

07 Juillet 2022

## Avis du Comité Scientifique Temporaire du 8 juin 2022

### « Appareils de ventilation Philips Respironics concernés par le rappel de juin 2021 : Etat des lieux des données disponibles et préconisations »

Dans le cadre du rappel mondial de certains ventilateurs et appareils de PPC Philips, l'ANSM a réuni le 8 juin 2022 un comité d'experts ad hoc (CST) afin de mieux appréhender les risques potentiels liés à l'utilisation de ces appareils défectueux.

Ce CST est composé de représentants d'associations d'usagers du système de santé ainsi que de personnalités qualifiées en raison de leurs compétences en médecine générale, en pneumologie, en toxicologie, en dispositifs médicaux et en épidémiologie.

La première partie de cette réunion était dédiée aux auditions publiques retransmises en direct sur la chaîne Youtube de l'ANSM. Des représentants d'associations de patients, de prestataires de santé à domicile (PSAD), de sociétés savantes, des porteurs d'études épidémiologiques (France, Canada, Suède), de la Food and Drug Administration (FDA), ainsi que de la société Philips Respironics ont été auditionnés.

Le replay est disponible en [français](#) et en [anglais](#).

La seconde partie de la réunion était à huis-clos. La délibération des membres experts a conduit à la rédaction de ce présent avis.

Pour retrouver l'ensemble des informations concernant ce CST (ordre du jour, décision de création, etc.), consultez : <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-scientifique-temporaire-appareils-de-ventilation-philips-respironics-concernes-par-le-rappel-de-juin-2021-etat-des-lieux-des-donnees-disponibles-et-preconisations>

#### **Membres experts :**

Najet YAGOUBI – Professeur de chimie physique – Université Paris Saclay

Olivier LAPREVOTE – Toxicologue – Université Paris Cité

Robert GARNIER – Médecin toxicologue – Centre antipoison et de toxicovigilance - Paris

Agnès FOURNIER – Epidémiologiste Inserm - Institut Gustave Roussy - Villejuif

Christophe LEROYER – Médecin pneumologue – CHU de Brest

Thierry MONTES – Médecin généraliste – Montbéliard

Anne-Sophie DUFLOS – Représentante de l'association Vaincre la mucoviscidose

Yann MAZENS – Représentant de France Assos Santé

Elise WIELICZKO-DUPARC – Coordinatrice régionale de matério et réactovigilance – Créteil

## 1- Contexte général et alerte de sécurité de juin 2021

L'ANSM a été informée le 10 juin 2021 par la société Philips Respironics de sa volonté de retirer et de remplacer mondialement certains ventilateurs et générateurs de pression positive continue (PPC), suite à l'identification d'un possible problème avec la mousse insonorisante présente dans ces dispositifs médicaux.

Les générateurs de PPC sont utilisés par le patient, la nuit, dans le cadre du traitement du syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil. Les ventilateurs assistent la ventilation chez des patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique. Ces dispositifs sont soumis à prescription médicale et mis à disposition des patients par des prestataires de santé à domicile (PSAD).

Deux risques ont été identifiés par la société Philips Respironics :

- un risque d'exposition à 2 composés organiques volatils (COVs) :
  - Diméthyl diazène (CAS Number: 503-28-6) ;
  - 2,6-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-(1-méthylpropyl)-phénol, (CAS Number 17540-75-9).
- un risque d'exposition aux particules issues de la dégradation de la mousse.

Les risques potentiels identifiés par la société Philips Respironics et communiqués par l'intermédiaire d'une alerte de sécurité sont :

- « En cas d'une exposition à des particules de mousse dégradée : les risques potentiels comprennent : irritation (peau, yeux et voies respiratoires), réaction inflammatoire, maux de tête, asthme, effets indésirables sur d'autres organes (par exemple, les reins et le foie) et toxicité et risques cancérigènes. À ce jour, Philips a reçu des plaintes concernant la présence de débris/particules noirs dans le circuit d'air (provenant de la sortie d'air de l'appareil, de l'humidificateur, du circuit et du masque). Philips a également été informé de maux de tête, d'irritation des voies aériennes supérieures, de toux, de pression thoracique et d'infection des sinus. » ;
- « En cas d'exposition à des composés organiques volatils : les risques potentiels comprennent : maux de tête/étourdissements, irritation (yeux, nez, voies respiratoires, peau), hypersensibilité, nausées/vomissements, toxicité et risques cancérigènes. À ce jour, Philips n'a reçu aucun signalement d'impact sur les patients résultant de ce risque (ou supposé l'être). ».

En France, le rappel programmé par Philips concerne environ 350 000 appareils de PPC et 29 500 ventilateurs. Dès la diffusion de ce rappel, l'ANSM, en concertation avec les différentes parties prenantes impliquées dans ce dossier (sociétés savantes, PSAD et associations de patients), a émis des recommandations préconisant aux utilisateurs de ne pas arrêter le traitement dans l'attente du remplacement de leur dispositif. Depuis, des réunions avec l'ensemble des parties impliquées sont régulièrement organisées et l'ANSM échange régulièrement avec le fabricant pour suivre l'avancement du taux de remplacement de ces appareils.

## 2- Objectifs du Comité Scientifique Temporaire (CST) et questions posées aux membres experts du CST

Les objectifs du CST étaient les suivants :

- réaliser un état des lieux des données disponibles sur les risques potentiels à utiliser les appareils Philips Respironics concernés par le rappel du 10 juin 2021 ;
- émettre un avis sur ces données et préconiser, le cas échéant, des études complémentaires ;
- mettre à jour, le cas échéant, les recommandations émises par l'ANSM sur le maintien de l'utilisation des appareils dans l'attente de leur remplacement.

Cinq questions ont été posées aux experts :

- Peut-on évaluer les risques potentiels et le cas échéant avérés liés à l'utilisation des dispositifs de marque Philips Respironics objets du rappel du juin 2021, pour les COV et particules potentiellement libérés ?
- Si oui à la question 1, quels sont les risques court terme / long terme qui peuvent être imputables aux appareils concernés par le rappel, pour les COV et particules potentiellement libérés ?

- Dans le cas où les éléments disponibles ne sont pas suffisants, quelles études complémentaires / analyses devraient être menées ?
- Les recommandations de l'ANSM relatives, notamment, à la continuité du traitement doivent-elles être mises à jour pour les 3 types de dispositifs concernés par ce rappel : générateur de PPC et ventilateur support de vie ou pas ?
- Pour chacun de ces dispositifs sus-cités, des critères de priorisation de remplacement des machines peuvent-ils être émis ?

### 3- Evaluation du CST

Le panel d'experts du CST est composé de représentants d'associations d'usagers du système de santé, ainsi que de personnalités qualifiées en raison de leurs compétences en médecine générale, en pneumologie, en toxicologie, en matériaux et leur comportement dans les conditions d'usage et de stockage, en dispositifs médicaux et en épidémiologie.

Tous les membres ont reçu, en amont de la séance, les documents relatifs aux analyses de toxicologie commanditées par la société Philips Respironics et transmises par Philips Respironics à l'ANSM à la date du comité. Ont également été transmis un résumé de ces derniers réalisé par l'ANSM, une analyse des données de matériovigilance relatives aux dispositifs concernés par ce rappel, les publications relatives aux études épidémiologiques en lien avec ce sujet et, enfin, les extraits des informations disponibles sur les sites internet de l'ANSM, de la Food and Drug Administration et du fabricant Philips Respironics.

La première partie du CST est dédiée aux auditions publiques des acteurs concernés par ce rappel : associations de patients, PSAD, porteurs d'études épidémiologiques, rapporteurs des analyses des données de matériovigilance, sociétés savantes et autorité compétente étrangère.

#### 3.1 Conception des appareils objets du CST

**Les points soulevés lors des échanges par les experts sont les suivants :**

- La conception des appareils présente des risques d'émission de particules dans le circuit respiratoire. Ce choix de conception (mousse en contact direct avec le circuit d'air) de la part de la société Philips Respironics devrait être accompagné d'une parfaite connaissance des matériaux, de leur comportement sous contraintes mécaniques, thermiques, temps et de leur biocompatibilité. Il y a un manque d'informations sur ce point dans les documents transmis par la société Philips Respironics.

#### 3.2 Etudes pré-cliniques menées par Philips Respironics sur les appareils objets du CST

Les rapports d'essais évalués ont porté d'une part sur l'analyse des émissions de COVs d'appareils DreamStation et d'autre part sur l'évaluation de la dégradation de la mousse d'insonorisation en polyuréthane à base de polyester (PE-PUR).

**Les points soulevés lors des échanges par les experts sont les suivants :**

- La stratégie globale de tests suivie par la société Philips Respironics n'est pas compréhensible. De ce fait, malgré de nombreuses investigations déjà conduites, une évaluation précise des risques pour la santé des utilisateurs des appareils concernés par le rappel n'est pas possible. Il ressort que la méthodologie globale des études et leur pertinence est mal présentée et mal réfléchi ; le choix des tests réalisés doit être justifié.
- L'évaluation initiale de l'exposition réalisée par la société Philips Respironics n'est pas robuste et ne permet pas une interprétation sur le risque d'utiliser ces appareils. En particulier, les données présentées laissent planer un doute sur la présence même des substances annoncées par Philips en juin 2021 ou même sur le fait que ces substances proviennent des appareils concernés.

Les experts considèrent qu'il y a eu une probable confusion dans les conclusions apportées initialement entre le spectre du diméthylidiazène (DD) et celui de l'acétone.

Par conséquent la présence de DD, substance annoncée comme cancérigène par la société Philips Respironics en juin 2021, n'est pas avérée.

Ce point est confirmé par la société Philips Respironics post CST.

- Les essais complémentaires réalisés par la société Philips Respironics depuis juin 2021 présentent des failles méthodologiques.

Il serait nécessaire pour construire un plan de test de s'appuyer sur, par exemple :

- Le contenu des fiches de sécurité des matériaux ;
- La composition des matériaux et la nature du PUR utilisé ;
- La conception des circuits d'air ;
- La date limite d'utilisation définie ;
- L'environnement d'utilisation des appareils ;
- Leur conditionnement.

Les essais doivent être réalisés, par exemple, en fonction du comportement de la mousse PUR au cours du temps. Aucune preuve n'est apportée sur le fait que la mousse vieillie artificiellement est équivalente à la mousse vieillie naturellement. Devant cette incertitude que les deux processus de dégradation soient identiques, il est nécessaire de comparer la dégradation de la mousse entre mousse ancienne et mousse vieillie artificiellement.

A ce stade, il n'est pas possible de déterminer si le problème des COVs émis provient de la dégradation de la mousse ou des émissions du respirateur.

Les matériaux, tels que les PU, évoluent dans le temps. Effectuer une analyse à  $T_0$  et à  $T_{\text{appareil vieillie}}$  n'est pas représentatif de ce que reçoit le patient en terme de potentiels COVs. Il est nécessaire qu'une étude de vieillissement pertinente au regard de l'usage de l'appareil soit réalisée afin de déterminer correctement les composés dégagés au cours de l'usage et l'évolution de ces émissions, ainsi que leur toxicité potentielle. Dans les études de vieillissement artificiel, le comportement de la mousse au cours du temps devra être évalué en appliquant des paramètres pertinents du point de vue de l'utilisation habituelle des matériels, tels que les contraintes mécaniques, l'humidité... Il est attendu que des tests soient réalisés sur des appareils neufs mais également sur des appareils déjà utilisés.

Les tests dont les résultats ont été communiqués par la société Philips Respironics sont indiqués comme ayant été réalisés sur des appareils avec et sans humidificateur mais un seul type de résultat est présenté (sans humidificateur). La société Philips Respironics précise que les résultats entre les 2 types d'appareils sont identiques, cependant aucune preuve n'en est apportée.

Certains essais ayant été menés sur des appareils et leurs emballages, les COVs détectés pendant les premiers jours des tests d'émission pourraient provenir également des emballages. Il pourrait être recommandé, d'une façon générale, que le prestataire fasse tourner toute machine neuve pendant 48h avant de l'installer auprès du patient pour que le maximum de substances présentes dans un appareil neuf soit éliminées.

Par ailleurs, des COVs de même nature que ceux détectés par les tests exécutés étant habituellement présents dans l'air intérieur des logements, l'interprétation des résultats devrait prendre en compte les concentrations usuelles de ces substances dans l'air des logements.

Enfin, l'évaluation des risques telle qu'elle a été conduite, à partir des émissions caractérisées, n'est pas acceptable pour plusieurs des substances identifiées, du fait des valeurs toxicologiques de référence retenues ou construites, des facteurs d'incertitude retenus, des substances sélectionnées pour les lectures croisées (read-across), etc.

- La libération de particules est insuffisamment caractérisée

L'évaluation du risque d'émission de particules doit être améliorée. Il est nécessaire de mieux caractériser quantitativement et qualitativement les particules. Il faut connaître leur granulométrie, leur taille, leur distribution et leur identification chimique. En effet, fournir des résultats uniquement en  $PM_{10}$  et  $PM_{2,5}$  n'est pas suffisant, car même à faible dose, ces particules peuvent avoir un effet sur la santé.

Par conséquent, l'évaluation du risque réalisée par la société Philips Respironics n'est pas robuste et les experts ne peuvent se prononcer sur le risque sur la base des tests présentés par la société Philips Respironics.

### 3.3 Etudes épidémiologiques

Les études épidémiologiques suivantes ont été présentées lors des auditions :

- *Research letter - An Association between Positive Airway Pressure Device Manufacturer and Incident Cancer? A Secondary Data Analysis.* Kendzerska T et al. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2021; 204(12):148461488 (étude canadienne);
- *Research Letter - Health risks related to polyurethan foam degradation in CPAP devices used for sleep apnoea treatment.* Palm et al. The European Respiratory Journal 2022; 59(5):2200237 (étude suédoise);
- *Research Letter - Cancer risk in adherent users of polyurethane foam-containing CPAP devices for sleep apnoea.* Justeau et al. The European Respiratory Journal 2022 May 20;2200551, early view (étude française).

#### Les remarques générales des experts sont :

- Deux de ces trois études épidémiologiques, réalisées à partir de bases de données préexistantes, ne trouvent pas d'association entre l'utilisation d'appareils de PPC Philips Respironics et le risque global de cancer ou le risque de cancer du poumon (étude française et étude canadienne). L'étude suédoise, après seulement deux ans de suivi en moyenne, trouve un sur-risque global de cancer et un sur-risque de cancer du poumon parmi les utilisateurs d'appareils PPC venant de comtés qui fournissent aux patients à plus de 80% des appareils Philips Respironics. Ceci s'explique vraisemblablement par le fait que dans ces comtés, on enregistre également dans la population générale une plus forte incidence de cancers (du poumon notamment).
- A ce stade, au vu des données disponibles, il n'y a pas de sur risque cancérigène avéré scientifiquement à 5 ans (recul actuel des études).
- Néanmoins, ces trois études épidémiologiques ne peuvent à elles seules écarter tout risque de cancer associé à l'utilisation d'appareils de PPC / ventilation Philips Respironics, notamment parce que les patients souffrant d'apnées du sommeil inclus dans ces études n'ont pas été suivis suffisamment longtemps en moyenne pour qu'un éventuel sur-risque de cancer lié à l'utilisation de ces appareils puisse apparaître.
- Des données avec un recul de 7 à 10 ans ou plus sont nécessaires, détaillant les risques en fonction de différentes localisations de cancers, et de la durée cumulée d'exposition aux appareils de PPC / ventilation.
- Chacune des trois études pré-citées souffrait de limites méthodologiques, rendant incertaine l'interprétation de ses résultats.
- Il a été noté que les sociétés savantes de pneumologie auditionnées considèrent que le risque cancérigène lié à l'utilisation de ces appareils est faible, alors que les risques associés à l'arrêt du traitement sont avérés.
- L'étude suédoise montre une association entre l'utilisation de dispositifs Philips Respironics et une aggravation modérée de l'obstruction bronchique, qui n'est pas observée avec les appareils des autres fournisseurs ; néanmoins cette étude n'a pas été en mesure de prendre en compte la consommation de tabac dans ses analyses, ce qui pourrait expliquer la différence observée entre l'utilisation d'appareils de PPC Philips Respironics et d'autres appareils de PPC.
- Il a été noté que les sociétés savantes et PSAD auditionnés sont volontaires pour poursuivre les études épidémiologiques et exploiter les bases de données actuelles. Il est précisé par les sociétés savantes auditionnées qu'il n'y a aucun intérêt à mettre en place des études de cohorte ad-hoc, étant donné la durée de suivi nécessaire (plus d'une dizaine d'années) pour mettre en évidence un éventuel sur-risque de cancer. Par ailleurs l'ANSM poursuit le projet d'utiliser les données issues par croisement du SNDS et des différentes bases des prestataires.
- Concernant la priorisation du remplacement des appareils, « La FDA a recommandé, et Philips a accepté, de mettre en œuvre une approche de hiérarchisation qui garantit que les patients qui présentent une plus grande vulnérabilité à continuer à utiliser ou à cesser d'utiliser les produits rappelés reçoivent des appareils de remplacement le plus rapidement possible ».

## 4- Conclusion

### Réponse du CST à la question 1 sur l'évaluation des risques potentiels :

L'évaluation de l'exposition aux COV potentiellement libérés et des risques associés n'est pas possible à partir des données actuellement disponibles (données pré-cliniques et données épidémiologiques). Il est indispensable qu'au préalable la stratégie d'évaluation soit clarifiée et expliquée, afin de permettre l'exploitation des résultats des essais déjà réalisés. Le CST a proposé des pistes (voir ci-dessus).

Concernant les particules, celles-ci doivent être caractérisées quantitativement, physiquement et chimiquement à partir d'appareils vieilliss dans leurs conditions habituelles d'utilisation, les essais de vieillissement artificiel ne devant servir qu'à conforter ou expliquer les observations faites sur les appareils réellement utilisés par des patients. Les données épidémiologiques actuellement disponibles n'apportent pas d'éléments fiables quant à l'éventuel impact sur la santé des particules issues de la dégradation de la mousse des appareils faisant l'objet du rappel.

### Réponse du CST à la question 2 sur les risques court/long terme imputables aux dispositifs :

L'agent cancérigène prétendument identifié en juin 2021 était le diméthylidiazène (DD). Les experts considèrent que le DD a été vraisemblablement confondu avec l'acétone. Le risque lié à ce COV libéré de façon précoce évoqué par la société Philips en juin 2021 n'est donc pas avéré faute de preuve de sa présence.

En complément, l'évaluation de l'impact des COV libérés potentiellement tardivement ainsi que la libération de particules est également à réaliser. Les données pour répondre à ces questions n'existent pas actuellement.

### Réponse du CST à la question 3 sur les études et analyses complémentaires à mener :

Il est nécessaire de revoir complètement le plan des tests d'exposition menés par la société Philips Respiration. Les études épidémiologiques engagées sont à poursuivre pour évaluer notamment les risques de cancers et de maladies obstructives, en exprimant les résultats selon la durée d'exposition cumulée et, pour les cancers, en ciblant les patients exposés au-delà de 7 à 10 ans et en étudiant séparément différentes localisations cancéreuses.

L'évaluation de la faisabilité d'une étude épidémiologique utilisant les données des PSAD chaînées aux données du Système National des Données de Santé est également à poursuivre.

### Réponse du CST à la question 4 sur les recommandations faites de poursuivre le traitement :

Le remplacement des appareils doit être impérativement poursuivi selon le plan fixé par la décision de l'ANSM, la non-conformité des appareils concernés est en effet établie (dégradation de la mousse). La conformité des appareils de remplacement nécessite d'être confirmée.

Les recommandations faites par l'ANSM en juin 2021 restent valables d'autant plus que le risque lié au diméthylidiazène n'est vraisemblablement plus avéré.

Pour rappel les recommandations en vigueur sont les suivantes : « les patients doivent continuer à utiliser leurs appareils. L'arrêt d'utilisation présente un risque avéré à court terme, par exemple une somnolence accidentogène, un sur-risque cardiovasculaire, ou encore une aggravation de l'insuffisance respiratoire. D'après les premières données disponibles, le risque de cancer lié à l'utilisation de ces ventilateurs et appareils de PPC concernés n'est pas avéré. »

Elles pourront être réévaluées dès que des évaluations complémentaires notamment sur des émissions de COV tardives seront disponibles ainsi que l'évaluation de l'émission particulaire.

### Réponse du CST à la question 5 sur la possibilité d'établir des critères de priorisation de remplacement :

Pas de préconisation.

La [communication diffusée](#) par Philips le 28 juin 2022 sur son site quant à son programme de tests ne remet pas en cause les conclusions du CST.

Sur la base de cet avis d'experts, l'ANSM va exiger de Philips de clarifier sa stratégie d'évaluation du risque, et notamment les tests visant à permettre une analyse pertinente de la situation.