This item is the archived peer-reviewed author-version of:

Le syndrome cannabis-fruits et légumes : une mise au point

Reference:

Decuyper Ine, Van Gasse A.L., Faber Margaretha, Hagendorens Margo, Sabato Vito, Bridts Christiaan, Ebo Didier.- Le syndrome cannabis-fruits et légumes : une mise au point

Revue française d'allergologie / Société française d'allergie - ISSN 0035-2845 - (2015), p. 1-3

Full text (Publishers DOI): <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.reval.2015.08.001>

Le syndrome cannabis – fruits et légumes : une mise au point

Decuyper I.I.¹, Van Gasse A.L.¹, Faber M.A.¹, Hagendorens M.M.^{1,2}, Sabato V¹, Bridts C.H.¹, Ebo D.G.^{1*}

Affiliations

¹ Faculty of Medicine and Health Science, Department of Immunology, Allergology and Rheumatology, University Antwerp and Antwerp University Hospital, Antwerpen, Belgium.

² Faculty of Medicine and Health Science, Department of Pediatrics University Antwerp and Antwerp University Hospital, Antwerpen, Belgium.

*Correspondance:

Campus Drie Eiken T4.08

Universiteitsplein 1

2610 Antwerpen, Belgium

E-mail: immuno@ua.ac.be

Tel: ++ 32 (0)3 2652595

Résumé

Dans un grand nombre de cas, particulièrement chez les adolescents et les adultes, une allergie aux fruits et légumes repose sur une réactivité croisée. Les principales allergies croisées qui impliquent une allergie aux fruits et légumes sont le syndrome oral qui survient chez des patients sensibilisés à l'allergène majeur du bouleau, le « syndrome latex-fruits » et le « syndrome LTP (lipid transfer proteins ou protéines de transfert lipidique) » dans le bassin Méditerranéen qui semble être induit par une sensibilisation primaire à la pêche. Pourtant, ces dernières années, dans nos régions, il semble que la sensibilisation à ces LTP pourrait aussi être le résultat d'autres sensibilisations primaires comme l'allergie au *Cannabis sativa* (chanvre indien). Cette revue a comme but de décrire la connaissance actuelle de cette allergie émergente, en particulier le « syndrome cannabis-fruits/légumes » qui semble impliquer bien plus que des légumes et fruits.

Abstract

In a large number of cases, particularly adolescents and adults, allergies to fruits and vegetables result from a cross-reactivity between allergens from different sources. The best-known examples are the oral allergy syndrome in tree (birch) pollen allergy, the latex-fruit syndrome and the « LTP syndrome (lipid transfer proteins) » that is predominantly recognized in the Mediterranean basin and seems to be governed by a primary sensitization to peach. However, in our regions, it has emerged that sensitization to these LTP might also originate from other primary sensitizations such as *Cannabis sativa* (marihuana). In this review, we will discuss the clinical manifestations, allergens and diagnostic approach of IgE-mediated « cannabis-fruit/vegetable syndrome » that seems to extend beyond food.

Introduction

Pour un historique et une description des principales allergies croisées nous proposons de consulter la revue de Dutau et Rancé qui a été publiée dans ce Journal en 2009 (1) parmi d'autres (2). De ces revues il émerge qu'un grand nombre de patients souffrant d'une allergie alimentaire, telle que fruits et légumes ne sont pas sensibilisés en premier lieu aux fruits et légumes mais plutôt à un pneumallergène ou au latex naturel. De nos jours, un troisième syndrome, le « syndrome LTP », vient compléter le tableau. La plupart du temps, ce syndrome, qui semble être induit par une sensibilisation primaire au Pru p 3, le LTP de la pêche (*Prunus persica*), a été décrit chez des adultes Espagnols et Italiens (3). Pourtant, ces dernières années, il semble que le « syndrome LTP » est bien plus qu'une entité Méditerranéenne et qu'il pourrait bien y avoir une autre cause de sensibilisation à ces LTP. En effet, il y a maintenant 7 ans que Gamboa et ces collègues ont décrit un patient souffrant d'un syndrome LTP montrant plusieurs allergies aux fruits et légumes dont la sensibilisation primaire pourrait bien être la marijuana (4). Récemment, nous avons confirmé cette constatation (5) et nous avons observé que le « syndrome cannabis-fruits/légumes » semble impliquer bien plus que des légumes et fruits ((6, 7). Cette revue a comme but de décrire la connaissance actuelle de cette réactivité émergente.

L'allergie au cannabis

Le cannabis est un terme générique pour toutes les préparations (marijuana (ou l'herbe), haschisch, huile d'haschisch) dérivées du *Cannabis sativa* (ordre : Rosales, famille : *Cannabaceae*). Certaines parties de la plante, où se concentre le THC (delta9-tétrahydrocannabinol, la substance responsable des propriétés relaxantes et euphorisantes) peuvent être consommées, soit inhalées (fumées, vaporisées), soit ingérées ou mâchées. On remarque à ce propos la description d'une sensibilisation passive au cannabis, suggérée chez un enfant de 5 ans ((5, 8).

Les descriptions d'allergie IgE-dépendante au chanvre indien parmi les consommateurs illicites sont plutôt rares. C'est en 1971 que le premier cas d'allergie au *cannabis sativa* fut publié par Liskow et collègues (9). Il y a maintenant environs 4 ans que l'allergie au cannabis a été révisée dans une mise au point dans ce Journal (10). Depuis lors, plusieurs revues complètes et complètes ont été publiées sur ce sujet (5, 8, 11-13).

Les allergènes du cannabis

Jusqu'à présent les allergènes responsables de l'allergie au cannabis restent encore peu connus. En couplant l'électrophorèse en gel de polyacrylamide contenant du laurylsulfate de sodium (SDS-PAGE acronyme anglophone du sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis) avec une immunodétection des IgE spécifiques de patients allergiques plusieurs bandes réactives ont été révélées. D'abord des bandes de hauts poids moléculaires (entre 26-100 kDa), des bandes de 14 kDa correspondant sans doute à la profiline et également de 10 kDa correspondant à une protéine de transfert de lipide (LTP) qui a été dénommée le Can s 3 (tableau 1, pour résumé voir (8, 11)). Dans une étude américaine plus récente, une réactivité prédominante a été observée à 50 et 23 kDa, même après déglycosylation (14). Une analyse protéomique a identifié la protéine à 50kDa comme étant la grande sous-unité de RuBisCo (ribulose-1,5-bisphosphate carboxylase oxygénase), un

allergène récemment décrit dans certains légumes et fruits comme les épinards et tomates (15) qui est dégradé par le fluide gastrique. La protéine à 23 kDa paraît être une autre enzyme impliquée dans la photosynthèse (oxygen-evolving enhancer protein 2). Les autres allergènes potentiels identifiés dans l'étude de Nayak et al. (14) sont: une ATP synthétase, la glyceraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase. Contrairement aux études Européennes, le Can s 3 à première vue ne semble pas un allergène majeur dans une série américaine. Finalement cette étude a démontré une réactivité IgE contre les « cross-reactive carbohydrate determinants » (CCD).

Le « syndrome cannabis - fruits et légumes »

Depuis quelques années un nombre croissant d'allergiques au cannabis souffre d'allergies croisées démontrées. Il semble que ce syndrome, que l'on pourrait appeler le « syndrome cannabis-fruits/légumes », implique surtout le Can s 3, une protéine de transfert lipidique (LTP) non spécifique. Etant un allergène stable qui résiste à la chaleur et demeurant fonctionnel dans le tractus gastro-intestinal, il risque d'entraîner des réactions généralisées tels que urticaire, dyspnée et anaphylaxie. Bien que cet allergène puisse aussi se comporter comme Bet v 1 et induire un syndrome oral. Cette variabilité des symptômes est conforme à la symptomatologie des autres « syndrome LTP » documentés (3). Dans notre série, l'allergie alimentaire d'origine végétale liée à cette LTP concernait surtout la pêche, la pomme, la cerise, fruits de la famille des Rosacées, la noisette, la tomate et parfois des agrumes comme l'orange et le pamplemousse (5). Depuis lors il a été démontré qu'une sensibilisation au cannabis pourrait éventuellement engendrer une réactivité croisée avec des céréales, des boissons alcoolisées (bière et vin), le latex d'*Hévea* et le tabac (*Nicotinia tabacum*) (Figure 1) (6, 7).

Tableau 1. Allergènes du cannabis				
MW (kDa)	Allergène	Fonction	Homologue (non exhaustif)	Références
9	Can s 3	Ns-LTP (PR-14)	Pru p 3, Mal d 3, Cor a 8, Hev b 12, Ara h 9, Tri a 14, Jug r 3	(4, 5, 16-19)
14	Profilin (?)	Cytosquelette	Bet v 2, Phl p 12	(4, 16)
23	Oxygen-evolving enhancer protein	Photosynthèse		(14)
38	TLP (thaumatin-like)	PR-5	Act d 2, Mal d 2, Mus a 4, Pru av 2, Cup a 3	(17)
50	Can s RuBisCo	Photosynthèse		(14)

Figure 1: Le syndrome « Cannabis-fruit/légumes et autres ». Les ns-LTP : la cerise (*Prunus avium*), la mandarine (*Citrus reticulata*), l'orange (*Citrus sinensis*), la pêche (*Prunus persica*), la pomme (*Malus domestica*), la tomate (*Lycopersicon esculentum*), la noisette (*Corylus avellana*), les noix (*Juglans regia*), la banane (*Musa acuminata*), le blé (*Triticum aestivum*) et le latex (*Hevea brasiliensis*). Les pourcentages représentent l'homologie de séquence. ND : pas de données. (20)

Conclusion

Il semble qu'il pourrait bien y avoir une hausse considérable de l'allergie aux *Cannabis sativa* (8, 11-13). Le Can s 3, une protéine de transfert lipidique, semble l'allergène majeur et a été cloné récemment (21). Quoi qu'il en soit, en cas d'une allergie au cannabis, l'étude d'une réaction croisée avec l'allergie alimentaire d'origine végétale, le tabac et le latex naturel s'impose.

Remerciements

Les auteurs remercient l'Agence d'Innovation des Sciences et Technologie (IWT-TBM 140185). Les auteurs remercient V. Sabato, chargé de recherche clinique chez 'Research Foundation Flanders' (FWO 1700614N) et D. G. Ebo, chargé de recherche clinique senior chez FWO (1800614N).

Références

1. Dutau, G. and Rancé, F. Historique et description des principales allergies croisées. *Rev. fr. Allergol.* 2009; 49 : 180-188.
2. Fernandez-Rivas M. Fruit and vegetable allergy. *Chemical immunology and allergy.* 2015;101:162-70.
3. Pascal M, Munoz-Cano R, Reina Z, Palacin A, Vilella R, Picado C, et al. Lipid transfer protein syndrome: clinical pattern, cofactor effect and profile of molecular sensitization to plant-foods and pollens. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* 2012;42(10):1529-39.
4. Gamboa P, Sanchez-Monge R, Sanz ML, Palacin A, Salcedo G, Diaz-Perales A. Sensitization to Cannabis sativa caused by a novel allergenic lipid transfer protein, Can s 3. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2007;120(6):1459-60.
5. Ebo DG, Swerts S, Sabato V, Hagendorens MM, Bridts CH, Jorens PG, et al. New food allergies in a European non-Mediterranean region: is Cannabis sativa to blame? *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161(3):220-8.
6. Faber M, Van Gasse A, Sabato V, Hagendorens MM, Bridts CH, De Clerck LS, et al. Marijuana allergy: beyond the joint. *Journal of investigational allergology & clinical immunology.* 2015;25(1):70-2.
7. Faber MA, Sabato V, Bridts CH, Nayak A, Beezhold DH, Ebo DG. Clinical relevance of the Hevea brasiliensis lipid transfer protein Hev b 12. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2015;135(6):1645-8.
8. A.L. Van Gasse, V. Sabato, C.H. Bridts, D.G. Ebo, L'allergie au cannabis : bien plus qu'un voyage stupéfiant, *Revue Française d'Allergologie*, Volume 54, Issue 3, April 2014, 144-147.
9. Liskow B, Liss JL, Parker CW. Allergy to marijuana. *Annals of internal medicine.* 1971;75(4):571-3.
10. A. Anselme, C. Metz-Favre, F. de Blay, Allergie aux stupéfiants, *Revue Française d'Allergologie*, Volume 51, Issue 6, October 2011, 548-552.
11. Decuyper I, Ryckebosch H, Van Gasse AL, Sabato V, Faber M, Bridts CH, et al. Cannabis Allergy: What do We Know Anno 2015. *Archivum immunologiae et therapiarum experimentalis.* 2015, DOI 10.1007/s00005-015-0352-z.
12. Ocampo TL, Rans TS. Cannabis sativa: the unconventional "weed" allergen. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology.* 2015;114(3):187-92.
13. Swerts S, Van Gasse A, Leysen J, Faber M, Sabato V, Bridts CH, et al. Allergy to illicit drugs and narcotics. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* 2014;44(3):307-18.
14. Nayak AP, Green BJ, Sussman G, Berlin N, Lata H, Chandra S, et al. Characterization of Cannabis sativa allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111(1):32-7.
15. Foti C, Damiani E, Zamboni CG, Cassano N, Nettis E, Ferrannini A, et al. Urticaria and angioedema to rubisco allergen in spinach and tomato. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology.* 2012;108(1):60-1.
16. de Larramendi CH, Carnes J, Garcia-Abujeta JL, Garcia-Endrino A, Munoz-Palomino E, Huertas AJ, et al. Sensitization and allergy to Cannabis sativa leaves in a population of tomato (*Lycopersicon esculentum*)-sensitized patients. *International archives of allergy and immunology.* 2008;146(3):195-202.
17. Larramendi CH, Lopez-Matas MA, Ferrer A, Huertas AJ, Pagan JA, Navarro LA, et al. Prevalence of Sensitization to Cannabis sativa . Lipid-Transfer and Thaumatin-Like Proteins Are Relevant Allergens. *International archives of allergy and immunology.* 2013;162(2):115-22.
18. Metz-Favre C, Pauli G, Bessot JC, De Blay F. Molecular allergology in practice: an unusual case of LTP allergy. *European annals of allergy and clinical immunology.* 2011;43(6):193-5.

19. Armentia A, Herrero M, Martin-Armentia B, Rihs HP, Postigo I, Martinez-Quesada J. Molecular diagnosis in cannabis allergy. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2014;2(3):351-2.
20. Boratyn GM, Schaffer AA, Agarwala R, Altschul SF, Lipman DJ, Madden TL. Domain enhanced lookup time accelerated BLAST. *Biology direct*. 2012;7:12.
21. Rihs HP, Armentia A, Sander I, Bruning T, Raulf M, Varga R. IgE-binding properties of a recombinant lipid transfer protein from *Cannabis sativa*. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2014;113(2):233-4.