



MELISA® est un test sanguin révolutionnaire qui permet, à partir d'un seul échantillon sanguin, de détecter les allergies de type IV aux métaux et autres substances de la vie courante.

MELISA® est le seul test sanguin scientifiquement validé permettant de tester simultanément toute une gamme de métaux et antigènes différents.

Pour tout renseignement concernant le test MELISA® en France :

R-Biopharm France
Parc d'affaires de Crécy
17 avenue Charles de Gaulle
F-69370 St Didier-au-Mont-d'Or
Tel + 33 (0)4 78 64 32 00

contact@intolsante.com

www.intolsante.com
www.rbiopharm.fr/

SAS cap 38112€ RC Lyon B 399 135 425



Les effets de l'exposition aux métaux sur la santé

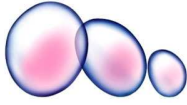
Les conséquences de l'exposition aux métaux sur la santé humaine font l'objet d'un nombre de plus en plus important d'études. Une corrélation entre la présence de métaux et l'apparition ou l'aggravation de certains symptômes a été établie par un grand nombre de scientifiques. Les allergies aux métaux ont longtemps fait partie des allergies difficiles à détecter : une période révolue grâce au test MELISA[®], le seul test sanguin de sa catégorie à bénéficier d'une accréditation scientifique.

Tout individu génétiquement prédisposé et continuellement exposé à des métaux, comme ceux utilisés en bijouterie, en dentisterie (implants dentaires et amalgames), en cosmétique ou en orthopédie (prothèses articulaires) peut être sensibilisé et déclarer ce que l'on appelle une réaction allergique de type IV.

Les métaux sont des allergènes potentiels, car la fixation des ions métalliques aux protéines cellulaires est susceptible de modifier l'activité des enzymes concernées, voire la présentation des antigènes, et entraîner de ce fait des symptômes soit localisés, soit systémiques, caractéristiques d'une réaction allergique ou d'une maladie auto-immune.

Contrairement aux allergies de type I qui sont IgE-médiées (*anticorps de type E*), les réactions allergiques de type IV sont à médiation lymphocytaire : en effet, les lymphocytes T constituent les premiers éléments à entrer en contact avec un allergène, ce sont les lymphocytes dits « mémoires ». En cas de nouveau contact avec l'allergène responsable de l'hypersensibilité, on observe une réponse des lymphocytes mémoires qui se « transforment » en grandes cellules lymphoblastes (*transformation lymphoblastique*), puis se divisent (*prolifération*). Les nouvelles cellules ainsi formées (*cellules effectrices*) conjointement aux cytokines qu'elles sécrètent entraînent l'apparition d'une réaction allergique.

Il est important de faire la différence entre allergies aux métaux et toxicité aux métaux. En effet, le test MELISA[®] n'est pas destiné à mesurer la concentration en métaux présents dans l'organisme. En revanche, il permet de détecter avec précision la capacité d'un individu à être allergique à certains d'entre eux. Il est vrai que des échantillons de cheveux peuvent par exemple nous donner une indication sur le taux de mercure ou d'autres substances présentes dans l'organisme, même si celui-ci ne dépasse pas les limites officielles « acceptables ». Pour autant, l'individu concerné pourra être allergique à ces substances, car en matière d'allergie, il n'existe pas de limites « acceptables ». Même en quantité infinitésimale, une substance peut s'avérer dangereuse si elle entraîne une réaction allergique.



1. Implantologie

Les métaux sont présents dans un très grand nombre d'implants, comme les prothèses de hanche, les prothèses de genou, les vis, les pacemakers, les implants mammaires en silicone, les implants cochléaires ou les implants dentaires. Chez la majorité des patients, ces implants sont biocompatibles. Cependant, chez un individu sensible, ces implants peuvent entraîner des effets secondaires comme des douleurs, une dermatite, un œdème cutané, une mauvaise cicatrisation de la plaie, des infections osseuses ou un descellement de la prothèse.

Bien que les infections bactériennes constituent la raison principale d'un rejet d'implant, il arrive parfois qu'aucune bactérie ne soit détectée malgré la présence d'une inflammation. Ces effets indésirables sont en réalité dus aux revêtements des éléments implantés. Le nickel, le cobalt et le chrome font partie des métaux responsables d'allergies.



Récemment, des cas d'allergie au titane ont également été décrits dans la littérature médicale. Le titane étant un métal de transition, celui-ci a la possibilité de fonctionner en tant qu'haptène et donc d'entraîner une hypersensibilité cellulaire. Étant donné que le titane est utilisé en tant que pigment blanc dans les dentifrices, les cosmétiques et les médicaments, une sensibilisation latente des individus les plus sensibles est donc possible.

Les rapports de cas décrivent une disparition des symptômes après extraction de l'implant avec hypersensibilité retardée confirmée par un test épicutané positif ou une diminution *in vitro* de la prolifération lymphocytaire vis-à-vis des métaux spécifiquement allergènes.

Une recherche par test MELISA® avant la pose d'un implant permettrait donc de détecter une hypersensibilité chez un individu et aider ainsi à déterminer quels sont les implants biocompatibles à chacun.

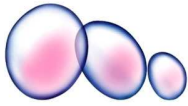
Les allergies aux métaux constituent une part importante de la pratique médicale, notamment en :

- Implantologie
- Dentisterie
- Médecine du travail
- Médecine générale

2. Dentisterie

Toute modification de la muqueuse au voisinage d'un amalgame dentaire métallique, comme l'apparition d'un lichen plan buccal, peut être due à une réaction allergique au contenu métallique. La substitution des amalgames métalliques par d'autres matériaux chez les patients sensibles entraîne la suppression des symptômes.

Les allergies aux métaux utilisés dans les prothèses dentaires et les appareils orthodontiques peuvent être détectées grâce au test MELISA®. Une allergie ne sera pas forcément visible au niveau local, mais pourra se déclarer au plan systémique en faisant naître une inflammation dans différentes régions de l'organisme. Les patients dont la sensibilité métallique est cliniquement avérée, comme ceux ayant développé une allergie aux boucles d'oreille en or ou contenant du nickel, devront privilégier l'utilisation de matériaux de restauration non métalliques.



3. Médecine du travail – santé et environnement

Le test MELISA® peut être utile dans le dépistage d'allergies chez les travailleurs exposés aux métaux, aux produits chimiques ou à d'autres allergènes sur leur lieu de travail. En cas d'hypersensibilité détectée, l'individu concerné devra être transféré dans un environnement ne présentant pas l'allergène incriminé afin d'éviter l'apparition de maladies potentiellement graves. Dans le cas de la béryllose, une maladie de type sarcoïdique, un test sanguin de référence utilisé aux États-Unis permet de dépister les individus allergiques au béryllium. On a découvert que des individus asymptomatiques chez qui les lymphocytes ont la substance « béryllium » en mémoire, sont susceptibles de développer une affection pulmonaire grave si leur exposition au béryllium n'est pas stoppée. L'apparition de telles affections peut être évitée si les individus hypersensibles au béryllium sont relocalisés dans des environnements exempts de cette substance. Notons également qu'outre les indéniables bénéfices sur la santé, ce type de décision peut engendrer des économies considérables liées à la baisse du nombre d'arrêts maladie.

Certaines professions sont particulièrement touchées par les allergies aux métaux, comme les ouvriers du BTP, les mineurs, les électriciens, les ouvriers de l'industrie du caoutchouc, du bois, du papier, du textile, les dentistes, les coiffeurs ou encore les peintres.

4. Médecine générale

Les allergies aux métaux sont fréquentes chez les patients souffrant de diverses affections, comme les maladies cutanées (psoriasis, eczéma), les maladies auto-immunes (sclérose en plaques, thyroïdite, syndrome de Sjögren) et certains troubles gastro-intestinaux. Les individus souffrant d'une intense fatigue d'étiologie incertaine (syndrome de fatigue chronique, encéphalomyélite myalgique) sont souvent touchés par une allergie aux métaux provoquée par les métaux utilisés en dentisterie. Une hypersensibilité à *Candida*, aux médicaments (comme une allergie à la pénicilline) ou aux substances chimiques (comme le formaldéhyde) peut également être dépistée. Grâce au test MELISA®, une hypersensibilité aux métaux dans les troubles autistiques ou une allergie au thimérosal (un agent de conservation à base de mercure utilisé dans les vaccins) peuvent également être dépistées.

L'éviction des allergènes permet en général une nette amélioration de l'état de santé du patient et son suivi par test MELISA® montre généralement une diminution de la réaction lymphocytaire.

Une nouvelle version du test MELISA® permet à présent le diagnostic de la maladie de Lyme/borréliose de Lyme. Dans le cas de cette maladie, les analyses biologiques standard reposent en général sur un test sérologique ELISA dont la spécificité est faible, ainsi que sur la technique Western blot qui s'avère, elle, très spécifique. Hors, dans certains cas le développement d'anticorps peut se retarder jusqu'à un an. Ces types de tests peuvent engendrer des résultats faux négatifs chez les patients dont la maladie est au stade précoce et par conséquent entraîner une erreur de diagnostic. Dans les cas chroniques les antigènes peuvent être masqués et les anticorps restent négatifs.

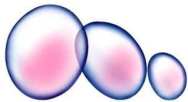


Le système MELISA® permet de détecter une immunoréactivité cellulaire dans le **cadre des infections actives** à *Borrelia burgdorferi* (voir cliché ci-dessus). Le test permet donc de confirmer le diagnostic en vérifiant la présence d'une infection active chez les patients, qu'ils présentent ou non des symptômes cliniques.

Enfin, le test MELISA® permet également de dépister les allergies au gluten ou à la gliadine. La détection d'autres substances alimentaires est actuellement en cours de développement.

Procédure analytique du test MELISA®

Les tubes citratés contenant l'échantillon sanguin doivent parvenir au laboratoire dans l'idéal dans les 24 heures suivant le prélèvement, au maximum dans les 48 heures. Les globules blancs (lymphocytes) sont alors isolés et mis en présence d'allergènes choisis spécifiquement en fonction de l'anamnèse du patient et de son exposition à certains métaux. Le sang est incubé pendant cinq jours et la réaction lymphocytaire est mesurée grâce à deux technologies distinctes : l'une fondée sur le taux de fixation d'un radioisotope par les lymphocytes en division ; l'autre sur une évaluation classique au microscope. Le taux de réactivité est exprimé sous forme d'un Index de Stimulation (IS). Une valeur supérieure à 3 indique une réaction positive à un allergène donné. Les résultats sont disponibles sous 10 jours.



MELISA® en France

En France le test MELISA® est proposé par R-Biopharm France en collaboration avec Invitalab^{Europe}.




Ils existent également des laboratoires proposant le test MELISA® en Australie, en Belgique, au Canada, en Allemagne, en Afrique du Sud, en Espagne, en Suisse et aux États-Unis .



Les résultats obtenus avec le test MELISA®

Un rapport spécifique accompagnant les résultats du test MELISA® permet d'obtenir des informations détaillées sur les métaux testés, ainsi que sur les sources potentielles d'exposition. Dans le cas présenté ci-dessous, un patient a montré une forte réaction au Nickel et a été testé positif au Mercure Inorganique, lequel rentre dans 50 % de la composition des amalgames dentaires. L'argent fait également partie des composants des amalgames. Le rapport montre que le patient n'a pas réagi au Méthylmercure (mercure organique) présent dans le poisson. Il est possible que le praticien en charge de ce patient recommande l'éviction des objets contenant du nickel (boucles d'oreille, montres, boutons) et l'oriente vers un dentiste expérimenté pour la substitution des amalgames à base d'argent par d'autres types d'obturation dentaire.

0123-4		Échantillon patient		Spécimen pour le médecin	
 MELISA® Diagnostics Wavre, Belgique www.melisa.org E-mail : info@melisa.org		Étude n° : 0123-4 Date de l'étude : 7 mai 2005 Contrôle négatif : 2 533			
	Code	Nom de la substance (par ordre de réaction)	Index de stimulation (IS)	Commentaires	
	PWM	Pokeweed	158	Contrôle positif	
1	Ni	Nickel I	15,8	Fortement positif	
		Nickel II	7,9	Positif	
2	Hg	Mercure Inorganique I	5,3	Positif	
		Mercure Inorganique II	4,6	Positif	
3	Ag	Argent I	3,9	Positif	
		Argent II	4,3	Positif	
4	Au	Or I	2,8	Faiblement positif	
		Or II	2,4	Faiblement positif	
5	Pd	Palladium I	2,4	Faiblement positif	
		Palladium II	1,6		
6	PhHg	Phénylmercure I	1,7		
		Phénylmercure II	1,9		
7	MeHg	Méthylmercure I	1,4		
		Méthylmercure II	1,5		
8	TiO2	Dioxyde de titane I	1,1		
		Dioxyde de titane II	1,2		
9	Thim	Thimérosal I	0,4		
		Thimérosal II	0,7		
10	Cu	Cuivre I	0,4		
		Cuivre II	0,4		
Résultats du test MELISA® pour l'échantillon du patient					
Fortement positif : Nickel Positif : Mercure Inorganique, Argent Faiblement positif : Palladium, Or					

Références de la littérature

www.melisa.org/articles

Validity of MELISA® for metal sensitivity testing

(Validité du test MELISA® dans la détection des hypersensibilités aux métaux)

Valentine-Thon E., et. al, Neuroendocrinology Letters, 2003;24(1/2):57–64

Cette étude a été menée dans le but d'évaluer la reproductibilité, la sensibilité, la spécificité et la fiabilité du test MELISA® dans la détection des sensibilités aux métaux chez des patients présentant des symptômes cliniques d'hypersensibilité métallique de type IV. Des échantillons sanguins issus de 250 patients ont été présentés par système MELISA® à 20 métaux différents. La fréquence et la distribution de la réactivité, de la sensibilité et de la spécificité aux métaux ont pu être déterminées. Le test MELISA® a montré des résultats reproductibles, sensibles, spécifiques et fiables dans la détection des allergies aux métaux.

A novel lymphocyte transformation test (LTT-MELISA®) for Lyme borreliosis

(Un nouveau test de transformation lymphocytaire (TTL-MELISA®) pour la borréliose de Lyme)

Valentine-Thon E, et. Al., Diagn Microbiol Infect Dis. 2006 Jul 27

Dans cette étude, nous avons décrit la mise au point et la pertinence clinique d'un nouveau test LTT reposant sur un format validé (MELISA®) utilisant des antigènes recombinants spécifiques de *Borrelia* bien définis. Ce nouveau dosage TTL-MELISA® semble corrélérer la borréliose active et est susceptible de fournir un intérêt diagnostique dans la confirmation de la borréliose de Lyme et des cas sérologiquement ambigus.

The role of metals in autoimmunity

(Le rôle des métaux dans l'auto-immunité)

Stejskal, J., Stejskal, V., Neuroendocrinology Letters, 1999; 20:351–364

Les hypersensibilités aux métaux peuvent-elles engendrer une attaque de l'organisme contre lui-même ? Cet article dresse un bilan des études scientifiques sur le sujet et décrit la manière dont les allergies aux métaux peuvent jouer un rôle dans des affections comme la sclérose en plaques (SEP), la polyarthrite rhumatoïde (PR) et la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Il discute également le rôle des modifications de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (HHS) liées à une inflammation en tant qu'explication possible de syndrome de fatigue chronique (SFC), de dépression et d'autres symptômes psychosomatiques observés dans le cadre de ces affections.

The beneficial effect of amalgam replacement on health in patients with autoimmunity

(Les effets bénéfiques d'une substitution d'un amalgame par un autre mode d'obturation dentaire sur la santé de patients atteints de maladies auto-immunes)

Prochazkova, J., et. al, Neuroendocrinology Letters, 2004; 25:159–166

Ont été inclus dans cette étude des patients atteints de maladies auto-immunes et d'allergies au mercure inorganique *in vitro*. Les patients inclus portaient un amalgame comme seul matériau d'obturation. Les amalgames ont été remplacés par des composites et des céramiques. L'état de santé et la réaction lymphocytaire ont été mesurés par test MELISA® sur une demi-année ou plus suite au retrait de l'amalgame. Sur 35 patients, 71 % ont montré une amélioration de leur état de santé. Le taux d'amélioration le plus élevé a été observé chez les patients atteints de sclérose en plaques, tandis que le taux le plus faible était observé chez les patients souffrant d'eczéma.

Metal-specific lymphocytes: biomarkers of sensitivity in man

(Les lymphocytes spécifiques des métaux en tant que biomarqueurs de l'hypersensibilité chez l'homme)

Stejskal, V., et al., Neuroendocrinology Letters, 1999;20:289–298

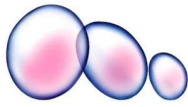
Cette étude est la plus étendue ayant porté sur le test MELISA®. Elle a concerné plus de 3000 patients souffrant de divers symptômes à type de fatigue chronique associée, dans la plupart des cas, à une intolérance aux métaux. On a observé que le nickel était l'agent le plus fréquemment responsable d'hypersensibilité, suivi par le mercure inorganique, l'or, le cadmium et le palladium. Le retrait d'un amalgame ou d'autres métaux utilisés en dentisterie ont engendré une amélioration de l'état de santé chez une majorité de patients. Le suivi basé sur les tests MELISA® a également montré que, pour ces patients, la sévérité de leur allergie avait diminué.

MELISA® -an in vitro tool for the study of metal allergy

(MELISA® - un dispositif *in vitro* pour l'étude des allergies aux métaux)

Stejskal, Vera, PhD, et. al., Toxicology In Vitro, 1994,8; 991-1000

Cet article décrit la manière dont on peut diagnostiquer une allergie à divers composés à base de mercure comme le thimérosal, le phénylmercure et le mercure inorganique. Ces produits ne provoquant aucune réaction immunologique croisée, le test MELISA® permet non seulement de déterminer l'existence d'une allergie au mercure, mais également son origine.



Liste des allergènes et antigènes testés par le système MELISA® :

Acétylcystéine
Acroléine
Alcuronium
Alprénolol
Alprénolol époxyde
Amoxicilline
Ampicilline
Anatoxine tétanique
Anesthésiques locaux en général
Articaïne
Auranofine
Aurothiogluucose
Aurothiomalate sodique
Azidocilline
Bacampicilline
Benzocaïne
Benzylpénicilline
Bupivacaïne
Butanilicaïne
Candida albicans
Céphalosporines
Chloramine B
Chloramine T
Chlorhexidine
Chlorure de benzalkonium
Cimétidine
Cisplatine
Clométhiazole
Clotrimazole
Cloxacilline
Collagène et dérivés
Colophane
Cyclohexidine
Dérivé du benzimidazol
Érythromycine
Flucloxacilline
Formaldéhyde
Gentamicine
Gliadine
Gluten
Griséofulvine
Halothane
Hémineurine
Iopamidol
Isothiazolones
Ispagule (Psyllium)
Kathon CG et autres
Lansoprazole

Lidocaïne
Mépivacaïne
Mercurochrome
Métoprolol
Métoprolol époxyde
Novocaïne
Oméprazole
Omnipaque (et autres produits de contraste)
Pantoprazole
Persulfate d'ammonium
Phénoxyméthylpénicilline
Phénylènediamime et dérivés
Phénytoïne
Pipéracilline
Piroxicam
Pivampicilline
Pivmécillinam
Pollens : bouleau, herbe, pollen
Prilocaine
Protéine basique de la myéline et dérivés
Quinidine
Quinine
Ranitidine
Résines epoxy
Ropivacaïne
Silice et dérivés
Silicium
Sodium sulfite et dérivés
Streptokinase (Streptodermase)
Streptomycine
Sulfaméthoxypyridazine
Sulfamides en général
Sulfasalazine
Sulfate d'isoprénaline
Sulfate de salbutamol
Sulfathiazol
Terbutaline et dérivés
Tétracaïne
Théophylline
Thiazolidones
Trimécaïne
Triméthoprime
Trimipramine
Venin d'insecte : abeille, guêpe
Zimélidine

Métaux :

Aluminium (Al)
Antimoine (Sb)
Argent (Ag)
Arsenic (As)
Baryum (Ba)
Béryllium (Be)
Bismuth (Bi)
Cadmium (Cd)
Chrome (Cr)
Cobalt (Co)
Cuivre (Cu)
Dioxyde de titane (TiO₂)
Étain (Sn)
Fer (Fe)
Gallium (Ga)
Indium (In)
Iridium (Ir)
Manganèse (Mn)
Mercure inorganique (Hg)
Méthylmercure
Molybdène (Mo)
Nickel (Ni)
Niobium (Nb)
Or (Au)
Palladium (Pd)
Phénylmercure
Platine (Pt)
Plomb (Pb)
Rhodium (Rh)
Rubidium (Rb)
Ruthénium (Ru)
Tantale (Ta)
Thimérosal
Trichlorure de titane (TiCl₃)
Tungstène (W)
Uranium (U)
Vanadium (V)
Zinc (Zn)
Zirconium (Zr)