

# Une allergie insolite: le syndrome cannabis-fruits et légumes

Dr MAXIME RINGWALD<sup>a</sup>, Dre LAURA MOI<sup>a</sup>, Dr YANNICK D. MULLER<sup>a</sup> et Dr CAMILLO RIBI<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2021; 17: 680-3

**Le syndrome cannabis-fruits et légumes est une forme d'allergie croisée récemment découverte et semble liée à une sensibilisation aux protéines de transfert lipidique (LTP, Lipid Transfer Protein). Il est supposé que la sensibilisation primaire intervienne par la LTP du cannabis. Les sujets sensibilisés sont ensuite à risque de réagir à d'autres LTP, comme celle de la pêche, mais pas uniquement. Le diagnostic est souvent fastidieux du fait de la méconnaissance de cette entité par le clinicien et de la réticence des patients à parler de leur consommation de cannabis. Le diagnostic repose sur une anamnèse détaillée, des tests cutanés avec les allergènes suspectés et la recherche d'immunoglobulines E spécifiques contre les LTP. Le traitement consiste en l'éviction du cannabis et des fruits et légumes responsables de symptômes.**

## An unusual allergy: cannabis-fruit and vegetable syndrome

*Cannabis-fruit and vegetable syndrome is of recent discovery and linked to lipid transfer protein (LTP) sensitization. It is thought that the primary sensitization originates from the cannabis LTP (Can s3). Sensitized patients can cross-react to others LTP homologs such as peach LTP (Pru p3). Diagnosis may be challenging, as consumption of cannabis is often omitted by the patient and needs to be specifically addressed during the interview. Thus, meticulous history taking is mandatory. Laboratory workup includes LTP-specific IgE and skin testing. Management relies on allergen eviction.*

## INTRODUCTION

Le chanvre cultivé, ou cannabis dans le langage courant, est issu de la plante *Cannabis sativa*, originaire d'Asie centrale et du Sud-Est, mais maintenant cultivé dans de nombreux pays dans le monde. Il s'agit d'une espèce de plante herbacée. Le terme générique «cannabis» utilisé aujourd'hui dans la population générale fait référence aux différentes préparations, les feuilles et fleurs séchées (marijuana), la résine séchée issue de la plante de cannabis (haschisch) et le distillat du haschisch (huile de haschisch). On dénombre, aujourd'hui, pas moins de 400 espèces différentes de plante *Cannabis sativa*. Parmi les centaines de molécules présentes dans la plante, on citera les deux cannabinoïdes les plus connus que sont le tétrahydrocannabinol ou THC (substance consommée pour ses propriétés psychoactives) et le cannabidiol ou CBD dont l'intérêt médical est croissant dans le traitement de l'anxiété, de la douleur et de l'épilepsie notamment.

<sup>a</sup> Service d'immunologie et allergie, CHUV, 1011 Lausanne  
maxime.ringwald@chuv.ch | laura.moi@chuv.ch | yannick.muller@chuv.ch  
camillo.ribi@chuv.ch

Le syndrome cannabis-fruits et légumes est une entité émergente décrite la première fois il y a une dizaine d'années<sup>1</sup> qui regroupe une allergie croisée aux fruits et légumes avec celle au cannabis. Ce syndrome repose sur la sensibilisation aux protéines de transfert lipidique (LTP) et est aussi nommé «syndrome LTP». Ces protéines sont largement exprimées dans le règne végétal et présentent une haute homologie de structure à travers les espèces. Les LTP ont également la caractéristique d'être thermostable, c'est-à-dire de ne pas être dénaturées par la cuisson des fruits et légumes qui les contiennent.

Le but de cet article est de sensibiliser le lecteur à ce syndrome parfois méconnu et à encourager les patients à relater la survenue de toute réaction d'hypersensibilité, particulièrement au cannabis, car une anaphylaxie peut parfois mettre en jeu le pronostic vital.

## VIGNETTE CLINIQUE

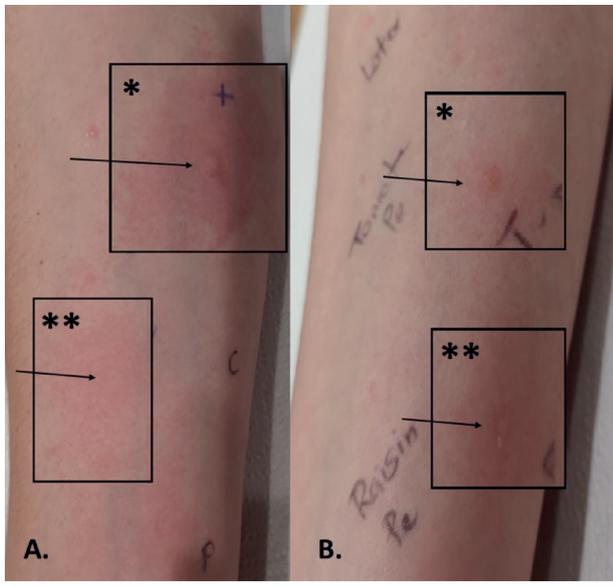
Une patiente de 25 ans consulte les urgences d'un hôpital de périphérie pour un premier épisode d'hypersensibilité survenu peu après un repas au restaurant. L'évaluation initiale met en évidence une urticaire généralisée associée à un angioedème des lèvres et des paupières. L'évolution sera favorable après administration d'antihistaminique et de corticostéroïdes par voie intraveineuse. La patiente relate l'ingestion de tomates, de viande et de pêches lors du repas précédant les événements. Plusieurs semaines après, elle rapporte les mêmes symptômes suite à l'ingestion de raisin frais, motivant la prise spontanée de comprimés d'antihistaminique et de corticostéroïdes, avec résolution des symptômes.

Dans l'historique médical de cette patiente, on notera uniquement une rhinoconjonctivite saisonnière de déclaration récente et survenant de mars à juillet, la prise occasionnelle d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et l'usage récréatif du cannabis, non spontanément évoqué. Lors de la manipulation de résine et fleur de cannabis, la survenue d'une urticaire de contact, manuportée au niveau du visage, est décrite. La réalisation des tests cutanés (prick-tests) confirmera une sensibilisation aux graminées, une réaction à la pulpe de tomate et de raisin. Le test cutané au cannabis mettra en évidence une réaction positive à la fleur de cannabis ainsi que l'apparition d'une urticaire lors du frottement de la fleur sur la peau saine (figure 1). Le dosage des immunoglobulines E (IgE) spécifiques contre les LTP de la pêche (Pru p3) est positif, de même que le dosage des IgE spécifiques contre les extraits totaux du raisin, de la tomate et du cannabis.

À la lumière de ces différents résultats, le diagnostic de syndrome cannabis-fruits et légumes est retenu. Sur le plan thérapeutique, une éviction de la tomate, du raisin, de la pêche

**FIG 1 Prick-tests positifs aux cannabis et aux fruits**

Réaction à 20 minutes avec triade de Lewis (œdème, érythème et prurit).  
A. (\*) Contrôle positif avec histamine. (\*\*) Prick-test avec de la fleur de cannabis. B. (\*) Prick-test positif avec de l'extrait de tomate fraîche. (\*\*) Prick-test positif avec de la pulpe de raisin frais.



et du cannabis est préconisée. La patiente est équipée d'une trousse d'urgence comprenant un auto-injecteur d'adrénaline ainsi que des comprimés d'antihistaminiques et de corticostéroïdes.

**ÉPIDÉMIOLOGIE**

La première description de l'allergie au cannabis remonte à 1971.<sup>2</sup> En 2014, le nombre de consommateurs de cannabis était estimé à 3,8% de la population, représentant entre 128 et 234 millions de personnes dans le monde, avec une prévalence stable depuis la fin du XX<sup>e</sup> siècle.<sup>3</sup> Un nombre croissant d'allergies au cannabis est décrit au cours des 10 dernières années, mais la prévalence exacte de l'allergie au cannabis et plus particulièrement du syndrome cannabis-fruits et légumes reste inconnue du fait de son statut illégal dans de nombreux pays. Une étude datant de 2013 estime la prévalence de l'allergie au cannabis diagnostiquée par le biais de tests cutanés à 8,1% dans un groupe de 545 patients atopiques.<sup>4</sup> Ces chiffres devront probablement être revus à la hausse dans les prochaines années du fait de la légalisation du cannabis dans certaines parties du monde et de l'intérêt croissant pour l'utilisation du cannabis dans le domaine médical.<sup>5</sup>

**PRÉSENTATION CLINIQUE**

La présentation clinique du syndrome cannabis-fruits et légumes est très hétérogène. Il convient de décrire séparément les symptômes allergiques causés par le cannabis et l'ingestion de fruits ou légumes. De par ses nombreuses routes d'exposition (fumée active ou passive, manipulation,

ingestion ou pollinisation), le cannabis peut entraîner chez les patients sensibilisés une pléthore de symptômes.<sup>6</sup> Parmi les plus fréquents, on peut citer une rhinite allergique en saison pollinique ou encore une symptomatologie asthmatique. Le fait que tous les patients sensibilisés au cannabis ne présentent pas d'asthme est actuellement encore débattu et plusieurs théories sont avancées, notamment l'effet protecteur de la nicotine ou la destruction de l'allergène du cannabis par la combustion.<sup>3</sup> On rapporte également des vertiges, une oppression thoracique, des nausées ou vomissements ou encore des palpitations.<sup>7</sup> Sur le plan cutané, une urticaire ainsi qu'un prurit localisé ou généralisé ont été décrits.<sup>8</sup> L'ingestion de cannabis chez le sujet sensibilisé peut également entraîner des douleurs abdominales, parfois isolées.<sup>9</sup>

L'hypersensibilité aux fruits et légumes entraîne également des symptômes en fonction du stade de gravité de la réaction allergique, historiquement regroupés selon la classification de Müller (urticaire localisée ou généralisée, angioœdème, douleurs abdominales, nausées, vomissements, instabilité hémodynamique et choc anaphylactique pouvant engager le pronostic vital). L'anaphylaxie est définie comme une hypersensibilité sévère et systémique, potentiellement fatale.<sup>10</sup>

**PHYSIOPATHOLOGIE ET DIAGNOSTIC**

Les fruits sont parmi les aliments les plus souvent responsables de réaction allergique d'origine alimentaire. Parmi les allergènes contenus dans les fruits on distinguera deux grands groupes, la famille des protéines PR-10 (Pathogenesis-Related 10) et des profilines à l'origine du syndrome oral croisé classique (SOC) et les LTP à l'origine du « syndrome LTP ». Le SOC se manifeste par la survenue de picotements ou de démangeaisons labiales ou buccales chez un patient sensibilisé aux pollens. Aussi bien les PR-10 que les profilines sont dénaturées à la cuisson et à la digestion, entraînant essentiellement des symptômes après ingestion d'aliments à l'état cru. Les réactions allergiques sévères aux protéines responsables de SOC sont rares.

Les LTP sont largement répandues dans le règne végétal et représentent des protéines de défense des plantes, ayant des actions antibactériennes ou antivirales. Il s'agit de molécules avec une séquence d'acides aminés hautement conservée. Cette homologie de structure des LTP prédomine dans les fruits et dans une moindre mesure dans les légumes. Les LTP jouent un rôle important dans certaines formes d'allergie immédiate chez l'homme. Elles sont, d'une part, présentes dans de nombreux produits de consommation (pan-allergènes), dotées d'une grande résistance à la cuisson et à la digestion, et, d'autre part, associées à des réactions allergiques sévères. Après ingestion de fruits et de légumes, les LTP peuvent entraîner des symptômes allergiques en quelques minutes à quelques heures chez le sujet sensibilisé. L'exemple le plus connu est la Pru p 3, qui entraîne après sensibilisation un risque de réactions croisées à une grande variété d'autres fruits et légumes ou produits végétaux, comme le raisin ou encore le latex.<sup>11,12</sup> À ce titre, Pru p 3 est considérée en allergologie moléculaire comme le représentant des LTP alimentaires.<sup>13</sup> La sensibilisation à Pru p 3 est plus fréquente autour du bassin méditerranéen, attribué au fait d'une consommation directe

de pêche et de pelures de pêche (contenant une grande concentration de LTP) ainsi qu'une sensibilisation par les pollens d'armoises. Cependant, une enquête en 2012 a également montré que la consommation quotidienne de cannabis était plus élevée dans les pays à haute prévalence du syndrome LTP comme en Espagne, en France et en Italie, surtout chez les jeunes adultes.<sup>14</sup>

Le syndrome cannabis-fruits et légumes survient chez des individus devenus allergiques aux LTP. Il est supposé que la sensibilisation primaire aux LTP se fasse par l'intermédiaire du cannabis.<sup>15</sup> L'hypothèse d'une sensibilisation primaire par le cannabis repose sur la forte homologie entre la LTP du cannabis (Can s 3) et celles d'autres plantes, comme la pêche ou la tomate<sup>1,16</sup> (tableau 1). La structure tridimensionnelle de la Pru p 3 est la mieux étudiée, de même que les séquences d'acides aminés formant les épitopes reconnus par les IgE spécifiques des sujets sensibilisés. Trois principaux épitopes ont été étudiés,<sup>17</sup> dont un qui semble particulièrement conservé entre Can s 3 (tableau 1, figure 2) et les différentes LTP des fruits et légumes responsables du syndrome. On remarque également que la séquence se situe sur une zone exposée de la configuration tridimensionnelle, facilement reconnaissable par les anticorps IgE (figure 3).

**TABLEAU 1** Principales LTP

Le tableau indique celles ayant une homologie avec la LTP du cannabis (Can s 3) et impliquées dans le syndrome cannabis-fruits et légumes.

IgE: immunoglobulines E; LTP: protéines de transfert lipidiques.

LTP	Aliments	Homologie avec Can s 3	Homologie avec l'épitope reconnu par les IgE spécifiques représenté dans la figure 3
Pru p 3	Pêche	62%	100%
Mal d 3	Pomme	66%	70%
Vit v 1	Raisin	76%	89%
Mus a 3	Banane	40%	69%
Nic t 1	Tabac	62%	89%
Sol l 3	Tomate	60%	83%
Ara h 8	Arachide	16%	71%

**FIG 2** Comparaison des séquences d'acides aminés des LTP Can s 3 et Pru p 3

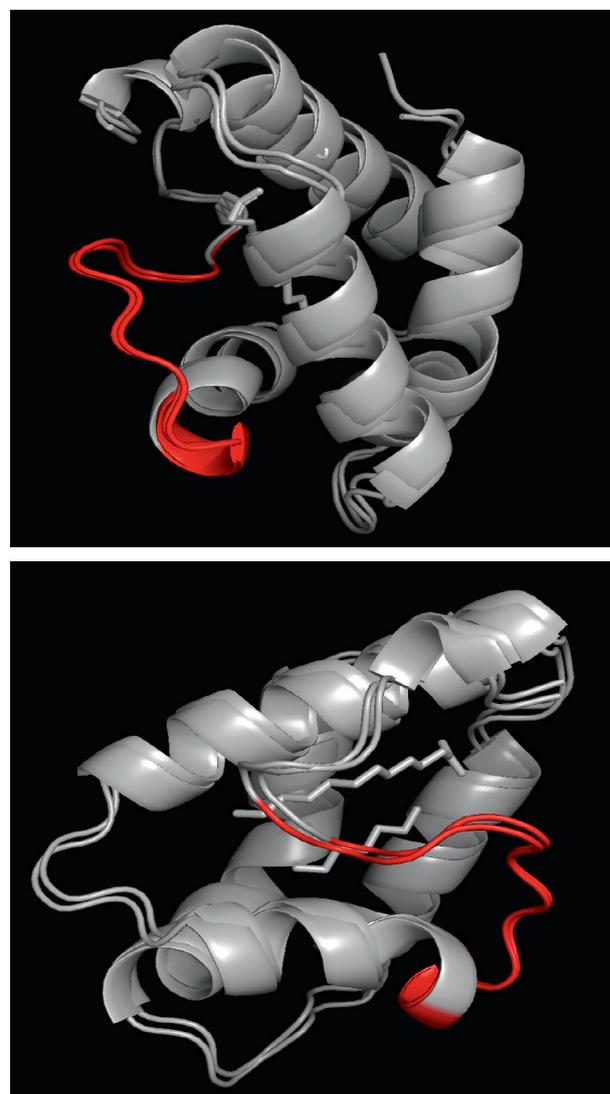
Les acides aminés identiques sont représentés par le surlignage jaune. Les séquences des épitopes potentiellement reconnus par les IgE spécifiques sont représentées en gris et rouge.<sup>15</sup> La séquence en rouge semble être particulièrement conservée entre les différentes protéines de transfert lipidiques (LTP) (séquences obtenues sur [www.uniprot.org](http://www.uniprot.org)).

Can s 3  
**I**TCGQV**A**SSLAP**C**LS**Y**LKVGGAV**P**DGCC**N**DJKSLSGAA**K**TPAD**R**QA**A**CK**CL**KSA**A**SS**I**K**G**  
 Pru p 3  
**I**TCGQV**S**SSLAP**C**IP**Y**VRGGAV**P**PAC**C**NGIRNVN**N**L**A**RT**P**DRQA**C**N**CL**K**Q**LSA**S**V**P****G**  
 APCIPYVRGG IRNVN**N**L**A**RT

Can s 3  
**V**N**F**N**L**A**S**GL**P**KG**C**GV**S**IP**Y**K**I**S**P**ST**D**C**S**S**V**K  
 Pru p 3  
**V**NP**N**NA**A**L**P**KG**C**GV**S**IP**Y**K**I**S**A**ST**N**C**A**T**V**K  
**G**K**G**CV**S**IP**Y**K

**FIG 3** Structures tridimensionnelles des LTP du chanvre et de la pêche

Alignement 3D sous deux angles différents des séquences LTP du chanvre (Can s 3) et de la pêche (Pru p 3). Les séquences rouges mettent en évidence la zone de forte homologie entre les deux LTP et illustrent un des épitopes potentiels reconnus par les IgE spécifiques (modélisation à partir du logiciel Pymol).



Le diagnostic du syndrome cannabis-fruits et légumes repose sur une anamnèse précise et détaillée prenant en compte la chronologie des événements. En effet, les symptômes d'hypersensibilité au cannabis et aux aliments peuvent être séparés par une période plus ou moins longue, se manifester par une symptomatologie différente dont la survenue est parfois omise lors de l'anamnèse du fait du caractère souvent illicite de la consommation de cannabis ou d'une éviction spontanée d'un ou plusieurs aliments.

Lors de l'anamnèse, il est également intéressant de rechercher des situations telles la pratique du sport, la consommation d'AINS ou la consommation d'alcool, qui peuvent agir comme des cofacteurs et favoriser la survenue d'une réaction allergique.

En cas d'anamnèse douteuse ou fortement suspecte, le bilan peut être complété par des tests cutanés de type prick. En fonction des aliments incriminés, des prick-tests avec des extraits frais de fruits, légumes et cannabis peuvent être proposés (figure 1). Une recherche des IgE spécifiques pour les protéines recombinantes des LTP pourra également compléter le bilan, notamment dans le cas où les prick-tests ne peuvent pas être réalisés.

**TRAITEMENTS**

Le traitement actuellement proposé est une éviction du cannabis ainsi que des aliments ayant entraîné une réaction allergique. Du fait de la vaste distribution des LTP dans les produits végétaux à consommation humaine et du fort degré d'homologie de ces protéines, il est difficile de prédire si l'ingestion de fruits ou de légumes contenant des LTP entraînera des symptômes chez un patient sensibilisé. L'anaphylaxie aux LTP dépend en effet souvent de cofacteurs abaissant le seuil de dégranulation mastocytaire, tels que stress, effort ou consommation d'alcool. Ainsi, il conviendra de prescrire une trousse d'urgence avec auto-injecteur à adrénaline, des comprimés de corticostéroïdes et d'antihistaminiques aux sujets à risque de nouvelle réaction anaphylactique. Plus récemment l'intérêt de la recherche s'est porté sur des méthodes de désensibilisation aux LTP. Ces dernières ont été tentées avec ou sans couverture d'omalizumab, un anticorps monoclonal ciblant les IgE et permettant d'abaisser le seuil de dégranulation mastocytaire.<sup>19-20</sup> Des études récentes démontrent l'efficacité d'une l'immunothérapie sublinguale à la Pru p 3 et la possibilité de recourir à un protocole d'induction rapide pour l'initiation d'une désensibilisation.<sup>21,22</sup> Des études supplémentaires sont cependant nécessaires afin de standardiser ces approches et les rendre accessibles à la pratique clinique.

**CONCLUSION**

Le syndrome cannabis-fruits et légumes est une entité encore mal connue et souvent sous-diagnostiquée. Décrite initialement dans le pourtour méditerranéen, de plus en plus de cas sont rencontrés sous nos latitudes. Le diagnostic est parfois fastidieux et repose sur une anamnèse précise et détaillée. Le traitement repose avant tout sur l'éviction complète du cannabis et des fruits et légumes incriminés.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

**IMPLICATIONS PRATIQUES**

- La présentation clinique du syndrome cannabis-fruits et légumes est variable, mais se manifeste le plus souvent par une rhinoconjonctivite lors de la consommation de cannabis, de l'urticaire de contact ou d'anaphylaxie alimentaire
- Le diagnostic repose avant tout sur l'anamnèse détaillée, des tests cutanés et un dosage des IgE spécifiques aux protéines de transfert lipidique (LTP)
- La mise en évidence d'un «syndrome LTP» doit motiver la recherche d'une consommation de cannabis, car possiblement source primaire de sensibilisation
- L'éviction du cannabis et des aliments responsables est à l'heure actuelle le traitement recommandé, avec l'espoir de pouvoir proposer prochainement une désensibilisation sublinguale aux LTP
- Les personnes ayant présenté une anaphylaxie dans le cadre d'un syndrome cannabis-fruits et légumes doivent être équipés d'une trousse d'urgence avec auto-injecteur à adrénaline

1 \*\*Gamboa P, Sanchez-Monge R, Sanz ML, et al. Sensitization to Cannabis sativa Caused by a Novel Allergenic Lipid Transfer Protein, Can s 3. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1459-60.  
 2 Liskow B, Liss JL, Parker CW. Allergy to Marijuana. *Ann Intern Med* 1971;75:571-3.  
 3 Chatkin JM, Zani-Silva L, Ferreira I, Zamel N. Cannabis-Associated Asthma and Allergies. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;56:196-206.  
 4 Larramendi CH, López-Matas MA, Ferrer A, et al. Prevalence of Sensitization to Cannabis sativa. Lipid-transfer and thaumatin-like proteins are relevant allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;162:115-22.  
 5 Ocampo TL, Rans TS. Cannabis sativa: the Unconventional "Weed" Allergen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;114:187-92.  
 6 \*\*Decuyper II, Rihs HP, Van Gasse AL, et al. Cannabis Allergy: What the Clinician Needs to Know in 2019. *Expert Rev Clin Immunol* 2019;15:599-606.  
 7 Basharat P, Sussman G, Beezhold D, Leader N. Hypersensitivity Reactions to Marijuana. *J Allergy Clin Immunol*

2011;127:AB178.  
 8 Stöckli SS, Bircher AJ. Generalized Pruritus in a Patient Sensitized to Tobacco and Cannabis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:303-4.  
 9 Tessmer A, Berlin N, Sussman G, et al. Hypersensitivity Reactions to Marijuana. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:282-4.  
 10 Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026-45.  
 11 \*\*Pascal M, Muñoz-Cano R, Reina Z, et al. Lipid Transfer Protein Syndrome: Clinical Pattern, Cofactor Effect and Profile of Molecular Sensitization to Plant-Foods and Pollens. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1529-39.  
 12 \*Faber MA, Van Gasse AL, Decuyper II, et al. Cross-Reactive Aeroallergens: Which Need to Cross Our Mind in Food Allergy Diagnosis? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1813-23.  
 13 Salcedo G, Sanchez-Monge R, Diaz-Perales A, Garcia-Casado G, Barber D. Plant Non-Specific Lipid Transfer Proteins as Food and Pollen

Allergens. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1336-41.  
 14 \*Decuyper II, Van Gasse AL, Cop N, et al. Cannabis sativa Allergy: Looking Through the Fog. *Allergy* 2017;72:201-6.  
 15 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Prevalence of Daily Cannabis Use in the European Union and Norway. Table 4 "Prevalence of daily use among young adults (%): Spain, France, Italy, Portugal and Belgium" p. 18. Disponible sur : [www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/753/emcdda-daily-cannabis-use-2012\\_400271.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/753/emcdda-daily-cannabis-use-2012_400271.pdf).  
 16 \*Ebo DG, Swerts S, Sabato V, et al. New Food Allergies in a European Non-Mediterranean Region: Is Cannabis sativa to Blame? *Int Arch Allergy Immunol* 2013;161:220-8.  
 17 Pasquato N, Berni R, Folli C, et al. Crystal Structure of Peach Pru p 3, the Prototypic Member of the Family of Plant Non-Specific Lipid Transfer Protein Pan-allergens. *J Mol Biol* 2006;356:684-94.  
 18 Fernández-Rivas M, Garrido Fernández S, Nadal JA, et al. Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Sublingual Immunotherapy with a Pru p 3

Quantified Peach Extract. *Allergy* 2009;64:876-83.  
 19 Palomeres F, Gomez F, Bogas G, et al. Immunological Changes Induced in Peach Allergy Patients with Systemic Reactions by Pru p 3 Sublingual Immunotherapy. *Mol Nutr Food Res* 2018;62. DOI : 10.1002/mnfr.201700669.  
 20 Engler DB, Malick AA, Saraf SK, Dargel LA. Severe Marijuana Allergy Controlled with Omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:AB215.  
 21 Moura AL, Pereira C, Regateiro FS, et al. Pru p 3 Sublingual Immunotherapy Ultra-Rush Protocol Is Safe and Clinically Effective. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2019;51:206-12.  
 22 Gomez F, Bogas G, Gonzalez M, et al. The Clinical and Immunological Effects of Pru p 3 Sublingual Immunotherapy on Peach and Peanut Allergy in Patients with Systemic Reactions. *Clin Exp Allergy* 2017;47:339-50.

\* à lire  
 \*\* à lire absolument