requièrent un traitement thérapeutique engendrant fréquemment l'usage de produits à base de testostérone, et en particulier des gels préparés sur mesure pour eux, désormais interdits par l'acte attaqué alors pourtant qu'ils sont plus efficaces que les autres produits qui resteraient commercialisés sur le marché belge ;
- les gels, baumes et crèmes à base de testostérone ayant une concentration en testostérone inférieure à 2,5 % luttent moins efficacement contre les maladies et présentent un degré de danger supérieur pour l'entourage des patients qui y sont exposés;

- les affections dont souffrent les patients hypogonades requièrent un traitement à l'aide de produits interdits par l'acte attaqué qui seuls permettent de restaurer un taux supérieur de testostérone chez les patients souffrant d'hypogonadisme.

Ils considèrent que la partie adverse a commis une erreur manifeste d'appréciation en se basant uniquement sur l'avis de la commission des médicaments à usage humain du 16 septembre 2016 puisque :

- parmi les cinq cas pédiatriques de virilisation associée à l'utilisation de gel de testostérone rapportés en Belgique, (i) les taux de testostérone sont restés élevés même après disparition du risque d'exposition dans une étude sur deux et (ii) ces deux études de cas avaient déjà été présentées à l'appui de l'arrêté royal du 26 octobre 2011 annulé par l'arrêt n° 223.953 du 18 juin 2013;
- les cas extraits de la banque de données européenne Eudravigilance et les "case reports" décrits dans la littérature concernent exclusivement (i) des produits qui sont toujours permis en vertu du régime actuel et (ii) des produits dont la concentration en testostérone n'est pas mentionnée dans les rapports de cas, ni dans l'avis de la CMH;
- la "«littérature», de même que la «pratique» à laquelle la partie adverse fait référence ne fournissent pas la moindre explication tangible de la détermination du seuil de 2,5 % qu'elle a imposé".

Ils estiment qu'en "opérant un recul dans le droit à la protection de la santé, l'acte attaqué opère aussi un recul significatif en termes de liberté thérapeutique puisqu'il limite sensiblement les moyens thérapeutiques disponibles" et que l'atteinte "à la liberté thérapeutique du médecin et, partant, à l'intérêt du patient auquel veille le médecin, ne peut être simplement justifiée au regard de la possibilité d'interdire certaines substances, offerte au Roi par l'article 7 précité de la loi du 25 mars 1964, dès lors que la partie adverse a fait une mauvaise interprétation ou à tout le moins une mauvaise application de cette disposition".

En ce qui concerne enfin le principe de précaution, les requérants soulignent que tenant "compte de l'importance des enjeux (la protection de la santé, ni plus ni moins), l'on doit être d'une extrême rigueur quant à l'appréciation de la gravité du «risque» qui conduit l'autorité, pour des motifs de «précaution» à prendre une mesure engendrant un recul thérapeutique pour une catégorie ou, comme en l'espèce, des catégories de patients". Ils expliquent que, non seulement, l'entrée en vigueur de l'arrêté attaqué "engendre un recul sérieux pour la protection de la santé mais, en outre et surtout, l'évitement compensatoire d'un risque sérieux pour la protection de la santé

n'est nullement établi, au regard de l'erreur d'appréciation quant à la prétendue nocivité et non efficacité thérapeutique des produits en cause".

D. Dernier mémoire des requérants

Les requérants rappellent que l'effet de "*standstill*" attaché à l'article 23 de la Constitution fait obstacle à ce que l'autorité compétente puisse réduire sensiblement le degré de protection des droits visés, tels que le droit à la protection de la santé, par la législation applicable en l'absence de motifs liés à l'intérêt général. Ils estiment avoir démontré de façon circonstanciée dans les deux premiers moyens qu'il n'est pas question de motifs liés à l'intérêt général, puisque les préparations magistrales interdites ne présentent pas de caractère nocif, ont effectivement un effet thérapeutique, et ne présentent pas de rapport bénéfice/risque défavorable.

V.4. Appréciation du Conseil d'État

L'article 23 de la Constitution est rédigé en ces termes :

- " Chacun a le droit de mener une vie conforme à la dignité humaine.
À cette fin, la loi, le décret ou la règle visée à l'article 134 garantissent, en tenant compte des obligations correspondantes, les droits économiques, sociaux et culturels, et déterminent les conditions de leur exercice.
Ces droits comprennent notamment :
[...]
2° le droit à la sécurité sociale, à la protection de la santé et à l'aide sociale, médicale et juridique;
[...]"

Cette disposition ne fonde pas directement le droit à la protection de la santé.

Les termes "à cette fin" qui figurent au début de l'alinéa 2 indiquent en effet que l'intervention du législateur est requise pour lui donner une consistance.

À cette disposition s'attache l'"effet de *standstill*" qui fait obstacle à une régression du degré de protection des droits visés.

Toutefois, seules les régressions significatives sont proscrites.

L'acte attaqué trouve un fondement juridique dans l'article 7, § 1^{er}, de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments.

Selon cette disposition :

- " En ce qui concerne les médicaments à usage humain, le Roi peut interdire la délivrance de médicaments et retirer le médicament du marché lorsqu'il considère, que :
- a) le médicament est nocif; ou
 - b) l'effet thérapeutique du médicament fait défaut; ou
 - c) le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable; ou [...]
- Si l'interdiction concerne une substance particulière, l'interdiction peut s'étendre à tous les médicaments comportant cette substance particulière et/ou ses dérivés".

Sur ce fondement législatif, l'arrêté royal attaqué interdit, par son article 1^{er}, "la délivrance de préparations magistrales à usage cutané humain avec une concentration en testostérone supérieure à 2,5 %", cette interdiction ne s'appliquant pas, selon l'article 2, "aux dispositifs transdermiques".

Les requérants soutiennent avec insistance, dans leur requête et leurs mémoires, que cet arrêté royal est la cause d'une régression importante du droit à la santé garanti par la Constitution. Ils restent toutefois en défaut de l'établir.

L'acte attaqué n'empêche nullement les requérants de continuer à prescrire et à utiliser des médicaments à usage cutané pourvu qu'ils ne présentent pas une concentration en testostérone qui dépasse 2,5 %, ou encore des médicaments de concentration supérieure, sous la seule réserve qu'ils ne soient pas à usage cutané.

Au demeurant, la protection visée à l'article 23 de la Constitution ne concerne pas que les requérants. Elle vaut également pour toute personne susceptible d'être exposée aux préparations litigieuses. À l'égard de cette dernière catégorie de personnes, les requérants n'exposent pas en quoi l'arrêté attaqué constituerait une régression significative dans la protection des droits visés à cette disposition.

Par ailleurs, sur le fondement de l'article 7, § 1^{er}, de la loi précitée du 25 mars 1964 précitée, le Roi doit veiller à empêcher, par une réglementation appropriée, que l'utilisation par certaines personnes d'un médicament de nature à améliorer leur santé puisse être la cause directe ou indirecte d'une atteinte à la santé d'autres personnes.

La liberté thérapeutique dont se prévalent les requérants en référence à l'article 38, alinéa 1^{er}, de la loi coordonnée du 10 mai 2015 relative à l'exercice des professions des soins de santé, ainsi qu'à l'article 73 de la loi relative à l'assurance

obligatoire soins de santé et indemnités coordonnée le 14 juillet 1994 ne peut faire obstacle à une telle réglementation.

Il appartient à l'autorité compétente d'apprécier quelles sont les mesures que réclame la délivrance des médicaments. Ces mesures peuvent inclure l'interdiction d'un médicament précédemment autorisé. Pour être régulières, ces mesures doivent reposer sur un ou plusieurs motifs matériellement exacts, régulièrement qualifiés et appréciés, le Conseil d'État étant juge de leur légalité et non de leur opportunité.

En l'espèce, l'interdiction attaquée trouve son origine dans un avis de la commission pour les médicaments à usage humain du 16 septembre 2016 bien plus circonstancié que l'avis du 11 février 2011 ayant donné lieu à l'arrêté royal du 26 octobre 2011 annulé par l'arrêt n° 223.953 du 18 juin 2013. Ce nouvel avis de la commission se présente de la manière suivante :

" CONCERNANT L'OBJET DE LA DEMANDE ET LA PROCEDURE

L'arrêté royal du 26 octobre 2011 portant interdiction de la délivrance de médicaments à usage cutané humain avec une concentration en testostérone supérieure à 2,5 %, modifié par l'arrêté royal du 19 novembre 2012 a été annulé par l'arrêt du Conseil d'Etat n° 223.953 du 18 juin 2013. Or, ce dernier avait été adopté dans l'intérêt de la protection de la Santé publique, au vu de la dangerosité de ces préparations, notamment pour les enfants et les femmes enceintes de l'entourage de l'utilisateur.

En conséquence, la Commission pour les médicaments à usage humain (CMH) a décidé d'examiner lors de la séance du 16/09/2016 le dossier relatif au risque de virilisation dû à l'utilisation de préparations magistrales avec une concentration en testostérone supérieure à 2,5 % (notamment des préparations locales de type gels; crèmes et onguents), pour rendre un avis relatif à leur délivrance.

Le dossier préparé par l'AFMPS, y compris le rapport d'évaluation scientifique, a pour ce faire été soumis à la CMH lors de cette même séance.

DISPOSITIONS LEGALES APPLICABLES

Article 7, § 1^{er}, alinéas 1^{er}, a), 3, 4 et 6 de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments.

En ce qui concerne les médicaments à usage humain, le Roi peut interdire la délivrance de médicaments et retirer le médicament du marché, lorsqu'Il considère que : le médicament est nocif.

En cas d'application de l'alinéa 1^{er} ou 2, le Roi peut recueillir l'avis de la commission concernée visée à l'article 6, § 1^{er}, alinéa 12.

Il détermine également le délai dans lequel le médicament doit être retiré du marché.

Si l'interdiction concerne une substance particulière, l'interdiction peut s'étendre à tous les médicaments comportant cette substance particulière et/ou ses dérivés.

DISCUSSION

Antécédents procéduraux :

Arrêté royal du 26 octobre 2011 portant interdiction de la délivrance de médicaments à usage cutané humain avec une concentration en testostérone supérieure à 2,5 %, modifié par l'arrêté royal du 19 novembre 2012 et annulé par l'arrêt du Conseil d'Etat n° 223.953 du 18 juin 2013.

Données de pharmacovigilance :

■ Cas belges

- > En 2005, Brachet et al [...] ont rapporté 3 cas de virilisation chez de jeunes enfants (deux filles et un garçon, respectivement de 18 mois, 2 ans et demi et 32 mois) dont le père avait utilisé un gel de testostérone à 10 % pendant plusieurs années dans le cadre d'une «*anti-aging hormone therapy*». Les principaux symptômes observés chez les enfants étaient les suivants: pilosité pubienne, croissance staturale accélérée, âge osseux avancé ainsi qu'hypertrophie clitoridienne ou augmentation de la taille du pénis. Chez les 3 enfants, les taux plasmatiques de testostérone étaient clairement accrus. Après arrêt de l'utilisation du gel par le père, les taux de testostérone se sont progressivement normalisés; cependant certains effets (comportement «de garçon manqué», augmentation de la taille du clitoris) ont persisté. Suite à ces cas, le Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) a publié en 2009 un Communiqué décrivant le risque de virilisation suite à l'utilisation de gels de testostérone [...].
- > En 2010, le Centre Belge de Pharmacovigilance a reçu 2 nouveaux rapports similaires de cas de virilisation chez des petits garçons de 5 ans. Ces cas ont été publiés [...]. Dans les deux cas également, le père s'appliquait depuis plusieurs années un gel à base de testostérone à une concentration de 10 % sous forme de préparation magistrale, prescrit également dans le cadre d'une «*anti-aging therapy*». Chez le premier garçon, la virilisation se manifestait par une augmentation de la taille du pénis, un développement prématuré de poils pubiens, et une accélération de la croissance et de la maturation osseuse, malgré certaines précautions prises par le père (lavage des mains après chaque application, lavage du linge séparément, ...). Pour le second, une augmentation de la taille du pénis, du volume testiculaire et une élévation persistante du taux de testostérone malgré l'arrêt de l'utilisation du gel de testostérone par le père ont conduit à réaliser chez l'enfant un test au GnRH (hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires), qui a confirmé une puberté centrale précoce (PCP). Suite à ces nouveaux cas, le CBIP a de nouveau, en 2011, publié un communiqué sur le risque de virilisation par transfert interpersonnel de testostérone [...].
- > En 2012, le Centre Belge de Pharmacovigilance a reçu le cas d'un petit garçon de 7 ans qui depuis l'âge de 4 ans a présenté une pilosité pubienne et une augmentation progressive de la taille de ses organes génitaux. Son père appliquait un gel à base de testostérone (de concentration inconnue) depuis 3 ans.

■ Cas extraits de la banque de données européenne Eudravigilance

Dans Eudravigilance, 9 cas de virilisation associés à l'utilisation de testostérone sont rapportés (annexe II).

Parmi ceux-ci, plusieurs cas chez des jeunes enfants :

- 1) Petite fille de 2 ans et demi avec virilisation précoce (élargissement rapide du clitoris et élévation des taux de testostérone) associée à l'utilisation par le père d'un gel à base de testostérone (concentration non mentionnée). Suite à l'arrêt de tout contact entre le père et sa fille, les taux hormonaux se sont normalisés et la taille du clitoris a régressé en un mois.
- 2) Petite fille née avec un clitoris élargi et une fusion labiale partielle, qui à l'âge de 3 ans a développé des poils pubiens et un élargissement du clitoris, avec un taux élevé de testostérone. Le père avait utilisé du gel de testostérone à 15g/jour pendant 5 ans, soit depuis 1 an avant la naissance de sa fille. Lorsque le père a pris davantage de précautions puis a remplacé le gel de testostérone par des injections, les taux de testostérone de sa fille sont revenus à la norme.
- 3) Petite fille de 2 ans et 7 mois avec signes de virilisation dont élargissement du clitoris et développement de poils pubiens suite à l'exposition répétée indirecte pendant 10 mois de gel de testostérone utilisé par le père. Après arrêt de l'utilisation, les poils pubiens ont régressé. Par contre, l'élargissement du clitoris a dû être traité par une chirurgie.

■ «Case reports» décrits dans la littérature

- 1) Nelson D et al [...] ont publié en 2013 deux cas de virilisation suite à un transfert passif de testostérone topique paternelle : un petit garçon de 21 mois avec développement de poils pubiens, croissance phallique et poussée de croissance, et une petite fille de 3 ans et 8 mois avec développement de poils pubiens. Les 2 enfants montraient des valeurs de testostérone supérieures à la norme (respectivement 3.6 et 19.6 nmol/L). Dans les 2 cas, les valeurs sont devenues normales suite à l'arrêt de l'exposition secondaire à la testostérone.
- 2) En 2012, Martinez et al [...] ont rapporté le cas d'un petit garçon de 18 mois avec un élargissement du pénis, une apparition de poils pubiens et des érections matinales. Une puberté périphérique précoce (PPP) a été diagnostiquée. Le père du garçon était sous Testogel depuis 10 ans à cause d'un hypogonadisme secondaire à un syndrome de Klinefelter, et avait des contact cutanés directs avec son enfant (qui dormait parfois dans le lit des parents), sans prendre les précautions recommandées. 4 mois plus tard, après avoir adopté les recommandations d'usage, une régression des symptômes a été observée, sans que les taux de testostérone ne reviennent cependant à un niveau normal. Ceux-ci ont seulement diminué lorsque le père a remplacé le gel de testostérone par des patchs transdermiques.
Dans une table récapitulative, les auteurs identifient 14 articles publiés dans la littérature, décrivant 21 cas de PPP secondaires à une exposition exogène de testostérone.
- 3) Cavender et al [...] ont publié le cas d'une virilisation - apparition de poils pubiens, élargissement du pénis et taille et poids supérieurs au percentile 97 - secondaire à un transfert de testostérone topique chez un garçon de 10 ans, 4 mois après que son père ait débuté une thérapie pour hypogonadisme, par l'application quotidienne de gel de testostérone. 4 semaines après l'arrêt du traitement par le père, les niveaux de testostérone chez le garçon ont diminué jusqu'à des valeurs appropriées.
- 4) Un cas de virilisation prénatale chez des jumelles lié à l'exposition maternelle secondaire au gel de testostérone utilisé par le père a été publié [...]. Une des

deux jumelles présentait dès la naissance une clitoromégalie. Les taux de testostérone sont restés élevés à 12 mois et 22 mois (respectivement 103 ng/dl et 129 ng/dl). A l'âge de 25 mois, la seconde jumelle présentait également une clitoromégalie et des poils pubiens. Son taux de testostérone était de 50 ng/dl. Le père a déclaré utiliser de l'Androgel® trois fois par jour depuis plusieurs années sur ses avant-bras, et berçait ses enfants régulièrement. À noter, bien que l'exposition à la testostérone était suffisamment importante pour induire une virilisation chez les deux filles, elle n'a pas eu d'impact sur leur âge osseux.

- 5) En 2009, plusieurs cas de virilisation ont été rapportés aux États-Unis (FDA). 8 filles et garçons âgés de 9 mois à 5 ans ont eu les effets indésirables suivants: augmentation de la taille du clitoris ou du pénis, pilosité pubienne prématurée, âge osseux plus élevé que l'âge réel, libido augmentée et agressivité. En général, les symptômes ont régressé après arrêt de l'exposition. Pour certains enfants cependant, l'âge osseux est demeuré supérieur à l'âge réel et les organes génitaux externes n'ont pas retrouvé une taille normale [...]. Suite à ces cas, la FDA a demandé qu'un «*black boxed warning*» soit ajouté sur l'étiquetage des gels à base de testostérone [...].
- 6) En 2009, de Ronde [...] a rapporté le cas d'une femme âgée de 31 ans qui a présenté un hirsutisme progressif pendant une période de 12 mois, sans clitoromégalie. Son partenaire avait utilisé Androgel® 50 mg par jour pendant 2 ans pour un hypogonadisme primaire après hémicastration et chimiothérapie comme traitement du cancer des testicules. Après l'arrêt de l'utilisation du gel, ses taux de testostérone se sont normalisés. Cependant, lorsque son partenaire a de nouveau utilisé le gel de testostérone avec les instructions explicites de couvrir les sites d'application ou de prendre une douche avant d'avoir un contact physique, le niveau de testostérone de la patiente a de nouveau augmenté. Son partenaire est ensuite passé à la testostérone injectable, et le niveau de testostérone de la patiente s'est normalisé à nouveau.
- 7) Bhowmick et al [...] ont rapporté le cas d'un garçon de 16 mois présentant une pilosité pubienne, un élargissement du pénis et des érections fréquentes. Le niveau de testostérone était de 60 ng/dl. Le père utilisait un gel de testostérone prescrit dans le cadre d'une diminution de la libido suite à une dépression. L'enfant dormait dans le même lit que ses parents. Le père aurait tenu fréquemment son bébé sur sa poitrine, provoquant un contact entre les peaux nues du bébé et du père.
- 8) En 2004, Kunz et al [...] ont rapporté cinq cas pédiatriques de virilisation suite une exposition involontaire aux androgènes topiques : quatre filles (de 18 mois, 27 mois, 5 ans et 2 mois, 2 ans et 9 mois) et un garçon de 5 ans et 4 mois. Les filles présentaient principalement un développement de poils pubiens et un clitoris élargi. Chez le garçon, la virilisation s'était manifestée par une poussée de croissance et l'apparition de poils pubiens. Pour deux des enfants, les niveaux de testostérone étaient anormalement élevés (62 ng/dl et 48 ng/dl). Pour 3 cas, les pères utilisaient chaque jour une crème de testostérone (préparation magistrale : contenus spécifiques inconnus) dans le cadre d'une thérapie hormonale anti-vieillesse. Dans les 2 autres cas, les pères ont déclaré utiliser un produit commercial conseillé comme un «*sports skin tonic*» (AndroSOL, Biotest Laboratories, LLC, Colorado Springs, CO) contenant du 4-androstènediol (50 mg/ml).
- 9) Yu et al [...] avaient déjà rapporté en 1999 le cas d'un petit garçon de 2 ans avec augmentation de la taille du pénis, développement de poils pubiens et apparition d'une acné faciale, suite à l'utilisation par son père d'un gel de testostérone.

Données bibliographiques

[...].

Evaluation

La testostérone est une hormone androgène produite principalement par les testicules chez l'homme, responsable du développement des organes sexuels masculins externes et internes et du maintien des caractères sexuels secondaires (stimulation de la croissance pileuse, mue de la voix et développement de la libido). Cette hormone joue également un rôle dans le développement des muscles squelettiques et dans la distribution de la masse adipeuse corporelle.

Une sécrétion insuffisante de testostérone suite à une insuffisance testiculaire ou à une pathologie hypophysaire conduit à un hypogonadisme mâle et à une diminution de la testostéronémie.

En Belgique, 3 gels à base de testostérone sont commercialisés :

- Androgel et Testim : 1 % testostérone
- Itnogen : 2 % testostérone.

L'indication approuvée de ces produits est le traitement substitutif des hypogonadismes masculins lorsque le déficit en testostérone a été confirmé cliniquement et biologiquement.

L'application doit se faire sur les épaules, les bras et l'abdomen. La posologie recommandée est de 5g de gel (= 50 mg de testostérone) 1 fois par jour.

Cependant, seule une très faible partie de testostérone pénètre dans la peau; l'absorption percutanée de la testostérone varie de 9 % à 14 % de la dose appliquée (RCP Androgel). Une grande partie reste libre et est donc potentiellement transmissible à un tiers. Ce risque de transfert interpersonnel est d'ailleurs bien décrit dans le RCP de l'Androgel :

«Risque de transfert de testostérone

Si aucune précaution n'est prise, un transfert de testostérone à une autre personne peut se produire lors d'un contact cutané étroit avec la zone d'application du gel, induisant une augmentation du taux de testostérone et, en cas de contact répété (androgénisation accidentelle), de possibles effets indésirables (par exemple, augmentation de la pilosité sur le visage et/ou le corps, mue de la voix, irrégularités du cycle menstruel).

Le médecin devra informer le patient sur ce risque de transfert de testostérone et sur les précautions d'utilisation (cf ci-dessous). Androgel ne devra pas être prescrit chez les patients présentant un risque majeur de non-observance des précautions d'utilisation (par exemple, dans les cas d'alcoolisme sévère, d'usage de drogues, de troubles psychiatriques sévères). Le port d'un vêtement recouvrant la zone d'application ou la prise d'une douche préalablement au contact, permet d'éviter ce transfert.

En conséquence, les précautions suivantes sont recommandées :

- * pour le patient
 - se laver les mains à l'eau et au savon après l'application du gel,
 - recouvrir la zone d'application avec un vêtement après que le gel a séché,
 - prendre une douche préalablement à toute circonstance où un tel contact est prévisible.
- * pour les personnes non traitées par Androgel :
 - en cas de contact avec la zone d'application non lavée ou non recouverte d'un vêtement, laver dès que possible, à l'eau et au savon, la surface cutanée sur

- laquelle un transfert de testostérone a pu se produire.
- signaler l'apparition de signes d'androgénisation tels que acné ou modification du système pileux.»

Le RCP du Testim et de l'Itnogen ajoutent la recommandation suivante :

«En outre, il est recommandé que le patient porte un vêtement recouvrant la zone d'application lorsqu'un contact avec des enfants est possible afin d'éviter tout risque de transmission du gel sur la peau de l'enfant.»

Malgré ces recommandations, des cas de virilisation précoce chez des jeunes enfants suite à l'utilisation par leur père de gels de testostérone sont rapportés dans la littérature.

Aux États-Unis notamment, suite à de nombreux cas de transfert de testostérone de parents à leurs enfants, avec de nombreux effets indésirables rapportés dont la virilisation précoce, la FDA a demandé (en 2009) qu'un avertissement encadré soit ajouté sur les étiquetages des gels de testostérone [...]. En 2013, une directive liée aux demandes d'autorisation de mise sur le marché de nouveaux gels de testostérone a été publiée [...] : de nouveaux produits génériques seront autorisés seulement si la formulation de gel proposée est qualitativement et quantitativement la même que celle du produit de référence (à savoir 1,62 % de testostérone).

En Belgique, 5 cas de virilisation précoce chez des jeunes enfants (3 garçons et 2 filles) suite à l'utilisation par leur père de préparations magistrales de gels de testostérone avec une concentration de 10 % ont été rapportés. Ces gels étaient utilisés dans le cadre d'une «*anti-aging therapy*», donc hors indication agréée pour les gels autorisés.

■ Mécanisme de transfert interpersonnel de testostérone et risques associés

Après application du gel, la testostérone pénètre dans la peau, l'alcool agissant comme agent perméabilisant. Une fois appliqué, l'alcool s'évapore rapidement en laissant une quantité significative de testostérone sur la peau. Un réservoir important de testostérone est donc laissé sur la peau avec le potentiel d'être transféré [...]. Rolf et al [...] ont montré que suite à l'application d'un gel de 2.5 % de testostérone, 60 % de la dose administrée se retrouvait au niveau du site d'application, même 8h après l'application. Ils ont également montré qu'une quantité relativement élevée de testostérone peut être transférée après contact cutané. D'autres études (non publiées) des firmes ont montré que l'Androgel et le Testim peuvent augmenter les niveaux de testostérone chez des femmes après contact cutané avec des hommes traités, et cela même plusieurs heures après application [...].

Le transfert interpersonnel peut donc se faire par un contact cutané direct entre le père et son enfant, mais aussi par l'intermédiaire des vêtements ou du linge de maison tel que serviettes de bain, essuies-mains ou draps, où peut s'accumuler la testostérone [...]. Enfin, si une femme enceinte est exposée à la testostérone via son conjoint, le transfert interpersonnel peut également affecter le fœtus.

✓ Effets sur les organes sexuels et la croissance chez l'enfant accidentellement exposé

Comme décrit dans les nombreux cas cités dans ce rapport, la testostérone peut engendrer une virilisation/androgénisation des personnes exposées, à savoir une augmentation de la taille du pénis/du clitoris, un développement de poils pubiens,

parfois une acné faciale, une croissance accélérée avec avance de la maturation osseuse mais également des modifications du comportement et de l'humeur (agressivité). L'ensemble de ces signes est parfois appelé puberté précoce périphérique chez le garçon. Certains de ces effets ne sont pas toujours réversibles. Dans un cas (Brachet 2012), une puberté précoce centrale — probablement causée par une exposition à très long terme à la testostérone, la puberté précoce centrale faisant souvent suite à une puberté précoce périphérique de longue durée - a été diagnostiquée.

Considérant que:

- 1) L'efficacité et la sécurité de gels de testostérone avec des concentrations supérieures à 2,5 % ne sont pas scientifiquement prouvées ou documentées dans des revues scientifiques internationales avec comité de lecture ;
- 2) L'utilisation de gels de testostérone dans le cadre d'une «médecine anti-âge» chez des hommes sains n'est pas autorisée dans l'UE. Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) de l'Agence européenne des médicaments (EMA : European Medicines Agency) a d'ailleurs formulé des recommandations sur la testostérone, en raison de préoccupations au sujet d'effets indésirables graves au niveau cardio-vasculaire, y compris des crises cardiaques : les médicaments contenant de la testostérone ne doivent être utilisés que lorsqu'une déficience en testostérone est confirmée par des signes et symptômes ainsi que par des dosages de laboratoire. Le PRAC précise que les taux de testostérone diminuent quelque peu avec l'âge, et ce de façon naturelle, mais le rétablissement de ces taux chez les hommes âgés en bonne santé n'est pas une utilisation autorisée du médicament dans l'UE.
- 3) Cinq cas pédiatriques de virilisation associée à l'utilisation de gel de 10 % de testostérone ont été rapportés en Belgique ;
- 4) La quantité de testostérone transférée à un tiers - et donc le risque de virilisation - est d'autant plus importante que la concentration en testostérone est élevée ;
- 5) Le besoin médical des gels de testostérone à une concentration de 10 % n'est pas reconnu par d'autres pays de l'UE [...];
- 6) Aucun pays de l'UE ne commercialise de gels de testostérone avec une concentration supérieure à 2,5 % [...], et aux Etats-Unis, de nouveaux produits génériques ne seront autorisés que si la formulation de gel proposée est qualitativement et quantitativement la même que celle du produit de référence, à savoir 1,62 % de testostérone [...].

En conclusion :

La virilisation chez des jeunes enfants suite à l'utilisation par leur père de gels de testostérone est un problème majeur de santé publique.

Le traitement de l'hypogonadisme masculin lié à un déficit en testostérone constitue la seule indication reprise dans le RCP des spécialités sous forme de gels de 1 à 2% de testostérone.

L'utilisation de gels plus concentrés en testostérone, délivrés sous forme de préparations magistrales et utilisés à d'autres fins, notamment pour lutter contre le vieillissement («*anti-aging therapy*»), constitue une utilisation hors indication.

Aucune preuve d'efficacité des gels de 10 % de testostérone n'a été démontrée.

Les cas belges de virilisation témoignent du risque lié à l'utilisation de telles

préparations magistrales.

De plus, les avertissements et précautions d'usage ne semblent pas être suffisamment efficaces, au vu des cas rapportés.

En l'absence de preuves scientifiques démontrant un bénéfice thérapeutique pour une utilisation autre que celle approuvée, et au vu de la gravité des cas notifiés qui illustrent la dangerosité de ces préparations notamment pour les enfants et les femmes enceintes de l'entourage de l'utilisateur.

POUR CES RAISONS, La Commission, délibérant de manière valable conformément à l'article 9 de son règlement d'ordre intérieur,

Après en avoir délibéré, conformément à l'article 11 de son règlement d'ordre intérieur,

Recommande que la délivrance de préparations magistrales de gels de testostérone avec une concentration supérieure à 2,5 % soit interdite en Belgique".

L'avis de la section de législation du Conseil d'État fait également état des éléments suivants :

- " 2.2. Dans l'avis 49.955/1/V du 26 juillet 2011 sur le projet devenu l'arrêté royal du 26 octobre 2011, le Conseil d'État a relevé qu'il a été fait application, selon la déléguée, de la disposition correspondant à l'article 7, § 1^{er}, alinéa 1^{er}, c), actuel de la loi sur les médicaments, puisqu'il a été considéré qu'il s'agit de médicaments «dont le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable dans les conditions d'emploi autorisées». À cet égard, on s'est également basé sur l'avis de la Commission des médicaments à usage humain du 11 février 2011.

À la question de savoir sur quels motifs les auteurs du projet ont fondé le régime actuellement en projet, la déléguée a renvoyé en premier lieu à l'avis de la Commission pour les médicaments à usage humain du 16 septembre 2016 et a encore ajouté la motivation suivante :

«La virilisation chez des jeunes enfants suite à l'utilisation par leur père de gels de testostérone est un problème majeur de santé public, démontré par les cas de pharmacovigilance rapportés en Belgique et à l'étranger.

Le traitement de l'hypogonadisme masculin lié à un déficit en testostérone constitue la seule indication reprise dans le RCP des médicaments sous forme de gels de 1 à 2% de testostérone.

L'utilisation de gels plus concentrés en testostérone, délivrés sous forme de préparations magistrales et utilisés à d'autres fins, notamment pour lutter contre le vieillissement, constitue une utilisation hors indication.

Plus fondamentalement, l'efficacité et la sécurité de ces gels de testostérone avec des concentrations supérieures à 2,5% ne sont pas scientifiquement prouvées ou documentées dans des revues scientifiques internationales avec comité de lecture.

Le bénéfice/risque de telles préparations magistrales est par conséquent négatif».

À la question de savoir pourquoi seule la délivrance de médicaments à usage cutané est interdite (et non d'autres formes pharmaceutiques), la déléguée a donné la réponse suivante :

«L'on vise seulement les gels de testostérone et pas les autres formes pharmaceutiques en ce que seuls les gels posent un problème de transfert interpersonnel de la testostérone entre les hommes qui se l'appliquent et des tiers, sachant que les cas rapportés en pharmacovigilance concernent la virilisation des jeunes enfants, même *in utero*, de ces hommes. En effet, seule une très faible partie de testostérone pénètre dans la peau. Une grande partie reste libre et est donc potentiellement transmissible à un tiers ».

À la question de savoir pourquoi les gels avec une concentration en testostérone supérieure à 2,5% sont interdits, la déléguée a répondu ce qui suit :

«On interdit seulement les gels contenant de la testostérone à plus de 2,5 % en ce que l'efficacité et la sécurité de ces gels avec de telles concentrations ne sont pas scientifiquement prouvées ou documentées dans des revues scientifiques internationales avec comité de lecture. Il en est autrement pour les médicaments contenant de la testostérone à moins de 2,5 % qui permettent de traiter les hypogonadismes masculins lorsque le déficit en testostérone a été confirmé cliniquement et biologiquement. Par ailleurs, aucun gel de testostérone avec une concentration supérieure à 2,5% n'est autorisé au sein des pays de l'Union. Aux USA, les nouveaux produits génériques ne seront autorisés que si la formulation de gel proposée est qualitativement et quantitativement la même que celle du produit de référence, à savoir 1,62% de testostérone».

Les motifs pour lesquels les dispositifs transdermiques sont exclus de l'interdiction sont, selon la déléguée, les suivants :

«- avec l'utilisation des patches, il n'y a pas de risque de transfert de testostérone via un contact peau-peau entre le père et l'enfant ;
- la quantité de testostérone dans les patches n'est pas exprimée en %.
Cf. Procès-verbal de la réunion de la commission pour les médicaments à usage humain du 10.02.2012 <https://www.fagg-afmps.be/sites/default/files/download/s/20120210%20PV%20public%20-%20FR.pdf> ».

2.3. Il se déduit tant de l'avis précité de la Commission pour les médicaments à usage humain que de la motivation supplémentaire de la déléguée que l'arrêté en projet trouve son fondement juridique dans l'article 7, § 1^{er}, alinéa 1^{er}, a), b) et c), de la loi sur les médicaments sous réserve de l'observation formulée au point 2.4. On peut admettre que l'on tienne compte à cet égard des effets et des risques pour le patient ainsi que des risques pour les tiers, tels que les personnes de l'entourage du patient susceptibles d'entrer en contact avec la substance active. Par ailleurs, on constate que l'avis de la Commission précitée s'appuie sur six cas qui se sont produits en Belgique, neuf autres cas survenus en Europe et différents cas décrits dans la littérature spécialisée.

Le Conseil d'État ne dispose toutefois pas des éléments de faits nécessaires pour pouvoir déterminer de manière concluante si l'avis précité et la motivation supplémentaire de la déléguée sont suffisants au regard des dispositions légales précitées."

En l'espèce, les requérants reconnaissent qu'un certain taux de testostérone peut subsister sur la peau en cas d'utilisation d'un gel à usage cutané humain et que cette subsistance nécessite des mesures de précaution pour éviter tout transfert interpersonnel. S'ils contestent le taux de cette subsistance tel que la partie

adverse s'y réfère en se fondant sur l'étude Rolf et al. de 2002, ils font, toutefois, état, dans leur mémoire en réplique, des éléments suivants :

" En effet, lors de l'étude, il apparaît que c'est un taux de 14 % de testostérone (et non 60 %) qui subsiste lorsque la peau a été correctement nettoyée après application. Or, le lavage de la peau est requis après l'application de ce type de gel qui présente un risque de contact avec d'autres personnes, notamment lorsque le gel est appliqué sur la peau de la main (voy. pièce 6, p. 4). Lorsqu'il s'agit de préparations magistrales, le patient est averti par son médecin de sorte à éviter tout transfert interpersonnel (pièce 37, p. 1, 9, 11, 12 et 13). Le pharmacien lui-même est averti et il lui est demandé de se nettoyer la peau après usage et de s'essuyer à l'aide d'un essuie-main séparé, afin d'éviter le transfert de testostérone (voy. pièce 33)". (mémoire en réplique, p. 12).

Analysant les zones d'application des gels selon qu'ils ont une concentration de testostérone supérieure ou inférieure à 2,5 %, les requérants soutiennent également que les zones d'application des gels dont la concentration est supérieure à 2,5 % présentent "un risque de transfert interpersonnel inférieur à celui que les patients rencontrent lorsqu'ils appliquent des gels de testostérone moins concentrés" (mémoire en réplique, p. 19, voir également dernier mémoire des requérants, p. 7) et que cela permet "d'augmenter la sécurité en réduisant le risque de contamination" (requête en annulation, p. 18).

Les requérants reconnaissent, dès lors, qu'il existe un risque de transfert interpersonnel et donc de contamination de tiers lorsqu'une personne utilise un gel à usage cutané comprenant une concentration de testostérone et qu'il convient que tant le patient que le pharmacien prennent des mesures de précaution.

Les témoignages que les requérants produisent en pièce 37 rappellent ces précautions, un témoignage indiquant notamment que "[l]e risque d'exposition à la testostérone n'est pas nul pour le pharmacien : il est préférable de travailler avec deux paires de gants" et que "[e]n ce qui concerne le risque pour les patients : il est évident que l'on explique au patient où et comment le mettre, pas avant un contact avec leur femme, et certainement pas sur une partie du corps où ils vont prendre leurs enfants".

La reconnaissance de la nécessité de ces précautions implique également que les requérants reconnaissent qu'il existe des risques pour la santé de la personne qui subirait ce transfert interpersonnel.

Ces risques sont, par ailleurs, décrits dans l'avis de la commission pour les médicaments à usage humain du 16 septembre 2016 qui rappelle, en outre, que les 3 gels à base de testostérone commercialisés en Belgique et ayant, par ailleurs, une

concentration inférieure à 2,5 % font mention dans leur résumé des caractéristiques du produit (RCP) du risque de transmission et des précautions à prendre. Si les requérants soutiennent que la plupart des cas de pharmacovigilance qui y sont mentionnés concernent des taux de concentration en testostérone inférieurs à 2,5 % ou indéfinis, ils ne contestent pas la réalité de ces transferts interpersonnels par voie cutanée et leurs conséquences. Tout au plus, soutiennent-ils dans leur requête en annulation qu'il n'est pas établi que la seule malformation constatée ait pour origine l'utilisation de testostérone par le père et que la commission ne fait état d'aucun décès, hospitalisation, invalidité ou incapacité durable chez les enfants concernés. Les cas de pharmacovigilance mentionnés dans l'avis de la commission du 16 novembre 2016 établissent, toutefois, bien que l'utilisation par certaines personnes d'un gel à usage cutané humain avec une concentration en testostérone peut être la cause d'une atteinte à la santé d'autres personnes, atteinte ayant imposé une intervention chirurgicale dans un cas, ou des effets ayant persisté malgré la fin de l'exposition.

Il est, dès lors, établi que l'utilisation d'un gel à usage cutané humain avec une concentration en testostérone présente des risques avérés pour la santé d'autres personnes.

Dans le cadre du rapport bénéfice/risque visé par l'article 7, § 1^{er}, alinéa 1^{er}, de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, la partie adverse a examiné les bénéfices des gels à usage cutané humain avec une concentration en testostérone.

La commission n'a pas contesté l'efficacité des gels ayant une concentration inférieure ou égale à 2,5 %. L'avis de la section de législation du Conseil d'État mentionne que la déléguée du ministre a déclaré que si l'efficacité et la sécurité des gels contenant de la testostérone à plus de 2,5 % ne sont pas scientifiquement prouvées ou documentées dans des revues scientifiques internationales avec comité de lecture, "[i]l en est autrement pour les médicaments contenant de la testostérone à moins de 2,5% qui permettent de traiter les hypogonadismes masculins lorsque le déficit en testostérone a été confirmé cliniquement et biologiquement".

La partie adverse a, toutefois, donc également constaté que "l'efficacité et la sécurité des gels de testostérone avec des concentrations supérieures à 2,5 % ne sont pas scientifiquement prouvées ou documentées dans les revues scientifiques internationales avec comité de lecture", qu'aucune "preuve d'efficacité des gels de 10 % de testostérone n'a été démontrée" et que la "quantité de testostérone transférée à

un tiers — et donc le risque de virilisation — est d'autant plus importante que la concentration en testostérone est élevée".

La partie adverse a, par contre, constaté qu'"avec l'utilisation des patches, il n'y a pas de risque de transfert de testostérone via un contact peau-peau entre le père et l'enfant" et a, dès lors, prévu que l'interdiction ne s'applique pas "aux dispositifs transdermiques".

La partie adverse a donc abouti, en ce qui concerne le rapport bénéfice/risque, à la conclusion suivante :

- en ce qui concerne les gels à usage cutané humain présentant une concentration en testostérone inférieure ou égale à 2,5 %, le rapport reste positif malgré les risques de transmission. Ces gels ne sont, dès lors, pas concernés par l'interdiction contestée;
- en ce qui concerne les gels à usage cutané humain avec une concentration en testostérone supérieure à 2,5 %, le rapport est négatif, les risques liés à une transmission l'emportant sur les bénéfices compte tenu notamment, d'une part, que la "quantité de testostérone transférée à un tiers — et donc le risque de virilisation — est d'autant plus importante que la concentration en testostérone est élevée" et, d'autre part, que les dispositifs transdermiques - pour lesquels le risque de transmission peau/peau n'existe pas - ne sont pas concernés par la mesure d'interdiction.

Les requérants soutiennent que les gels présentant un taux de concentration inférieur à 2,5 % ne permettent d'atteindre que la partie inférieure de la zone de référence et non la zone dite "de santé". Ils n'établissent, toutefois, pas que cette zone ne pourrait pas être atteinte avec l'usage de dispositifs transdermiques comme les patches ou les injections, se contentant de soutenir que le mode d'administration de gels et de crèmes est préférable à celui des patches ou des seringues, car il "permet un traitement efficace, plus précis, et non irritant des patients atteints d'hypogonadisme". Ces éléments ne sont pas de nature à démontrer que l'analyse du rapport bénéfice/risque effectué par la partie adverse serait erronée ou disproportionnée.

Les requérants soutiennent également que l'efficacité thérapeutique des gels litigieux est corroborée par des études scientifiques. Il ne ressort, toutefois, pas des pièces qu'ils déposent que ces études seraient issues de "revues scientifiques internationales avec comité de lecture", critère retenu par la partie adverse et dont les requérants ne soutiennent pas qu'il serait déraisonnable. Certes, les requérants invoquent une étude publiée en 2002 dans l'European Journal of Endocrinology. Cette

étude porte, toutefois, sur un gel présentant une concentration en testostérone à 2,5 % et non une concentration supérieure à 2,5 %. Par ailleurs, ces études ne démontrent pas davantage que la zone dite "de santé" ne pourrait pas être atteinte avec des dispositifs transdermiques et n'établissent, dès lors, pas que la partie adverse aurait porté une appréciation erronée ou déraisonnable du rapport bénéfice/risque des gels à usage cutané humain avec une concentration en testostérone supérieure à 2,5 %.

De même, si les requérants contestent la fixation du seuil à une concentration supérieure à 2,5 %, ils reconnaissent, toutefois, au moins implicitement qu'une différence doit être faite à partir de ce taux puisqu'ils indiquent que la zone de posologie est différente selon que la concentration est inférieure ou supérieure à 2,5 % (mémoire en réplique, p. 19). Ils exposent ainsi que l'application d'une préparation magistrale avec une concentration en testostérone supérieure à 2,5 % s'effectue au-dessus de la clavicule, sur le front et les parties latérales du cou alors que les gels dont la concentration est inférieure à 2,5 % s'appliquent sur les bras, le ventre et les épaules. Si les requérants expliquent que les zones du cou et du visage ont une plus grande capacité d'absorption, il s'agit également de zones qui ne sont, en principe, pas régulièrement protégées par un vêtement, précaution recommandée pour éviter les transferts interpersonnels et figurant dans les RCP des 3 gels avec une concentration de testostérone inférieure à 2,5 % commercialisés en Belgique. Par ailleurs, il ressort du dossier administratif que la partie adverse s'est fondée sur une étude Rolf et al. qui a montré qu'à la suite de l'application d'un gel d'une concentration de 2,5 %, 60 % de la dose administrée se retrouvait sur le site d'application même 8 heures plus tard en cas de peau non lavée (pour 14 % de la dose lorsque la peau a été lavée avec de l'eau). La partie adverse a également considéré que la "quantité de testostérone transférée à un tiers — et donc le risque de virilisation — est d'autant plus importante que la concentration en testostérone est élevée". Au regard de ces éléments, les requérants n'établissent pas que la fixation du seuil d'interdiction à une concentration supérieure à 2,5% serait erronée ou déraisonnable.

Enfin, si les requérants soutiennent qu'"aucun élément présenté ne justifie [...] une différence de traitement [...] entre les préparations magistrales et les médicaments enregistrés (pour lesquels, pour rappel, l'acte attaqué ne prévoit aucune interdiction", il convient de constater, d'une part, que les médicaments enregistrés disposant d'un dispositif transdermique ne font pas l'objet de l'interdiction contestée en raison précisément de l'absence de risque de transmission interpersonnelle - ce qui les distingue des préparations magistrales à usage cutané humain - et, d'autre part, qu'il n'existe, selon le dossier administratif, pas en Belgique de médicament enregistré

à usage cutané humain comportant une concentration en testostérone supérieure à 2,5 %.

La partie adverse a, dès lors, pu raisonnablement estimer que le rapport bénéfice/risque était défavorable et qu'il se justifiait d'interdire "la délivrance de préparations magistrales à usage cutané humain avec une concentration en testostérone supérieure à 2,5 %".

Les premier, deuxième et quatrième moyens, en tant qu'ils contestent le fondement de l'arrêté attaqué, ne sont, dès lors, pas fondés. Il en résulte que les requérants ne disposent pas d'un intérêt direct et légitime suffisant à agir.

VI. Indemnité de procédure

La partie adverse sollicite la condamnation des requérants au paiement d'une indemnité de procédure au taux de base.

Les requérants n'ont fait état d'aucun élément dont le Conseil d'État pourrait tenir compte pour réduire le montant de l'indemnité sollicitée.

Il y a lieu, en conséquence, de faire droit à cette demande d'indemnité de procédure et de la fixer au montant de 700 euros.

PAR CES MOTIFS, LE CONSEIL D'ÉTAT DÉCIDE :

Article 1^{er}

La requête est rejetée.

Article 2

Les parties requérantes supportent les dépens, à savoir les droits de rôle de 600 euros et l'indemnité de procédure de 700 euros, accordée à la partie adverse, à concurrence d'un tiers chacune.

Ainsi prononcé à Bruxelles, en audience publique de la VI^e chambre, le
vingt et un mars deux mille dix-neuf par :

MM. Imre KOVALOVSKY,	président de chambre,
David DE ROY,	conseiller d'État,
M ^{me} Nathalie VAN LAER,	conseiller d'État,
M. Vincent DURIEUX,	greffier.

Le Greffier,

Le Président,

Vincent DURIEUX.

Imre KOVALOVSKY.