


Dosage sanguin du titane par
spectrométrie de masse à plasma à
couplage inductif (ICP-MS)

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation des médicaments
et des technologies à des fins de
remboursement



Dosage sanguin du titane par spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS)

Rédaction

Kossay Zaoui
Alexandre Jolicoeur

Collaboration

Chantale Provost

Coordination scientifique

Éric Potvin
Thomas Mortier

Direction

Mélanie Caron



Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteurs principaux

Kossay Zaoui, Ph. D.

Alexandre Jolicoeur, M. Sc.

Repérage de l'information scientifique

Mathieu Plamondon, M.S.I.

Bin Chen, techn. docum.

Collaboratrice interne

Chantale Provost, Ph. D.

Soutien administratif

Christine Lemire

Coordonnateurs scientifiques

Éric Potvin, Ph. D.

Thomas Mortier, Pharm. D., M. Sc.

Directrice (jusqu'au 31 janvier 2024)

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., M.B.A

Directrice

Mélanie Caron, Pharm. D, ICD.D

Équipe de l'édition

Jean Talbot

Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de

Catherine Lavoie, révision linguistique

Traduction Alain Gélinas inc., traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2024

ISBN 978-2-550-98763-5 (PDF)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2024

Ce document peut être utilisé, reproduit, imprimé, partagé et communiqué, en tout ou en partie, à des fins non commerciales, éducatives ou de recherche uniquement, à condition que l'INESSS soit dûment mentionné comme source. Les photos, images, figures ou citations peuvent être associées à des droits d'auteur spécifiques et nécessitent une autorisation de la part de l'INESSS avant utilisation. Tout autre usage de cette publication, y compris sa modification en tout ou en partie ou visant des fins commerciales, doit faire l'objet d'une autorisation préalable de l'INESSS. Une autorisation peut être obtenue en formulant une demande à droitdauteur@inesss.qc.ca.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Dosage sanguin du titane par spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS). Avis rédigé par Kossay Zaoui et Alexandre Jolicoeur. Québec, Qc : INESSS; 2024. 27 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Consultations ad hoc

Pour ce rapport, les membres consultés sont :

D^r Yves Anger, médecin-conseil, Commission des normes, de l'équité, de la santé et de la sécurité du travail (CNESST), Québec

D^r Patrice Montminy, médecin chirurgien orthopédiste, Polyclinique de la Capitale – orthopédie, Québec

D^{re} Nabyla Titri, médecin spécialiste en médecine du travail, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal

D^r Pier-Alexandre Vasil, médecin résident en santé publique et médecine préventive, Université de Montréal (UdM), Montréal

D^r Mathieu Valcke, toxicologue, Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), Québec

D^r Pascal-André Venditoli, médecin chirurgien orthopédiste, Centre de recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (HMR), Montréal

Autres contributions

L'Institut tient à aussi à remercier toutes les personnes qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés.

Déclaration d'intérêts

Pour l'ensemble des cliniciens consultés, les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la Politique de prévention, d'identification, d'évaluation et de gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs de l'INESSS¹.

Les auteurs et auteures de ce rapport déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de cet avis.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document. Les conclusions et les recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

¹ <https://www.inesss.qc.ca/a-propos/documents-institutionnels.html#c48>.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	IV
SIGLES ET ACRONYMES	IV
INTRODUCTION.....	1
1 MÉTHODOLOGIE D'ÉVALUATION	2
1.1 Question décisionnelle.....	2
1.2 Questions d'évaluation	2
1.3 Données issues de la documentation scientifique et de la littérature grise.....	3
1.3.1 Stratégie de repérage de l'information et de la sélection des publications	3
1.3.2 Évaluation de la qualité méthodologique.....	4
1.4 Données contextuelles et expérientielles	4
1.5 Évaluation économique.....	5
1.6 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêt.....	5
2 CONTEXTE D'ÉVALUATION.....	6
2.1 Problématique	6
2.2 Dosage du titane	6
2.2.1 Modalité d'administration du test	7
2.2.2 Interventions comparatrices	7
3 DIMENSION SOCIOCULTURELLE	8
3.1 Recommandations des agences à l'égard du dosage sanguin du titane	8
3.2 Contexte social et politique	9
3.2.1 Constats	9
4 DIMENSION POPULATIONNELLE.....	10
4.1 Exposition systémique au titane.....	10
4.2 Exposition au titane en milieu de travail	10
4.2.1 Cancer du poumon.....	11
4.2.2 Syndrome des ongles jaunes	11
4.3 Toxicités associées à l'utilisation du titane en orthopédie	11
4.3.1 Métallose et pseudotumeurs.....	11
4.3.2 Toxicité rénale.....	12
4.4 Situation actuelle et besoins non comblés.....	12
4.4.1 Constats	13
5 DIMENSION CLINIQUE.....	14
5.1 Utilité clinique	14
5.1.1 Données issues de la documentation scientifique.....	14
5.1.2 Qualité méthodologique et limites des publications	14
5.1.3 Niveau de titane sanguin chez les porteurs d'implants de la hanche	14

5.1.4	Toxicités liées à la concentration élevée de titane dans le sang.....	15
5.1.5	Constats	16
6	DIMENSION ORGANISATIONNELLE	17
6.1.1	Constats	18
7	DIMENSION ÉCONOMIQUE	19
7.1	Efficiences.....	19
7.1.1	Revue de la documentation scientifique économique.....	19
7.1.2	Efficiences du dosage du titane sanguin selon l'INESSS.....	19
7.1.3	Perspective du centre à l'origine de la demande et des cliniciens consultés.....	19
7.2	Analyse d'impact budgétaire	20
7.3	Constats	22
	CONSTATS ET INCERTITUDES	23
	RÉSUMÉ DE L'ANALYSE ET RECOMMANDATIONS DE L'INESSS	25
	RÉFÉRENCES.....	26

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Questions d'évaluation	2
Tableau 2	Impact budgétaire de l'introduction au <i>Répertoire</i> du dosage du titane sanguin	21

RÉSUMÉ

Introduction

Une demande d'introduction d'une nouvelle analyse au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé « *Répertoire* ») a été transmise à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) selon le mécanisme d'évaluation des nouvelles analyses de biologie médicale. Le mandat confié vise à évaluer le dosage sanguin du titane dans le cadre de la prise en charge des toxicités potentiellement associées à ce métal, notamment dans un contexte de chirurgie orthopédique ou d'une exposition professionnelle. Étant donné que ce test ne figure pas dans le *Répertoire*, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) juge nécessaire que la pertinence de cette analyse soit évaluée selon une perspective provinciale.

Méthodologie

Pour répondre aux questions d'évaluation, une revue rapide de la littérature scientifique a été réalisée à partir de publications répertoriées dans des bases de données bibliographiques et dans d'autres sources d'information. Des consultations ont également été menées auprès de cliniciens et d'autres parties prenantes. La méthodologie a été déployée autour de neuf questions d'évaluation portant sur les cinq dimensions du cadre d'appréciation de la valeur des interventions de l'INESSS. Une analyse d'impact budgétaire considérant les coûts liés à l'introduction du dosage du titane au *Répertoire* a été réalisée. Les coûts ont été projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du système de soins de santé. L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété et synthétisé sous la forme de constats afin de guider le processus d'analyse par le comité des expertises internes en vue de l'élaboration de recommandations.

Contexte de l'évaluation

Le titane est un élément chimique relativement abondant qui appartient à la famille des métaux. Il est largement utilisé dans le domaine médical, notamment dans les implants chirurgicaux en raison de sa faible densité, de son excellente résistance à la corrosion et de sa biocompatibilité. Le dioxyde de titane (TiO₂) est aussi employé comme additif alimentaire et colorant dans divers procédés industriels. Les travailleurs de certains secteurs, tels que l'agroalimentaire et la fabrication de peintures et de cosmétiques, peuvent être exposés aux nanoparticules du titane. Bien qu'il soit préalablement admis que le titane et ses alliages soient biologiquement inertes, la division des métaux du Centre de toxicologie du Québec (CTQ) reçoit chaque année des demandes de dosage sanguins du titane pour le suivi de patients ayant bénéficié d'une chirurgie de remplacement de la hanche ou pour le suivi de travailleurs exposés aux nanoparticules de titane. Puisque le CTQ effectue déjà le dosage de plusieurs métaux utilisés dans la fabrication d'implants orthopédiques, notamment le chrome et le cobalt, l'ajout du titane à

l'offre de services permettrait entre autres d'éviter les envois hors Québec et de réduire le temps de réponse.

Dimension socioculturelle

Les documents d'agences réglementaires nationales et internationales examinés ne contiennent pas de recommandations quant au dosage des ions de titane chez les patients ayant subi une arthroplastie métal-sur-métal de la hanche, ni fourni d'informations sur un seuil de référence dans le sang. Ils indiquent qu'aucune preuve n'a été retenue démontrant une association entre des concentrations élevées de titane et les éventuels effets indésirables occasionnellement observés. Seule la FDA (Food and Drug Administration) a rapporté que les patients porteurs d'implants de la hanche métal-sur-métal peuvent présenter des niveaux élevés d'ions métalliques du titane dans le sang sans fournir des seuils d'exposition de référence à ce métal.

Au Québec, à ce jour, aucun document de recommandations ou de lignes directrices concernant le dosage du titane dans le sang n'a été produit.

Dimension populationnelle

Les données de biosurveillance montrent que les substances contenant du titane sont peu préoccupantes pour la santé de la population générale au Canada aux niveaux actuels d'exposition systémique. À une certaine concentration, les nanoparticules de titane peuvent entraîner une surcharge pulmonaire et conduire à une réaction inflammatoire. Il existe des limites recommandées d'exposition pour diminuer le risque d'inflammation et de cancer. Les patients porteurs de prothèses de la hanche peuvent présenter un taux plus élevé de titane sanguin. Quelques cas isolés ont suggéré une association entre les concentrations élevées et la métallose, causée par le rejet de particules métalliques dans les tissus environnants. Plus rarement, des manifestations systémiques peuvent survenir. Contrairement aux concentrations sanguines de cobalt et de chrome, celle du titane associée à des toxicités locales ou systémiques chez les patients porteurs d'implants n'a pas encore été établie. Une majorité de cliniciens ont mentionné que l'absence de valeurs de références en lien avec le dosage du titane risque de générer des questions difficiles à répondre et un climat anxigène pour le patient.

Le dosage du titane est actuellement réalisé hors Québec et la plupart des demandes proviennent d'orthopédistes et concernent principalement la suspicion de métallose. Les cliniciens ont mentionné que la métallose est rare, mais mine la qualité de vie des personnes. Elle est surtout confirmée par imagerie médicale et conduit souvent à une révision chirurgicale. Certains cliniciens ont mentionné que le dosage du titane pourrait être envisagé dans le cadre d'un diagnostic d'exclusion, suivant une confirmation de métallose par les examens physiques et les résultats d'imagerie. D'autres pensent que le test pourrait être utilisé dans un contexte de recherche, notamment pour les travailleurs surexposés.

Dimension clinique

Une recherche de la documentation scientifique a permis de repérer deux études observationnelles de cohortes et deux rapports de cas comprenant des résultats sur une possible association entre les concentrations élevées de titane dans le sang et les toxicités systémiques, ainsi que la validation d'un intervalle de référence pour les ions de titane chez les patients porteurs d'implants de hanche fonctionnels. Les résultats suggèrent qu'une élévation des niveaux de titane dans le sang peut être constatée chez les patients porteurs de certains implants chirurgicaux. Cette élévation des ions de titane dans le sang pourrait être indirectement liée à des toxicités systémiques et neurologiques. Ces toxicités demeurent rares et mériteraient davantage de recherche afin de mieux repérer les facteurs de risques et de protection. Aucune étude portant sur la survenue des toxicités à la suite d'une exposition professionnelle au titane n'a été repérée.

Dimension organisationnelle

Selon le MSSS, le CTQ serait l'unique laboratoire désigné pour réaliser les dosages de titane par spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif, advenant son introduction au *Répertoire*. Le CTQ a déclaré posséder les ressources humaines et matérielles nécessaires pour répondre à la demande provinciale dans un délai de deux semaines. Les cliniciens consultés ont mentionné être en accord avec le délai proposé. Advenant l'ajout de l'analyse au *Répertoire*, il est raisonnable de penser que la volumétrie sera plus élevée que celle actuellement réalisée hors Québec.

Dimension économique

L'efficacité du test proposé ne peut être évaluée avec justesse, considérant que les issues cliniques et les coûts ne peuvent être adéquatement mesurés ou approximés. La valeur pondérée de cette analyse est de 62,88. L'introduction de l'analyse proposée au *Répertoire* pourrait, au cours des 3 premières années, engendrer des économies de 45 672 \$ selon le scénario inférieur ou engendrer des coûts de 149 570 \$ selon le scénario supérieur.

RECOMMANDATION GÉNÉRALE DE L'INESSS

À la lumière des constats dégagés à partir des cinq dimensions de valeur qui mettent en évidence, à l'échelle provinciale, la rareté des toxicités associées au titane en orthopédie ou d'origine professionnelle et sans aucun lien de cause à effet établi chez les patients, ainsi que l'absence d'un seuil de référence permettant d'interpréter les résultats du dosage sanguin de ce métal, et la faiblesse des données scientifiques soutenant l'utilité clinique d'un tel test, l'INESSS estime qu'il n'y a pas, à l'heure actuelle, suffisamment de preuves pour recommander l'introduction au Répertoire d'un test de dosage sanguin du titane.

SUMMARY

Determination of Blood Titanium Levels

Introduction

A request to introduce a new test to the *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (hereinafter referred to as the “*Répertoire*”) has been submitted to the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), in accordance with the evaluation mechanism for new medical biology tests. The mandate given was to evaluate blood titanium levels as part of the management of toxicities potentially associated with this metal, particularly in the case of orthopedic surgery or occupational exposure. As this test is not listed in the *Répertoire*, the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) considers it necessary to evaluate the relevance of this test from a provincial perspective.

Methodology

To answer the evaluation questions, a rapid review of the scientific literature was conducted, based on publications listed in bibliographic databases and other information sources. Consultations were also held with clinicians and other stakeholders. The methodology was based on nine evaluation questions covering the five dimensions of the INESSS framework for evaluating the value of interventions. A budgetary impact analysis was conducted, considering the costs associated with the introduction of titanium blood levels testing in the *Répertoire*. Costs were projected over a three-year time period from the perspective of the healthcare system. All the scientific, contextual and experiential data were interpreted and synthesized into findings to guide the analysis process by the Internal Expertise Committee, in order to make recommendations.

Evaluation Background

Titanium is a relatively abundant chemical element belonging to the metal family. It is widely used in the medical field, particularly in surgical implants, due to its low density, excellent corrosion resistance and biocompatibility. Titanium dioxide (TiO₂) is also used as a food additive and colourant in various industrial processes. Workers in certain industries, such as the food, paint and cosmetics industries, can be exposed to titanium nanoparticles. Although titanium and its alloys have traditionally been considered biologically inert, the Metals Division of the Centre de toxicologie du Québec (CTQ) receives requests every year for the testing of titanium blood levels to monitor patients who have undergone hip replacement surgery, or to monitor workers exposed to titanium nanoparticles. Since the CTQ already tests for several metals used in the manufacture of orthopedic implants, notably chromium and cobalt, the addition of titanium to the service offering would, among other things, avoid shipments outside Quebec and reduce response time.

Socio-Cultural Dimension

The national and international regulatory agency documents reviewed do not contain recommendations for titanium ion testing in patients undergoing metal-on-metal hip arthroplasty, nor do they provide information on a reference threshold in blood. They state that no evidence has been found to demonstrate an association between high titanium concentrations and any adverse effects occasionally observed. Only the FDA (Food and Drug Administration) has reported that patients with metal-on-metal hip implants may have elevated levels of titanium metal ions in their blood, without providing reference exposure thresholds for this metal.

In Quebec, to date, no recommendations or guidelines for titanium blood testing have been produced.

Population Dimension

Biomonitoring data show that titanium-containing substances are of little health concern to the general population in Canada at current levels of systemic exposure. At certain concentrations, titanium nanoparticles can cause lung overload and lead to an inflammatory response. Recommended exposure limits exist to reduce the risk of inflammation and cancer. Patients with hip replacements may have higher levels of titanium in their blood. A few isolated cases have suggested an association between high concentrations and metallosis, caused by the release of metal particles into surrounding tissues. More rarely, systemic manifestations may occur. Unlike blood levels of cobalt and chromium, titanium levels associated with local or systemic toxicity in implant patients have yet to be established. A majority of clinicians mentioned that the absence of reference values for titanium levels is likely to raise questions that are difficult to answer, and a climate of anxiety for the patient.

Titanium testing is currently conducted outside Quebec, and most requests come from orthopedists, mainly for suspected metallosis. Clinicians report that metallosis is rare but undermines people's quality of life. It is mostly confirmed by medical imaging and often leads to surgical revision. Some clinicians mentioned that titanium testing could be considered as part of a diagnosis of exclusion, following confirmation of metallosis by physical examinations and imaging results. Others believe testing could be used for research purposes, particularly for overexposed workers.

Clinical Dimension

A search of the scientific literature identified two observational cohort studies and two case reports with findings on a possible association between elevated blood titanium levels and systemic toxicities, as well as the validation of a reference range for titanium ions in patients with functional hip implants. The results suggest that elevated blood titanium levels can be observed in patients with certain surgical implants. This rise in blood titanium ions could be indirectly linked to systemic and neurological toxicities. These toxicities remain rare, and merit further research to better identify risk and

protective factors. No studies on the occurrence of toxicities following occupational exposure to titanium have been identified.

Organizational Dimension

According to the MSSS, the CTQ would be the only laboratory designated to perform titanium testing by inductively coupled plasma mass spectrometry, should it be included in the *Répertoire*. The CTQ stated that it had the human and material resources required to respond to the provincial request within two weeks. The clinicians consulted agreed with the proposed timeframe. Should the test be added to the *Répertoire*, it is reasonable to assume that the volume will be higher than that currently performed outside Quebec.

Economic Dimension

The effectiveness of the recommended test cannot be accurately evaluated, given that clinical outcomes and costs cannot be adequately measured or approximated. The weighted value of this analysis is 62.88. The introduction of the recommended test in the *Répertoire* could, over the first 3 years, generate savings of \$45,672 under the lower scenario, or costs of \$149,570 under the higher scenario.

GENERAL INESSS RECOMMENDATION

Based on the findings of the five value dimensions, which highlight the rarity of titanium-related toxicities in orthopedics at the provincial level, or those of occupational origin with no established cause-and-effect relationship in patients, given the absence of a reference threshold for interpreting titanium blood test results, and the weakness of scientific data supporting the clinical usefulness of such a test, the INESSS considers that there is insufficient evidence currently to recommend the inclusion of a titanium blood test in the *Répertoire*.

SIGLES ET ACRONYMES

CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CHUSJ	Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine
CTQ	Centre de toxicologie du Québec
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
FDA	U.S Food and Drug Administration
ICP-MS	de l'anglais <i>Inductively coupled plasma mass spectrometry</i> (spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif)
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
JBI	Joanna Briggs Institute
MSSS	ministère de la Santé et des Services sociaux
ROBINS-I	de l'anglais <i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions</i> (
Ti	titane
TiO ₂	dioxyde de titane
VPP	valeur prédictive positive

INTRODUCTION

Nature de la demande présentée à l'INESSS

La demande d'introduction d'une nouvelle analyse au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé « *Répertoire* ») a été effectuée par le Centre de toxicologie du Québec (CTQ) et transmise à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) selon le mécanisme d'évaluation des nouvelles analyses de biologie médicale². Cet avis a pour but de présenter au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) une recommandation relative à l'introduction au *Répertoire* d'une analyse pour le dosage sanguin du titane chez les patients suspectés d'avoir été exposés dans un cadre professionnel ou médical.

Description de la demande

Ces informations sont basées sur celles transmises par le laboratoire demandeur et agissent comme un point de départ pour amorcer ces travaux. Bien que la demande ait été effectuée par le CTQ, l'INESSS a procédé à l'évaluation de la pertinence d'introduire le dosage sanguin du titane au *Répertoire* pour l'ensemble des besoins cliniques à l'échelle du Québec.

Demandeur	Centre de toxicologie du Québec (CTQ)
Nom de l'analyse	Dosage sanguin du titane par spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS).
Objectif	Mesurer la concentration du titane sanguin des patients suspectés d'être aux prises avec des toxicités induites par une surexposition à ce métal ou à ces composés.
Population cible	Patients ayant un implant en titane et travailleurs suspectés d'avoir eu une exposition toxique à ce métal.
Comparateurs	Suivi clinique standard sans dosage sanguin du titane.
Modalités, trajectoire de l'échantillon et temps de réponse	Le prélèvement sanguin sera effectué au centre de prélèvement de l'établissement local. Le spécimen est ensuite envoyé au laboratoire désigné et préparé pour une analyse par l'ICP-MS. L'analyse est proposée pour une hiérarchisation suprarégionale. Le temps de réponse indiqué dans la demande initiale est de 15 jours.
Valeur pondérée*	62,88 dans le cas où le protocole proposé par le demandeur est utilisé.
Analyses prévues annuellement	Au cours des 3 prochaines années, le demandeur prévoit un volume total estimé à 200 dosages par année, à l'échelle provinciale.

* La valeur pondérée est une valeur relative qui reflète les ressources nécessaires (humaines et matérielles) à la réalisation d'une procédure de biologie médicale.

² Ministère de la Santé et des Services sociaux. Biologie médicale [site Web]. Disponible à : <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/soins-et-services/biologie-medicale/>.

1 MÉTHODOLOGIE D'ÉVALUATION

1.1 Question décisionnelle

Est-ce que le dosage sanguin du titane par ICP-MS est suffisamment pertinent pour recommander son introduction au *Répertoire* ?

1.2 Questions d'évaluation

La démarche d'évaluation comprend une revue rapide de la documentation scientifique, une recherche de la littérature grise et une consultation menée auprès de cliniciens spécialisés en chirurgie orthopédique, santé publique, médecine préventive, toxicologie et médecine du travail. Afin de répondre à la question décisionnelle, des questions d'évaluation ont été formulées selon les cinq dimensions de l'*Énoncé de principes et de fondements éthiques*³ du cadre d'appréciation de la valeur des interventions de l'INESSS : socioculturelle, populationnelle, clinique, organisationnelle et économique (voir le [tableau 1](#)).

Tableau 1 Questions d'évaluation

DIMENSIONS	QUESTIONS D'ÉVALUATION
Socioculturelle	Quels sont les aspects politiques, historiques, sociaux ou culturels ainsi que les positions publiques et les barrières des différentes parties prenantes concernant le dosage sanguin du titane ?
Populationnelle	Quelle est la situation actuelle en matière d'offre de dosage sanguin du titane au Québec (méthode, temps réponse, volumétrie, accès équitable) ?
	Quelle est l'ampleur des besoins anticipés relativement au dosage sanguin du titane afin d'offrir un accès équitable et cliniquement pertinent à toutes les personnes concernées ?
Clinique	Est-ce que le dosage sanguin du titane permet d'optimiser l'issue thérapeutique des patients concernés ?
	Est-ce que le dosage sanguin du titane permet d'orienter la prise en charge des patients concernés ?
	Quel est l'effet du dosage sanguin du titane sur la qualité de vie et la santé des patients concernés ?
Organisationnelle	Quels sont les exigences ou les répercussions du dosage sanguin du titane en ce qui concerne : les procédés, les installations, les équipements, les compétences professionnelles, l'organisation des ressources hospitalières, médicales ou professionnelles, les protocoles cliniques, les modalités de suivi des patients, le temps de réponse, le transport des échantillons et le risque d'augmentation de la volumétrie ?

³ https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuAdmin/INESSS-Enonce-de-principes-2021_VF.pdf

DIMENSIONS	QUESTIONS D'ÉVALUATION
Économique	Le dosage sanguin du titane est-il une approche efficiente par rapport aux standards de soins ?
	Quel serait l'impact budgétaire de l'introduction de cette analyse au <i>Répertoire</i> ?

1.3 Données issues de la documentation scientifique et de la littérature grise

1.3.1 Stratégie de repérage de l'information et de la sélection des publications

Le repérage de la littérature a été mené par une conseillère en information scientifique (bibliothécaire), en collaboration avec l'équipe de projet. Les bases de données bibliographiques MEDLINE, Embase et EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment) ont été interrogées en janvier 2024 en tenant compte des concepts suivants : titane, implant et toxicité.

Les résultats ont été limités aux documents publiés en anglais ou en français de 2015 à 2024.

D'autres sources spécialisées, dont des sources de littérature grise, ont été consultées : sites Web d'agences en évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé et en services sociaux et sites Web d'associations professionnelles et de sociétés savantes, l'objectif étant d'y repérer des guides de pratique clinique, des consensus d'experts ou des énoncés de positions relatives à la pertinence ou non d'effectuer le dosage sanguin du titane pour les situations cliniques ciblées ci-dessus et aux toxicités induites par ce métal au moyen de la méthode ICP-MS (voir l'annexe B du document *Annexes complémentaires*). Les moteurs de recherche Google et Google Scholar ont aussi été mis à contribution afin de repérer des documents pertinents. Les références des documents retenus ont été également consultées afin de compléter la recherche documentaire. Les documents transmis par le centre demandeur ont été examinés pour parfaire la collecte d'informations.

La stratégie élaborée pour chacune des bases de données bibliographiques ainsi que la liste des autres sources consultées se trouvent aux annexes A et B du document *Annexes complémentaires*.

Les critères de sélection des publications figurent à l'annexe C du document *Annexes complémentaires*. La sélection des études (voir l'annexe D du même document) et l'extraction des informations et des résultats d'intérêt ont été réalisées par deux professionnels et vérifiées par le coordonnateur. Les tableaux d'extraction sont disponibles sur demande.

1.3.2 Évaluation de la qualité méthodologique

L'évaluation de la qualité méthodologique des études (voir l'annexe G du document *Annexes complémentaires*) a été réalisée en double aveugle au moyen des outils ROBINS-I (de l'anglais *Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions* (risque de biais dans les études non randomisées – relatif aux interventions)), *JBIs tool for assessing case series* et *JBIs Critical Appraisal Checklist for case reports* pour les études de cas.

Les désaccords ont été réglés par consensus.

1.4 Données contextuelles et expérientielles

Afin de mobiliser les parties prenantes, des consultations ad hoc ont été réalisées auprès de cliniciens spécialisés en chirurgie orthopédique, santé publique, médecine du travail et toxicologie. L'information et les perspectives pertinentes pour l'évaluation sont résumées sous une forme narrative qui expose les principaux constats et incertitudes exprimés.

Parallèlement, l'INESSS a procédé à une consultation en ligne auprès des directeurs de laboratoires de biologie médicale afin de broser un tableau plus précis de la situation actuelle en matière d'offre de services pour le dosage du titane dans les grappes du Québec. Les questions constituant ce sondage sont présentées à l'annexe F du document *Annexes complémentaires*.

Un autre sondage a été acheminé à l'Association d'orthopédie du Québec afin d'obtenir la perspective de ses membres sur la pertinence de recourir au dosage sanguin du titane. Les questions constituant ce sondage sont également présentées à l'annexe F du document *Annexes complémentaires*.

Les informations recueillies par ces sondages sont présentées comme sources supplémentaires de données contextuelles et expérientielles dans les sections prévues à cet effet.

En outre, l'INESSS a demandé à la Direction générale de l'intelligence d'affaires et de l'analytique de la Régie de l'assurance maladie du Québec d'explorer les données relatives aux interventions chirurgicales concernant des implants métal-sur-métal de la hanche en titane. De plus, l'INESSS a également sollicité la Direction des acquisitions de fournitures médicales spécialisées du Centre d'acquisitions gouvernementales du Québec (CAG) pour obtenir des informations sur les achats des implants mentionnés précédemment. Les directions sollicitées n'ont pas pu fournir à l'INESSS les informations demandées en raison de rapports de vente et de codes d'identification incomplets, qui ne mentionnaient pas spécialement le titane.

1.5 Évaluation économique

Une revue rapide de la documentation scientifique a été effectuée afin de repérer des données relativement à l'efficacité de l'analyse du dosage sanguin du titane par l'ICP-MS. La stratégie de recherche documentaire figure à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*.

Une analyse d'impact budgétaire considérant les coûts liés à l'ajout au *Répertoire* de l'analyse du dosage sanguin du titane par l'ICP-MS a aussi été réalisée. Les coûts ont été projetés sur un horizon de trois ans selon la perspective du système de soins de santé québécois.

1.6 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêt

L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété et apprécié à l'aide d'une approche basée sur l'appréciation globale de la valeur définie selon cinq dimensions : socioculturelle, populationnelle, clinique, organisationnelle et économique. Les constats issus de cette démarche évaluative ont servi à guider le processus d'analyse par le Comité des expertises internes en vue de l'élaboration de recommandations.

Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, toutes les personnes consultées ont rempli un formulaire de déclaration des conflits d'intérêts et de rôles, directs ou indirects, qui sont divulgués dans les pages liminaires de cet avis.

2 CONTEXTE D'ÉVALUATION

2.1 Problématique

Le titane (Ti) est un élément métallique non essentiel parmi les plus abondants dans la croûte terrestre (le 9^e en importance). Le titane peut être associé à différents éléments chimiques afin de créer des alliages légers qui offrent une grande résistance à la corrosion. Il est l'un des matériaux les plus utilisés en chirurgie pour fabriquer des implants orthopédiques et dentaires en raison de sa tenue mécanique et de sa biocompatibilité.

Par ailleurs, des travailleurs de certains secteurs industriels peuvent être exposés aux microparticules et aux nanoparticules de titane (Anita V. Tibau, 2019). Le dioxyde de titane (TiO₂) est couramment utilisé en industrie, notamment dans le secteur de l'agroalimentaire⁴, des peintures, de l'aéronautique, du papier, du plastique, de la céramique et du caoutchouc (Kim *et al.*, 2019).

Bien qu'il soit préalablement admis que le titane et ses alliages soient biologiquement inertes, la division des métaux du CTQ reçoit chaque année des demandes de dosage sanguins du titane pour le suivi de patients ayant bénéficié d'une chirurgie de remplacement de la hanche avec un implant fait de titane ou pour le suivi de travailleurs potentiellement surexposés aux nanoparticules de titane. Puisque le CTQ effectue déjà le dosage de plusieurs métaux utilisés dans la fabrication d'implants orthopédiques, notamment le chrome et le cobalt, l'ajout du titane à l'offre de services permettrait entre autres d'éviter les envois hors Québec et de réduire le temps de réponse.

2.2 Dosage du titane

La méthode proposée est la spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ou ICP-MS, de l'anglais *inductively coupled plasma mass spectrometry*). Il s'agit d'une technique d'analyse puissante qui possède une limite de détection très basse et constitue la technologie la plus utilisée pour la détection et la quantification des métaux (Sarmiento-Gonzalez *et al.*, 2008). Elle est divisée en deux étapes :

- 1) *Le plasma inductivement couplé (ICP)* : Il s'agit d'un plasma à haute température (généralement de l'argon) qui ionise l'échantillon en transformant les éléments en leurs ions constitutifs.
- 2) *La spectrométrie de masse (MS)* : Elle permet de séparer et de quantifier les ions en fonction de leur rapport masse / charge. Elle détermine et quantifie les éléments présents dans l'échantillon en mesurant la masse des ions.

⁴ En Europe, le TiO₂ est désigné sous le nom de E171, conformément aux exigences européennes relatives à l'étiquetage des additifs alimentaires. Au Canada, le TiO₂ est désigné sous le nom de « colorant » dans la liste des ingrédients alimentaires. Voir : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/aliments-nutrition/rapports-publications/dioxyde-titane-additif-alimentaire-rapport-connaissances-scientifiques.html>.

2.2.1 Modalité d'administration du test

L'analyse est proposée pour une hiérarchisation suprarégionale. Le temps de réponse proposé dans la demande initiale est de 15 jours. Le prélèvement sanguin serait effectué au centre de prélèvement de l'établissement local, puis envoyé au laboratoire désigné et apprêté pour une mesure de la concentration en titane. Selon le MSSS, le CTQ serait l'unique laboratoire désigné pour réaliser les dosages de titane advenant son introduction au *Répertoire*, en raison de son statut de laboratoire de référence en toxicologie à l'échelle provinciale.

2.2.2 Interventions comparatrices

Le présent rapport vise à statuer sur la pertinence d'utiliser un test de dosage sanguin du titane pour évaluer la concentration sanguine de ce métal et son association potentielle à la survenue de toxicités chez des personnes porteuses d'un implant en titane ou surexposées à des nanoparticules dans un contexte professionnel afin d'optimiser la prise en charge des symptômes observés. L'intervention comparatrice est donc une prise en charge des patients sans dosage sanguin avec une évaluation clinique standard, dépendamment des expositions individuelles.

3 DIMENSION SOCIOCULTURELLE

3.1 Recommandations des agences à l'égard du dosage sanguin du titane

La revue de la littérature scientifique et grise a permis de repérer deux documents, soit un rapport du Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) mandaté par la Commission européenne sur la sécurité des prothèses, notamment de la hanche avec composantes métal-sur-métal [2014] et un rapport de l'Ontario Health Technology Advisory Committee (OHTAC) sur l'innocuité de l'arthroplastie de resurfaçage de la hanche avec composantes métal-sur-métal [2012]. Le rapport du SCENIHR mentionne que tous les types de prothèses avec composantes métal-sur-métal utilisées en arthroplastie de la hanche relarguent des particules métalliques. Le dépôt de ces substances dans les liquides corporels et les tissus peuvent entraîner des effets indésirables locaux et systémiques. Des préoccupations précises liées à une possible exposition systémique au cobalt et (ou) au chrome sont soulevées notamment en ce qui a trait au fonctionnement des organes, et aux effets cancérigène et tératogène. Le Comité reconnaît l'importance de suivre les concentrations du chrome et du cobalt dans le sang et de fixer des seuils associés à la survenue d'effets indésirables systémiques. Le SCENIHR mentionne que l'incidence additionnelle des ions de titane devrait faire l'objet de recherches cliniques (OHTAC, 2012; SCENIHR, 2014). L'OHTAC rapporte que les connaissances entourant l'effet des concentrations de cobalt et de chrome dans le sang et l'urine des patients ayant bénéficié d'un resurfaçage de la hanche en métal augmentent, mais qu'il n'y a toujours pas de preuves concluantes que l'exposition à des concentrations élevées d'ions métalliques entraîne des conséquences biologiques néfastes. Aucune conclusion propre au titane n'est apportée par les auteurs de l'OHTAC.

Selon une revue (Matharu *et al.*, 2015) ayant comparé les directives d'agences réglementaires du Royaume-Uni, d'Europe, des États-Unis, d'Australie et du Canada sur le suivi des patients ayant bénéficié d'une arthroplastie de la hanche métal-sur-métal, seule la U.S. Food and Drug Administration (FDA) a spécialement précisé que les patients porteurs d'implants de la hanche métal-sur-métal peuvent présenter des niveaux élevés d'ions métalliques, y compris ceux du titane dans leur sang. Selon cet organisme, les chirurgiens orthopédistes devraient envisager de mesurer les taux d'ions métalliques dont le titane chez les patients présentant des symptômes d'une réaction indésirable aux débris métalliques dans le cadre de leur évaluation clinique globale. Toutefois, pour décider des actions thérapeutiques appropriées à mettre en place, les concentrations d'ions métalliques doivent être interprétées en conjonction avec le contexte clinique global, ce qui comprend les symptômes, les observations physiques et d'autres résultats diagnostiques (FDA, 2019).

3.2 Contexte social et politique

À ce jour, les données toxicologiques du titane, fournies par la Commission des normes, de l'équité, de la santé et de la sécurité du travail (CNESST) et par l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST), sont limitées.

En vertu de l'article 68 de la *Loi canadienne pour la protection de l'environnement* (1999), les ministres de l'Environnement et de la Santé ont réalisé une évaluation de 13 substances formant le « *groupe des substances contenant du titane*⁵ » qui inclut le TiO₂, afin de déterminer si elles présentent ou peuvent présenter un risque pour l'environnement ou la santé humaine (voir l'annexe E du document *Annexes complémentaires*).

Les résultats publiés en 2023 sont fondés sur les données canadiennes de biosurveillance liées à l'exposition humaine, qui consistent à mesurer, notamment dans le sang, les concentrations de substances dans le cadre d'études ou d'enquêtes sur la santé. L'exposition environnementale à ces 13 substances a été menée par l'approche de la classification du risque écologique des substances inorganiques (CRE-I) à l'aide d'une modélisation prédictive et d'une analyse des concentrations de métaux mesurées.

Le gouvernement a conclu que les 13 substances contenant du titane ne sont pas nocives pour la santé humaine ou l'environnement (Canada, 2023a). Pour plus de détails, consulter la [section 4.1](#).

3.2.1 Constats

- Parmi les agences internationales s'étant positionnées sur la surveillance des ions métalliques sanguins dans un contexte d'arthroplastie de la hanche, seule la FDA mentionne que le dosage sanguin du titane pourrait être envisagé en cas de relargage de débris métalliques suspectés.
- Les cliniciens consultés mentionnent que les informations concernant l'exposition au titane et ses composés sont limitées selon les documents de référence utilisés en toxicologie, au Québec.
- Une évaluation réalisée par le gouvernement du Canada a conclu que l'exposition actuelle à 13 substances contenant du titane ne constitue pas un danger pour la santé humaine et l'environnement.

⁵ <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/substances-chimiques/substances-troisieme-phase-plan-gestion-produits-chimiques/groupe-substances-contenant-titane.html>.

4 DIMENSION POPULATIONNELLE

4.1 Exposition systémique au titane

L'exposition humaine aux substances contenant du titane se fait par l'intermédiaire de certains produits de consommation. De petites quantités de TiO_2 sont ajoutées à certains produits d'hygiène personnelle, préparations pharmaceutiques et aliments transformés pour améliorer leur couleur blanche et leur opacité et aider à bloquer les rayons ultraviolets. Le TiO_2 peut être désigné sous le nom de blanc de titane, ou additif E171 (Canada, 2023b).

L'alimentation est une source majeure d'exposition de la population générale au titane. Selon les données de biosurveillance provenant d'un échantillon représentatif de la population générale canadienne, le titane n'a pas été détecté à une concentration égale ou supérieure à la limite de détection de $10 \mu\text{g} / \text{L}$ dans le sang chez 99,97 % des sujets âgés de 3 à 79 ans (Canada, 2023a). L'ensemble des données toxicologiques⁶ présentées dans le rapport consulté montrent que les substances contenant du titane sont considérées comme peu préoccupantes pour la santé de la population générale du Canada, aux niveaux actuels d'exposition systémique.

4.2 Exposition au titane en milieu de travail

En milieu de travail, l'exposition au TiO_2 se fait principalement par les poudres ou les poussières. En raison de ses propriétés physico-chimiques, une exposition par voie respiratoire au TiO_2 sous forme nanoparticulaire, à un certain niveau de concentration, peut entraîner une surcharge pulmonaire et conduire à une réaction inflammatoire, à l'origine de lésions prolifératives (Baranowska-Wojcik *et al.*, 2020). Au Québec, la valeur d'exposition moyenne pondérée au TiO_2 est de $10 \text{ mg} / \text{m}^3$ (CNESST 2023; CCHST 2023). Les limites d'expositions recommandées qui pourraient permettre de réduire d'éventuels risques associés à l'apparition de l'inflammation pulmonaire et du cancer sont de $1,5 \text{ mg} / \text{m}^3$ pour les particules fines et de $0,1 \text{ mg} / \text{m}^3$ pour les particules ultrafines, 10 heures par jour pendant 40 ans (CNESST, 2023; NIOSH, 2011).

Les cliniciens ont souligné que les mesures de prise en charge des patients ayant été fortement exposés au titane dans un contexte professionnel ne sont pas clairement définies en raison de l'absence de cas avérés de toxicité à ce métal.

De manière similaire à d'autres métaux comme le plomb, la première mesure pertinente à prendre serait le retrait de la source d'exposition. Cependant, contrairement à d'autres métaux comme le plomb, l'efficacité de la chélation du titane, qui vise à l'extraire des solutions et à empêcher sa précipitation, n'a pas été démontrée chez l'homme. Cette efficacité reste à établir à travers des études plus approfondies.

⁶ Davantage de données toxicologiques sont présentées dans le rapport : *Ébauche d'évaluation - Groupe des substances contenant du titane* (Canada, 2023a).

4.2.1 Cancer du poumon

D'après les données expérimentales issues d'études sur l'inhalation chez l'animal (Swiatkowska 2023; Kim *et al.* 2019), le TiO₂ a été classé par l'*American Conference of Governmental Industrial Hygienists* comme A3 - Agent cancérogène confirmé pour les animaux, et par le *Centre international de recherche sur le cancer* comme 2B - peut-être cancérogène pour les personnes (CNESST 2023; CCHST 2023). Toutefois, on ignore si ces résultats peuvent être extrapolés à l'humain. En effet, il n'existe aucune preuve claire d'une association entre l'exposition professionnelle au TiO₂ et le cancer du poumon (Le *et al.* 2018; Guseva Canu *et al.* 2020; Guseva Canu *et al.* 2022).

4.2.2 Syndrome des ongles jaunes

Comme l'a rapporté une étude scientifique (Berglund et Carlmark, 2011), il pourrait avoir un lien entre le titane et « le syndrome des ongles jaunes ». Il s'agit d'une condition médicale rare caractérisée par des modifications des ongles (épaississement de la plaque unguéale, décoloration jaune et ralentissement de la croissance), lymphœdème et (ou) problèmes respiratoires tels qu'une sinusite chronique, de la toux, une bronchectasie et un épanchement pleural.

4.3 Toxicités associées à l'utilisation du titane en orthopédie

Lorsqu'il est ajouté à d'autres métaux tels que le cobalt ou le chrome, le titane forme des alliages légers, durables et biocompatibles; il est idéal pour une utilisation dans les implants dentaires et de remplacement articulaire. Même si certains cas de lésions d'organes liées au titane ont été rapportés dans des modèles *in vitro*, les implants en titane comportent un risque pour la santé relativement faible, et les effets systémiques indésirables associés à la libération des ions de titane depuis les implants sont peu signalés (Chen *et al.*, 2015; Liu *et al.*, 2009; Moran *et al.*, 1991; Sheng *et al.*, 2013; Tarpada, Loloï et Schwechter, 2020; Urban *et al.*, 2000). Ainsi, les patients porteurs de prothèses chirurgicales, notamment de la hanche, peuvent présenter un taux élevé inoffensif d'ions de titane dans le sang (Swiatkowska, 2023). Contrairement aux concentrations sanguines de cobalt et de chrome⁷, celle d'exposition au titane associée à des lésions tissulaires chez les patients porteurs d'implants en titane n'a pas encore été établie (Matharu *et al.*, 2015; Tognini *et al.*, 2022).

4.3.1 Métallose et pseudotumeurs

Quelques cas isolés ont suggéré une possible association entre les concentrations élevées de titane et la survenue d'une métallose et d'une pseudotumeur. Cette manifestation clinique se caractérise par le rejet et l'accumulation de particules métalliques issues des implants métal-sur-métal de la hanche, pouvant entraîner une inflammation locale des tissus environnants. Plus rarement, des manifestations

⁷ Selon Santé Canada, chez les patients porteurs d'un implant métal-sur-métal, la valeur seuil recommandée pour le cobalt et le chrome est de 7 µg par litre de sang.

systémiques peuvent survenir, touchant divers systèmes organiques (Ude *et al.*, 2021). Cependant, parfois l'évolution d'une métallose peut être asymptomatique et l'adoption de composants articulaires fabriqués à partir d'autres matériaux comme le polyéthylène ou la céramique a considérablement réduit son incidence chez les patients porteurs de prothèses articulaires et constitue aujourd'hui une complication rare (Oliveira *et al.*, 2015).

4.3.2 Toxicité rénale

Une publication a rapporté qu'une néphrotoxicité due au titane pourrait se produire chez un patient porteur d'une prothèse de la hanche. Bien que le cas rapporte des résultats liés à ce métal, l'insuffisance rénale observée a été traitée par une révision de la prothèse. Cependant, les cas d'altération de la fonction rénale demeurent faibles et rares (Fabi, Levine et Majoras, 2011).

4.4 Situation actuelle et besoins non comblés

Le dosage sanguin du titane est actuellement réalisé hors Québec pour une majorité de patients âgés de plus de 65 ans. La plupart des demandes sont formulées par des orthopédistes, avec quelques demandes émanant de médecins de famille et des neurologues. La volumétrie varie d'une année à l'autre, allant de 13 à 135 tests au cours des 5 dernières années. Peu d'analyses sont réalisées spécialement pour le titane seul. Dans 75 % des demandes d'analyse, le dosage du titane est effectué selon une approche par panel comprenant notamment le chrome et le cobalt.

Un sondage a également été mené auprès des orthopédistes de la province afin de recueillir leurs différentes perspectives sur la pertinence du dosage sanguin du titane (voir l'annexe F du document *Annexes complémentaires*). Sur les 12 orthopédistes ayant répondu au questionnaire, 10 ont déclaré utiliser des implants en titane dans leur pratique. Il s'agit essentiellement d'implants du genou, de la hanche, de l'épaule ou de la cheville. La population ciblée par ces arthroplasties concerne des jeunes ou des adultes âgés de 50 à 75 ans, des patients actifs ayant un capital osseux adéquat et des patients aux prises avec de l'arthrose grave.

Les cliniciens québécois consultés ont indiqué que les cas suspectés de toxicité liée au titane en orthopédie concernent principalement la métallose. La métallose est décrite comme étant rare et attribuable à des prothèses métal-sur-métal défectueuses. Dans ces cas, la majorité des patients sont réopérés et la métallose est traitée avec succès. Les cliniciens ont mentionné qu'une concentration passive (sans effet toxique) élevée de titane pourrait être détectée chez les patients porteurs d'une prothèse de hanche. Mais puisqu'il n'existe pas de valeurs de référence établies pour le titane dans le sang chez ces patients, l'interprétation des résultats est complexe.

Certains cliniciens ont mentionné que la mesure de la concentration de titane dans le sang pourrait parfois être envisagée comme une étape supplémentaire dans le cadre d'un diagnostic d'exclusion, après que les examens physiques et les résultats d'imagerie

médicale ont confirmé l'apparition de la métallose chez les patients ayant subi une arthroplastie de la hanche. D'autres ont tenu à mentionner que de faire des dosages systématiques de titane sanguin, chez des personnes asymptomatiques par exemple, engendreraient inutilement chez les patients beaucoup de questions sans réponse et d'inquiétudes.

À la suite des consultations menées auprès de médecins spécialisés en toxicologie, santé publique et médecine du travail, il en ressort que les cas décrits de potentielle intoxication au titane sont anecdotiques et auto-rapportés. Une relation directe entre les concentrations sanguines de titane mesurées à l'étranger et les symptômes qui ne sont pas propres à ce métal décrits comme des maux de tête, nausées, douleurs, fatigue et vertiges est difficile à établir hors de tout doute.

Encore une fois, ces cliniciens ont également souligné l'absence de valeurs de référence (seuils), de lignes directrices en lien avec le dosage du titane et le manque d'informations générales sur la toxicologie de ce métal, ce qui mine l'utilité clinique de l'intervention et risque de générer un climat anxigène pour le patient.

La pertinence a toutefois été abordée dans un contexte de recherche notamment pour les travailleurs surexposés. Certains ont suggéré qu'il serait utile d'introduire des mesures de dosage au Québec afin d'harmoniser les résultats des tests de titane dans le sang et d'optimiser la reproductibilité des concentrations mesurées de ce métal.

4.4.1 Constats

- Le dosage sanguin du titane est actuellement réalisé hors Québec, surtout lorsqu'une métallose est suspectée, sous la forme d'un panel avec le chrome et le cobalt, dans le cadre d'un diagnostic d'exclusion.
- La métallose est décrite comme étant rare et attribuable à des prothèses métal-sur-métal défectueuses. Pour traiter la métallose, les patients sont réopérés.
- Selon les cliniciens, une concentration passive (sans effet toxique) élevée de titane est possible chez les patients porteurs d'une prothèse de hanche. Sans valeurs de référence établies, l'interprétation des résultats est complexe.
- Les toxicités systémiques et neurologiques dues au titane sont rares et difficiles à diagnostiquer.
- L'absence de valeurs de références en lien avec le dosage du titane risque de générer un climat anxigène pour le patient.
- Certains cliniciens pensent que le test pourrait être utilisé dans un contexte de recherche, notamment pour les travailleurs surexposés.

5 DIMENSION CLINIQUE

5.1 Utilité clinique

5.1.1 Données issues de la documentation scientifique

Dans le cadre de cette évaluation, l'utilité clinique a été définie comme étant l'incidence du dosage du titane sur les enjeux de santé ou la prise en charge des patients présentant des toxicités suspectées dues à ce métal. Une recherche de la documentation scientifique a permis de repérer deux études observationnelles de cohortes (Swiatkowska *et al.*, 2020; Tognini *et al.*, 2022) et deux rapports de cas (Tarpada, Loloï et Schwechter, 2020; Ioannis et Bachlava, 2020) comprenant des résultats sur une possible association entre les concentrations élevées de titane dans le sang et les toxicités systémiques, ainsi que la validation d'un intervalle de référence pour les ions de titane chez les patients porteurs d'un implant de hanche fonctionnel. Aucune étude portant sur la survenue des toxicités à la suite d'une exposition professionnelle au titane n'a été repérée.

5.1.2 Qualité méthodologique et limites des publications

Suivant l'évaluation de la qualité méthodologique des études sélectionnées et effectuées au moyen des outils ROBINS-I pour l'étude (Tognini *et al.*, 2022), *JBIs tool for assessing case series* pour l'étude (Swiatkowska *et al.*, 2020) et *JBIs Critical Appraisal Checklist for case reports* pour les études de cas (Tarpada, Loloï et Schwechter, 2020; Ioannis et Bachlava, 2020), quelques préoccupations ont été soulevées (voir l'annexe G du document *Annexes complémentaires*). Outre l'hétérogénéité des informations cliniques rapportées dans les études, on retrouve pour la majorité, des variations relatives en particulier à la taille de l'échantillon et à l'absence de certaines données cliniques. De plus, les informations concernant les éventuelles contaminations par le titane exogène n'ont pas été évaluées dans ces études.

5.1.3 Niveau de titane sanguin chez les porteurs d'implants de la hanche

Les niveaux de titane dans le sang / sérum associés aux prothèses fonctionnelles et défailtantes ont été comparés dans l'étude de 2019 de Swiatkowska et ses collaborateurs. Les dysfonctionnements des implants de la hanche ont été liés à une large plage de concentrations de titane, allant de 1,5 à 602 µg / L, mais, en raison des différences d'analyses entre les laboratoires, selon les auteurs, il est difficile de tirer des conclusions fiables concernant les niveaux de titane « normaux » et « anormaux » chez les patients porteurs d'implants orthopédiques (Swiatkowska, Martin et Hart, 2019).

Il demeure incertain chez les futurs candidats à une arthroplastie de la hanche quelles concentrations de titane dans le sang pourraient être associées à un risque d'échec de l'implant et d'apparition de réactions indésirables aux débris métalliques de titane. Après un suivi moyen de 8,5 ans sur 95 patients porteurs d'implants en céramique sur tige de

titane, l'étude de 2020 de Swiatkowska et ses collègues rapporte des concentrations médianes de titane de 1,20 µg / L dans le sang total, et de 1,70 µg / L dans le plasma.

Cette étude propose des valeurs seuils du titane dans le sang à 2,20 µg / L et dans le plasma à 2,56 µg / L chez les patients porteurs d'implants de la hanche fonctionnels dans le but de prévenir la défaillance de l'implant et la survenue des toxicités (Swiatkowska *et al.*, 2020). Cependant, les auteurs ne précisent aucune information sur la méthode qui a permis d'établir les seuils.

Les valeurs seuils de titane, établies par l'équipe de Swiatkowska et ses collaborateurs (2020), ont été utilisées dans l'étude de 2022 de Tognini et ses collègues en tant que niveau de référence. Les auteurs de cette dernière étude avaient formulé l'hypothèse selon laquelle les implants de grande taille pourraient potentiellement libérer une plus grande quantité de titane dans le sang. En effet, l'étude a été réalisée sur 136 patients et visait à comprendre les niveaux normaux de titane dans le sang chez les patients porteurs de divers implants de grande dimension (des tiges vertébrales, des implants longs pour les tumeurs osseuses, des implants acétabulaires massifs) en les comparant avec les niveaux des implants standards de la hanche. Les résultats obtenus ont indiqué que la médiane des niveaux de titane dans le sang pour les implants standards de la hanche, les tiges vertébrales, les implants longs pour tumeurs osseuses et les implants acétabulaires massifs était respectivement de 1,2 ppb⁸ (0,6-4,9), de 9,7 ppb (4,0-25,4), de 2,6 ppb (0,4-104,4) et de 5,7 ppb (1,6-31,5). Les niveaux de titane dans le sang étaient nettement plus élevés pour les tiges vertébrales et les implants acétabulaires massifs que pour les implants standards de la hanche ($p < 0,001$), sans toutefois être associés à des réactions indésirables aux débris métalliques (Tognini *et al.*, 2022).

5.1.4 Toxicités liées à la concentration élevée de titane dans le sang

La publication de 2020 de Tarpada et ses collaborateurs décrit un cas de toxicité systémique (métallose) due au titane, déclenchée chez une patiente par le bris du revêtement en polyéthylène et l'usure abrasive consécutive de la coupelle acétabulaire en titane dans une prothèse totale de la hanche. La patiente âgée de 57 ans a signalé des maux de tête, une vision floue, une faiblesse et une fatigue générale. Les symptômes étaient associés à une métallose, à la formation de pseudo-tumeurs et à des niveaux de titane sérique 100 fois supérieurs (460 µg / L) à la normale (le seuil de référence : < 5 µg / L), tandis que les niveaux de cobalt, de chrome et d'aluminium étaient normaux (Tarpada, Loloï et Schwechter, 2020). La publication ne précise pas comment le seuil fut établi.

Un cas similaire a été rapporté dans l'étude de 2020 de Bachlava et ses collaborateurs. En effet, chez le patient qui présentait des symptômes neurologiques tels qu'un déclin neurocognitif, des hallucinations visuelles et une dépression, les concentrations sanguines du titane et du cobalt étaient anormalement élevées (179 µg / L et 16,2 µg / L, respectivement). Malgré ces concentrations élevées d'ions métalliques, les auteurs

⁸ Une partie par milliard (de l'anglais américain *part per billion*).

soulignent la difficulté d'attribuer avec certitude la rare neurotoxicité observée au cobalt seul, au titane seul ou à leur combinaison (Ioannis et Bachlava, 2020).

5.1.5 Constats

- Il existe peu d'études sur l'association potentielle entre des niveaux élevés du titane dans le sang et la survenue de toxicités consécutives à une arthroplastie de la hanche.
- Les données cliniques issues des études repérées ne suggèrent pas de relation directe de cause à effet entre les concentrations sanguines de titane et les effets indésirables observés.
- Selon l'étude de 2020 de Swiatkowska *et al.*, des valeurs seuils du titane dans le sang (2,20 µg / L) et dans le plasma (2,56 µg / L) seraient pertinentes pour prévenir l'échec de l'implant de la hanche sans toutefois préciser la manière dont les seuils ont été établis.
- Chez les patients porteurs de certains implants massifs, des niveaux élevés de titane dans le sang peuvent être observés.
- Pour les patients ayant subi une arthroplastie de la hanche, une élévation des ions de titane dans le sang pourrait être associée à de rares toxicités systémiques et neurologiques.

6 DIMENSION ORGANISATIONNELLE

Dans le but de broser un tableau plus précis de la situation actuelle en matière d'offre de services et de besoins pour le dosage du titane dans les laboratoires du Québec et de comprendre les enjeux organisationnels associés à l'utilisation de l'ICP-MS à l'échelle suprarégionale, l'équipe de projet de l'INESSS a élaboré un court sondage (voir l'annexe F du document *Annexes complémentaires*). Le questionnaire a été transmis aux codirecteurs des laboratoires de biologie médicale de toutes les grappes. Les représentants de 10 grappes parmi les 12 contactées ont répondu aux questions.

Les résultats obtenus indiquent que 5 laboratoires envoient des dosages hors Québec, avec un temps réponse de 3 à 12 semaines : Montérégie, Estrie, Bas-Saint-Laurent – Gaspésie, Mauricie – Centre-du-Québec, Capitale-Nationale. Seule la grappe Chaudière-Appalaches effectue des dosages du titane par l'intermédiaire du CTQ, avec un temps de réponse de 2 semaines.

Le nombre déclaré d'envois hors Québec pour une année varie selon les laboratoires et diffère des données saisies par le MSSS depuis 2021. Ce ne sont pas tous les laboratoires qui ont répondu et certains ont peut-être ajusté les nombres pour couvrir une éventuelle hausse (voir l'annexe F du document *Annexes complémentaires*). Lorsqu'ils ont été questionnés sur la volumétrie anticipée advenant une introduction du test au *Répertoire*, les cliniciens ont mentionné qu'il était raisonnable de penser que ce nombre augmente en raison d'un accès publicisé et facilité. Effectivement, la procédure pour obtenir des services de laboratoire pour des analyses non disponibles au Québec est décrite comme étant complexe, ce qui a tendance à freiner certains cliniciens.

Par ailleurs, aucun des laboratoires de biologie médicale questionnés n'a exprimé d'intérêt relativement à la possibilité d'offrir cette analyse localement.

Le MSSS a d'ailleurs mentionné que le CTQ serait l'unique laboratoire désigné pour réaliser les dosages de titane (advenant une introduction au *Répertoire*) en raison de sa mission de centre de référence en analyses toxicologiques. Celui-ci a affirmé disposer des ressources humaines et matérielles nécessaires pour répondre à la demande provinciale dans un délai de deux semaines, temps de réponse considéré cliniquement pertinent par les cliniciens interrogés.

6.1 Constats

- Le MSSS a mentionné que le CTQ serait l'unique laboratoire désigné pour réaliser les dosages de titane advenant une introduction au *Répertoire*.
- Le CTQ a déclaré posséder les ressources humaines et matérielles nécessaires pour répondre à la demande provinciale.
- Advenant l'ajout de l'analyse au *Répertoire*, il est raisonnable de penser que la volumétrie sera plus élevée que celle actuellement réalisée hors Québec.

7 DIMENSION ÉCONOMIQUE

7.1 Efficience

7.1.1 Revue de la documentation scientifique économique

Aucune étude évaluant l'efficience du dosage du titane sanguin n'a été repérée par les stratégies de recherche documentaire qui figurent à l'annexe D du document *Annexes complémentaires*. La documentation scientifique ne fournit donc pas d'orientation quant à la justification du coût de cette analyse par rapport à ses bénéfices cliniques.

7.1.2 Efficience du dosage du titane sanguin selon l'INESSS

La valeur pondérée soumise par le demandeur pour le dosage du titane est de 62,88.

L'INESSS ne peut évaluer l'efficience du dosage du titane. Ni les issues cliniques ni les coûts évités, dérivés des bienfaits du dosage du titane au temps opportun, ne peuvent être quantifiés adéquatement. Toutefois, les avantages allégués du dosage du titane sont entre autres :

- de diagnostiquer de rares cas de toxicités liées à ce métal, de suivre leur progression et d'orienter la prise en charge thérapeutique des patients;
- d'offrir une étape supplémentaire dans le cadre d'un diagnostic d'exclusion.

De plus, la disponibilité locale du test permettrait de réduire les coûts en évitant les envois hors Québec, à l'origine de coûts de transport plus onéreux. Les tests effectués localement pourraient aussi offrir l'avantage d'obtenir les résultats plus rapidement que lors d'envois hors Québec ainsi que limiter certaines contraintes administratives. Il pourrait aussi y avoir des bienfaits environnementaux à réduire le transport des échantillons, bien que ces bénéfices n'aient pas été quantifiés. Cependant, lors de l'évaluation de ce test, il a été noté que les toxicités systémiques et neurologiques dues au titane sont rares et difficiles à diagnostiquer. Puisqu'il est difficile d'établir un bénéfice clinique clair au dosage du titane, rien ne porte à croire que ce test pourrait être efficace.

7.1.3 Perspective du centre à l'origine de la demande et des cliniciens consultés

Dans sa demande, le centre a estimé qu'il aurait à réaliser environ 200 tests par an. Il a toutefois confirmé que cette estimation ne considérerait pas l'introduction du test au *Répertoire*. À cet effet, les cliniciens consultés anticipent que l'inscription du test pourrait faciliter les demandes de dosage du titane conjointement à d'autres tests de dosage de métaux sanguins (chrome, cobalt) et ainsi avoir une incidence à la hausse sur le nombre (volumétrie) de tests réalisés. L'ajout du test au *Répertoire* pourrait donc avoir un effet facilitateur sur la demande de dosage du titane et ainsi augmenter la volumétrie. À noter que le nombre de dosages du chrome, du cobalt ou d'autres métaux présents dans le sang au Québec est d'environ 1 750 par année. Ceci a été considéré dans l'analyse d'impact budgétaire ci-dessous.

7.2 Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire mesure les coûts liés à l'ajout potentiel au *Répertoire* du dosage du titane sanguin. Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du système de soins de santé québécois.

L'analyse présente le différentiel de coûts entre deux scénarios, soit 1) le scénario *statu quo* selon lequel le test n'est pas introduit au *Répertoire* et 2) le nouveau scénario selon lequel il y est ajouté. L'analyse repose sur des renseignements obtenus de diverses sources, y compris la consultation de cliniciens et du demandeur. Ses principales hypothèses se déclinent comme suit :

- Selon les informations fournies par le laboratoire demandeur, le test est présentement effectué hors Québec. La volumétrie varie d'une année à l'autre, allant de 13 à 135 tests au cours des 5 dernières années. Le demandeur émet donc l'hypothèse, conservatrice, que la volumétrie annuelle pour les trois prochaines années sera de 200 tests par année, si la situation actuelle persiste et en prenant en compte la variabilité de la volumétrie dans les dernières années.
- Une hausse de la volumétrie est toutefois anticipée suivant son introduction au *Répertoire*. Tel que mentionné par le centre à l'origine de la demande et les cliniciens consultés ad hoc, les cliniciens pourraient demander le dosage du titane sanguin conjointement au dosage du chrome, du cobalt ou d'autres métaux sanguins. Le demandeur estime que jusqu'à 75 % des demandes de dosages pour d'autres métaux pourraient être accompagnées d'une demande de dosage de titane sanguin s'il venait à être inscrit au *Répertoire*.
- Environ 1 750 tests de dosage du chrome, du cobalt ou d'autres métaux sanguins ont été effectués en 2022-2023. Sur les 1 750 tests pour le chrome (850 tests), le cobalt (370 tests) et les autres métaux (530 tests), et en l'absence de données claires sur les tests effectués en concomitance dans une seule demande, l'INESSS émet l'hypothèse conservatrice que tous les tests pour le cobalt se font simultanément avec ceux du chrome. Bien qu'il soit peu probable que cette hypothèse reflète la pratique clinique, elle a pour but d'estimer de façon conservatrice la totalité des tests qui pourrait être effectués simultanément. De ce fait, le nombre de demandes auxquels le dosage du titane pourrait être ajouté ne serait pas surestimé. Ainsi, cela résulte en un total de 1 380 demandes de dosages de métaux sanguins pour lesquelles le titane pourrait potentiellement y être ajouté. Sous l'hypothèse précédente que le dosage du titane pourrait être ajouté à 75 % de ces demandes, cela représenterait un total de 1 035 tests supplémentaires par année. Au regard de l'incertitude, des proportions différentes ont été explorées en analyse de sensibilité.
- Vis-à-vis de l'incertitude liée à la volumétrie, l'analyse d'impact budgétaire a été effectuée selon deux scénarios. Le scénario inférieur suppose une volumétrie de 200 tests suivant l'inscription au *Répertoire*, tel que proposé par le demandeur. Ce scénario présume donc une augmentation modeste de la volumétrie

consécutivement à l'inscription du test au *Répertoire*, mais ne considère pas la possibilité de l'augmentation de la volumétrie par l'ajout du dosage du titane aux mêmes demandes que le dosage d'autres métaux par les cliniciens. Pour le scénario supérieur, les 1 035 tests estimés réalisés conjointement avec les autres métaux seraient ajoutés aux 200 tests de la demande originale, pour un total de 1 235 tests par année. Une analyse de sensibilité a été effectuée pour le scénario supérieur, puisqu'une incertitude persiste quant au nombre de tests d'autres métaux sanguins auxquels le dosage du titane pourrait être ajouté à la demande.

- Le coût de réalisation du test repose sur une valeur pondérée de 62,88.
- Le coût de réalisation du test lors d'un envoi hors Québec est estimé à 139 \$. Ceci prend en compte une moyenne du coût des tests envoyés hors Québec lors des dernières années, soit environ 28 \$, ainsi que les frais de transport rapportés dans le *Répertoire* (2022-2023, code : 70006), soit 111 \$.

Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire figurent au [tableau 2](#).

Tableau 2 Impact budgétaire de l'introduction au *Répertoire* du dosage du titane sanguin

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario <i>statu quo</i>				
Nombre d'analyses ^a	200	200	200	600
Coûts	27 800 \$	27 800 \$	27 800 \$	83 400 \$
Nouveau scénario inférieur				
Nombre d'analyses futures ^b	200	200	200	600
Impact brut ^c	12 576 \$	12 576 \$	12 576 \$	37 728 \$
Impact net ^d	-15 224 \$	-15 224 \$	-15 224 \$	-45 672 \$
Nouveau scénario supérieur				
Nombre d'analyses futures ^b	1 235	1 235	1 235	3 705
Impact brut ^c	77 657 \$	77 657 \$	77 657 \$	232 971 \$
Impact net ^d	49 856 \$	49 856 \$	49 856 \$	149 568 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^e			110 522 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^f			169 189 \$

^a Dans ce scénario, l'ensemble des tests seraient envoyés hors Québec (139 \$, y compris les frais de transport de 111 \$).

^b Dans ce scénario, l'ensemble des tests serait effectué au Québec (VP de 62,88). La volumétrie pour le scénario inférieur est égale à celle du *statu quo* et celle pour le scénario supérieur ajoutée à la volumétrie de base des demandes pour le dosage du chrome, du cobalt ou d'autres métaux sanguins auquel le dosage du titane pourrait être ajouté conjointement.

^c L'impact brut correspond aux coûts liés à la couverture publique de l'analyse.

^d L'impact net correspond au différentiel du scénario dans lequel l'analyse est ajoutée au *Répertoire* et du scénario *statu quo* (sans l'ajout de l'analyse).

^e Dans ce scénario, il est anticipé une baisse de 20 % du nombre annuel de tests pour le dosage du chrome, du cobalt ou d'autres métaux sanguins auquel le dosage du titane pourrait être ajouté conjointement (soit 828 par an).

^f Dans ce scénario, il est anticipé une hausse de 10 % du nombre annuel de tests pour le dosage du chrome, du cobalt ou d'autres métaux sanguins auquel le dosage du titane pourrait être ajouté conjointement (soit 1 339 par an).

Selon les hypothèses retenues, au cours des trois premières années, l'ajout du test proposé au *Répertoire* pourrait engendrer des économies de 45 672 \$ selon le scénario inférieur ou engendrer des coûts additionnels de 149 570 \$ selon le scénario supérieur. Sur cet horizon temporel, le nombre d'analyses réalisées est estimé à 600 pour le scénario inférieur et 3 705 pour le scénario supérieur.

7.3 Constats

- L'efficacité de l'analyse proposée ne peut être évaluée justement compte tenu que les issues cliniques et les coûts ne peuvent être adéquatement mesurés ou approximés. Bien que le test ne soit pas quantifié, l'INESSS estime qu'il est peu probable qu'il soit efficace puisque le bénéfice clinique lié à l'utilisation de ce dosage est hautement incertain et n'est pas bien défini dans la littérature ou selon les cliniciens consultés.
- La valeur pondérée de cette analyse est de 62,88.
- La volumétrie anticipée par le demandeur est de 200 par année, mais, selon l'INESSS, bien que plausible, elle pourrait aussi s'élever à 1 235 par année.
- L'introduction de l'analyse proposée au *Répertoire* pourrait engendrer des économies d'environ 45 672 \$, selon le scénario inférieur, ou engendrer des coûts de 149 570 \$, selon le scénario supérieur, au cours des trois premières années.

CONSTATS ET INCERTITUDES

L'analyse et l'intégration des données issues de la littérature scientifique, ainsi que la perspective des cliniciens québécois, permettent d'établir les constats et incertitudes suivants relativement à la pertinence du dosage du titane par l'ICP-MS. Ces constats et incertitudes ont également été soulevés dans les sections respectives de cet avis.

	CONSTATS	INCERTITUDES
SOCIOCULTURELLE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Parmi les agences internationales s'étant positionnées sur la surveillance des ions métalliques sanguins dans un contexte d'arthroplastie de la hanche, seule la FDA mentionne que le dosage sanguin du titane pourrait être envisagé en cas de relargage de débris métalliques suspectés. ▪ Les cliniciens consultés mentionnent que les informations concernant l'exposition au titane et ses composés sont limitées selon les documents de référence utilisés en toxicologie, au Québec. ▪ Une évaluation réalisée par le gouvernement du Canada a conclu que l'exposition actuelle à 13 substances contenant du titane ne constitue pas un danger pour la santé humaine et l'environnement. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Des recherches additionnelles sont nécessaires pour déterminer avec précision la relation cause à effet entre le titane et les toxicités systémiques.
POPULATIONNELLE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Le dosage sanguin du titane est actuellement réalisé hors Québec, surtout lorsqu'une métallose est suspectée, sous la forme d'un panel avec le chrome et le cobalt, dans le cadre d'un diagnostic d'exclusion. ▪ La métallose est décrite comme étant rare et attribuable à des prothèses métal-sur-métal défectueuses. Pour traiter la métallose, les patients sont réopérés. ▪ Selon les cliniciens, une concentration passive (sans effet toxique) élevée de titane est possible chez les patients porteurs d'une prothèse de hanche. Sans valeurs de référence établies, l'interprétation des résultats est complexe. ▪ Les toxicités systémiques et neurologiques dues au titane sont rares et difficiles à diagnostiquer. ▪ L'absence de valeurs de référence en lien avec le dosage du titane risque de générer un climat anxigène pour le patient. ▪ Certains cliniciens pensent que le test pourrait être utilisé dans un contexte de recherche, notamment pour les travailleurs surexposés. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les cliniciens québécois insistent sur l'importance de déterminer un seuil ou un intervalle de référence pour une meilleure interprétation des résultats du dosage.

	CONSTATS	INCERTITUDES
CLINIQUE	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Utilité clinique ▪ Il existe peu d'études sur l'association potentielle entre des niveaux élevés du titane dans le sang et la survenue de toxicités consécutives à une arthroplastie de la hanche. ▪ Les données cliniques issues des études repérées ne suggèrent pas une relation directe de cause à effet entre les concentrations sanguines de titane et les effets indésirables observés. ▪ Selon l'étude de 2020 de Swiatkowska <i>et al.</i>, des valeurs seuils du titane dans le sang (2,20 µg / L) et dans le plasma (2,56 µg / L) seraient pertinentes pour prévenir l'échec de l'implant de la hanche sans toutefois préciser la manière dont les seuils ont été établis. ▪ Chez les patients porteurs de certains implants massifs, des niveaux élevés de titane dans le sang peuvent être observés. ▪ Pour les patients ayant subi une arthroplastie de la hanche, une élévation des ions de titane dans le sang pourrait être associée à de rares toxicités systémiques et neurologiques. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Des résultats supplémentaires sont nécessaires pour aider à évaluer les éventuelles toxicités liées à une forte exposition au titane d'ordre professionnel.
ORGANISATIONNELLE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Le MSSS a mentionné que le CTQ serait l'unique laboratoire désigné pour réaliser les dosages de titane advenant une introduction au <i>Répertoire</i>. ▪ Le CTQ a déclaré posséder les ressources humaines et matérielles nécessaires pour répondre à la demande provinciale. ▪ Advenant l'ajout de l'analyse au <i>Répertoire</i>, il est raisonnable de penser que la volumétrie sera plus élevée que celle actuellement réalisée hors Québec. 	
ÉCONOMIQUE	<p>Efficience :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ L'efficience de l'analyse proposée ne peut être évaluée justement compte tenu que les issues cliniques et les coûts ne peuvent être adéquatement mesurés ou approximatés. ▪ La valeur pondérée de cette analyse est de 62,88. ▪ Analyse d'impact budgétaire : ▪ La volumétrie anticipée par le demandeur est de 200 par année, mais pourrait aller jusqu'à 1 235 par année. ▪ L'introduction de l'analyse proposée au <i>Répertoire</i> pourrait engendrer des économies d'environ 45 672 \$, selon le scénario inférieur, ou engendrer des coûts de 149 570 \$, selon le scénario supérieur, au cours des trois premières années. 	<p>Analyse d'impact budgétaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ La volumétrie anticipée est incertaine, en raison de la variation observée dans le nombre de dosages du titane sanguin effectués dans les dernières années, ainsi que de l'incertitude liée à l'effet de l'introduction du test au <i>Répertoire</i>. Cette incertitude a été mitigée en effectuant une analyse d'impact budgétaire par scénario pour donner un intervalle d'impact possible.

RÉSUMÉ DE L'ANALYSE ET RECOMMANDATIONS DE L'INESSS

RECOMMANDATION GÉNÉRALE DE L'INESSS

À la lumière des constats dégagés à partir des cinq dimensions de valeur qui mettent en évidence, à l'échelle provinciale, la rareté des toxicités associées au titane en orthopédie ou d'origine professionnelle et sans aucun lien de cause à effet établi chez les patients ainsi que l'absence d'un seuil de référence permettant d'interpréter les résultats du dosage sanguin de ce métal et la faiblesse des données scientifiques soutenant l'utilité clinique d'un tel test, l'INESSS estime qu'il n'y a pas, à l'heure actuelle, suffisamment de preuves pour recommander l'introduction au *Répertoire* d'un test de dosage sanguin du titane.

RÉFÉRENCES

- Anita V. Tibau, Blanche D. Grube, Braulio J. Velez, Victor M. Vega, Joachim Mutter. 2019. 'Titanium exposure and human health', *Oral Science International*.
- Baranowska-Wojcik, E., D. Szwajgier, P. Oleszczuk, and A. Winiarska-Mieczan. 2020. 'Effects of Titanium Dioxide Nanoparticles Exposure on Human Health-a Review', *Biol Trace Elem Res*, 193: 118-29.
- Berglund, F., and B. Carlmark. 2011. 'Titanium, sinusitis, and the yellow nail syndrome', *Biol Trace Elem Res*, 143: 1-7.
- Canada, Gouvernement du. 2023a. 'Groupe des substances contenant du titane'. 2023b. 'Le dioxyde de titane (TiO₂) en tant qu'additif alimentaire : Rapport sur les connaissances scientifiques actuelles'.
- CCHST. 2023. 'Dioxyde de titane'.
- Chen, Z., Y. Wang, L. Zhuo, S. Chen, L. Zhao, X. Luan, H. Wang, and G. Jia. 2015. 'Effect of titanium dioxide nanoparticles on the cardiovascular system after oral administration', *Toxicol Lett*, 239: 123-30.
- CNESST. 2023. 'Dioxyde de titane'.
- Fabi, D., B. Levine, and N. Majoras. 2011. 'Chronic renal failure and catastrophic failure of an acetabular component: a case report', *J Bone Joint Surg Am*, 93: e68(1-4).
- FDA. 2019. 'Information about Soft Tissue Imaging and Metal Ion Testing'.
- Guseva Canu, I., A. Gaillen-Guedy, A. Antilla, S. Charles, S. Fraize-Frontier, D. Luce, D. M. McElvenny, F. Merletti, C. Michel, E. Pukkala, M. K. Schubauer-Berigan, K. Straif, P. Wild, and D. B. Richardson. 2022. 'Lung cancer mortality in the European cohort of titanium dioxide workers: a reanalysis of the exposure-response relationship', *Occup Environ Med*.
- Guseva Canu, I., A. Gaillen-Guedy, P. Wild, K. Straif, and D. Luce. 2020. 'Lung cancer mortality in the French cohort of titanium dioxide workers: some aetiological insights', *Occup Environ Med*, 77: 795-97.
- Ioannis, C. Vossinakis., and Evangelia Bachlava. 2020. 'Titanium and Cobalt Neurotoxicity due to Catastrophic Failure of a Metal/Polyethylene Total Hip Arthroplasty (THA)-Case Report and Literature Review', *Acta Scientific Orthopaedics*, 3: 83-86.
- Kim, K. T., M. Y. Eo, T. T. H. Nguyen, and S. M. Kim. 2019. 'General review of titanium toxicity', *Int J Implant Dent*, 5: 10.
- Le, H. Q., J. A. Tomenson, D. B. Warheit, J. P. Fryzek, A. P. Golden, and E. D. Ellis. 2018. 'A Review and Meta-Analysis of Occupational Titanium Dioxide Exposure and Lung Cancer Mortality', *J Occup Environ Med*, 60: e356-e67.
- Liu, H., L. Ma, J. Zhao, J. Liu, J. Yan, J. Ruan, and F. Hong. 2009. 'Biochemical toxicity of nano-anatase TiO₂ particles in mice', *Biol Trace Elem Res*, 129: 170-80.

- Matharu, G. S., S. J. Mellon, D. W. Murray, and H. G. Pandit. 2015. 'Follow-Up of Metal-on-Metal Hip Arthroplasty Patients Is Currently Not Evidence Based or Cost Effective', *J Arthroplasty*, 30: 1317-23.
- Moran, C. A., F. G. Mullick, K. G. Ishak, F. B. Johnson, and W. B. Hummer. 1991. 'Identification of titanium in human tissues: probable role in pathologic processes', *Hum Pathol*, 22: 450-4.
- NIOSH. 2011. 'Current intelligence bulletin 63. Occupational exposure to titanium dioxide'.
- OHTAC. 2012. 'OHTAC Recommendation: Metal-on-Metal Hip Resurfacing Arthroplasty'.
- Oliveira, C. A., I. S. Candelaria, P. B. Oliveira, A. Figueiredo, and F. Caseiro-Alves. 2015. 'Metallosis: A diagnosis not only in patients with metal-on-metal prostheses', *Eur J Radiol Open*, 2: 3-6.
- Sarmiento-Gonzalez, A., J. M. Marchante-Gayon, J. M. Tejerina-Lobo, J. Paz-Jimenez, and A. Sanz-Medel. 2008. 'High-resolution ICP-MS determination of Ti, V, Cr, Co, Ni, and Mo in human blood and urine of patients implanted with a hip or knee prosthesis', *Anal Bioanal Chem*, 391: 2583-9.
- SCENIHR. 2014. 'The safety of Metal-on-Metal joint replacements with a particular focus on hip implants'.
- Sheng, L., X. Wang, X. Sang, Y. Ze, X. Zhao, D. Liu, S. Gui, Q. Sun, J. Cheng, Z. Cheng, R. Hu, L. Wang, and F. Hong. 2013. 'Cardiac oxidative damage in mice following exposure to nanoparticulate titanium dioxide', *J Biomed Mater Res A*, 101: 3238-46.
- Swiatkowska, I. 2023. 'Biomarkers of Hip Implant Function'.
- Swiatkowska, I., N. G. Martin, J. Henckel, H. Apthorp, J. Hamshere, and A. J. Hart. 2020. 'Blood and plasma titanium levels associated with well-functioning hip implants', *J Trace Elem Med Biol*, 57: 9-17.
- Swiatkowska, I., N. Martin, and A. J. Hart. 2019. 'Blood titanium level as a biomarker of orthopaedic implant wear', *J Trace Elem Med Biol*, 53: 120-28.
- Tarpada, S. P., J. Loloi, and E. M. Schwechter. 2020. 'A Case of Titanium Pseudotumor and Systemic Toxicity After Total Hip Arthroplasty Polyethylene Failure', *Arthroplast Today*, 6: 710-15.
- Tognini, M., H. Hothi, S. Tucker, E. Broomfield, M. Shafafy, P. Gikas, A. Di Laura, J. Henckel, and A. Hart. 2022. 'Blood titanium levels in patients with large and sliding titanium implants', *BMC Musculoskelet Disord*, 23: 783.
- Ude, C. C., C. J. Esdaille, K. S. Ogueri, K. Ho-Man, S. J. Laurencin, L. S. Nair, and C. T. Laurencin. 2021. 'The Mechanism of Metallosis After Total Hip Arthroplasty', *Regen Eng Transl Med*, 7: 247-61.
- Urban, R. M., J. J. Jacobs, M. J. Tomlinson, J. Gavrilovic, J. Black, and M. Peoc'h. 2000. 'Dissemination of wear particles to the liver, spleen, and abdominal lymph nodes of patients with hip or knee replacement', *J Bone Joint Surg Am*, 82: 457-76.

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

