



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie xxx (2014) xxx-xxx

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

L'allergie au cannabis : bien plus qu'un voyage stupéfiant

Emerging allergens: Cannabis

A.L. Van Gasse, V. Sabato, C.H. Bridts, D.G. Ebo *

Faculty of Medicine and Health Science, Department of Immunology, Allergology and Rheumatology,
University Antwerp and Antwerp University Hospital, Antwerpen, Belgique

Résumé

L'allergie aux drogues et stupéfiants illicites est rarement rapportée dans la littérature. Pourtant, ces dernières années il semble qu'il pourrait bien y avoir une hausse considérable de leur prévalence, en particulier l'allergie aux *Cannabis sativa* (chanvre indien) semble croître. Cette revue a comme but de décrire la connaissance actuelle de cette allergie émergente. Après une brève introduction, la première partie décrit les manifestations cliniques courantes. La seconde partie récapitule les allergènes et décrit le « syndrome cannabis-fruits/légumes ». Finalement, les outils diagnostics sont présentés et discutés.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie ; Aliments ; Cannabis ; IgE ; Latex ; Lipid transfer protein (LTP) ; Tabac

Abstract

Allergy to illicit drugs and narcotics has rarely been reported in the medical literature. Nevertheless, in the past few years there appears to be a considerable increase in the prevalence of this allergy, in particular, allergy to *Cannabis sativa* (Indian hemp) is growing. In this review, we will discuss the current knowledge of this emerging allergy. Following a brief introduction, we describe the clinical manifestations. The second part summarizes the allergens and describes the "cannabis-fruits/vegetables" syndrome. Finally, the diagnostic approach is presented and discussed.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Allergy; Cannabis; Diagnosis; Prevalence; Food; IgE; Lipid transfer protein

1. Introduction

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*). Cette famille botanique rassemble plusieurs plantes annuelles et contient aussi le houblon (*Humulus lupulus*) qui est utilisé dans la fabrication de bières. Ce sont toutes des plantes originaires d'Asie centrale ou d'Asie du Sud. Parmi les diverses espèces de cannabis connues, il faut distinguer en premier lieu les variétés riches en fibres et pauvres en delta9-tétrahydrocannabinol (THC) comme le « chanvre agricole » (Tableau 1). La fibre de

chanvre de ces espèces est destinée à l'industrie du textile, du papier et des cordages, en raison de sa résistance. En deuxième lieu, le « chanvre indien (*Cannabis sativa indica*) » est au contraire très riche en résine et est exploité surtout à des fins récréatives pour ses propriétés relaxantes et euphorisantes. En effet, certaines parties de la plante, où se concentre le THC, peuvent être consommées, soit inhalées (fumées, vaporisées), soit ingérées ou mâchées. La marijuana correspond aux fleurs séchées de la plante femelle et peut renfermer jusqu'à 25 % de THC, le haschisch (shit ou tosh) est une préparation de résine de la plante (contenu THC 10 à 30 %) et l'huile de cannabis est obtenue après dissolution dans un solvant et contient 60 à 80 % de THC.

Dans la plus grande partie des pays, le cannabis est consommé de manière illicite. En 2009, le chiffre global de consommateurs illicites de cannabis est estimé entre 125 et 203 millions de

* Auteur correspondant. Campus Drie Eiken T4.08, Universiteitsplein 1, 2610 Antwerpen, Belgique.

Adresse e-mail : immuno@ua.ac.be (D.G. Ebo).

Tableau 1

Caractéristiques du chanvre agricole et indien.

	Chanvre agricole	Chanvre indien
Synonyme	Chanvre à fibres	Chanvre à résine
Climat	Tempéré (se situe entre le cercle polaire et les tropiques)	Équatorial (au niveau de l'équateur)
Tétrahydrocannabinol (THC)	+	+++
Utilisation	Industrie textile, du papier et des cordages	Comme psychotrope : effet relaxant et euphorisant

personnes, soit 2,8–4,5 % de la population entre 15 et 64 ans [1,2]. Dans certains pays, un usage à but médical lui est reconnu.

2. L'allergie au cannabis

Bien que plusieurs études concernant l'allergie respiratoire professionnelle et les réactions cutanées aux plantes de la famille des *Cannabacées*, comme le chanvre à fibres et le houblon aient été publiées [3–5], 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 *C. sativa* fut publié par Liskow et al. [6]. Depuis lors, quelques cas d'allergie au cannabis par inhalation d'un allergène aéroporté, exposition cutanée, ingestion ou injection intraveineuse ont été décrits [7–18]. Il y a environ 2 ans que l'allergie au cannabis a été révisée dans une mise au point dans ce Journal [19]. Pour une revue des allergies aux drogues nous référons à notre revue [20].

2.1. Symptômes

L'allergie au cannabis peut être à l'origine de plusieurs symptômes cliniques. Tout d'abord, il y a les symptômes respiratoires comme des rhinoconjonctivites ennuyeuses,

l'asthme qui peut être grave et un angio-œdème palpébral. Il est évident que les symptômes respiratoires sont surtout retrouvés chez les fumeurs de marihuana quand l'allergène est aéroporté. De plus, l'allergène aéroporté pourrait bien constituer une cause éventuelle de sensibilisation passive qui a récemment été suggérée chez un enfant de 5 ans [16]. D'autre part, il y a les symptômes cutanés immédiats comme l'urticaire et l'angio-œdème suite au contact de la plante avec la peau ou les muqueuses (lèvres et paupières). Récemment, nous avons observé une patiente présentant plusieurs poussées de sa dermatite atopique lors de l'exposition au cannabis. Des anaphylaxies ont été observées après l'ingestion de graines de cannabis [9] ou en buvant du thé de marihuana [15]. Finalement, on ne peut pas perdre de vue que l'exposition au pollen de cannabis, plante anémophile, pourrait aussi être à l'origine de symptômes respiratoires comme une rhinoconjonctivite ou un asthme. En France, les comptes polliniques du Réseau national de surveillance aérobiologique (RNSA) révèlent la présence de pollen de cannabis de fin juillet à la mi-août principalement à Aix-en Provence, Grenoble, Bourgoin, Macon, Roussillon et Strasbourg ainsi qu'en octobre à Ajaccio [19].

Finalement, depuis quelques années un nombre croissant d'allergiques au cannabis souffrent d'allergies croisées



Fig. 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*).

Tableau 2

Allergènes du cannabis (liste non-exhaustive).

MW (kDa)	Allergène	Fonction	Références
9	Can s 3 ^a	LTP	[11,13,16,18,23]
14	Profiline	Cytosquelette	[11,13]
23	Oxygen-evolving enhancer protein	Photosynthèse	[17]
38	TLP (thaumatin-like)	Protéine de défense (PR5)	[18]
50	Can s RuBisCo	Photosynthèse	[17]

^a Allergène majeur dans les études européennes et non dans l'étude américaine.

démonstrées. Ce syndrome, que l'on pourrait appeler le « syndrome cannabis–fruits/légumes », semble surtout impliquer le Can s 3, une protéine de transfert lipidique (LTP) non spécifique. Étant 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. 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 [16]. 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 glauca*) (Fig. 1) [21].

2.2. Les allergènes

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) et qui a été dénommée le Can s 3 (Tableau 2, pour résumé voir [19]). Dans une étude américaine plus récente, une réactivité prédominante a été observée à 50 et 23 kDa, même après déglycosylation [17]. Une analyse protéomique a identifié la protéine à 50 kDa 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 [22] et 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

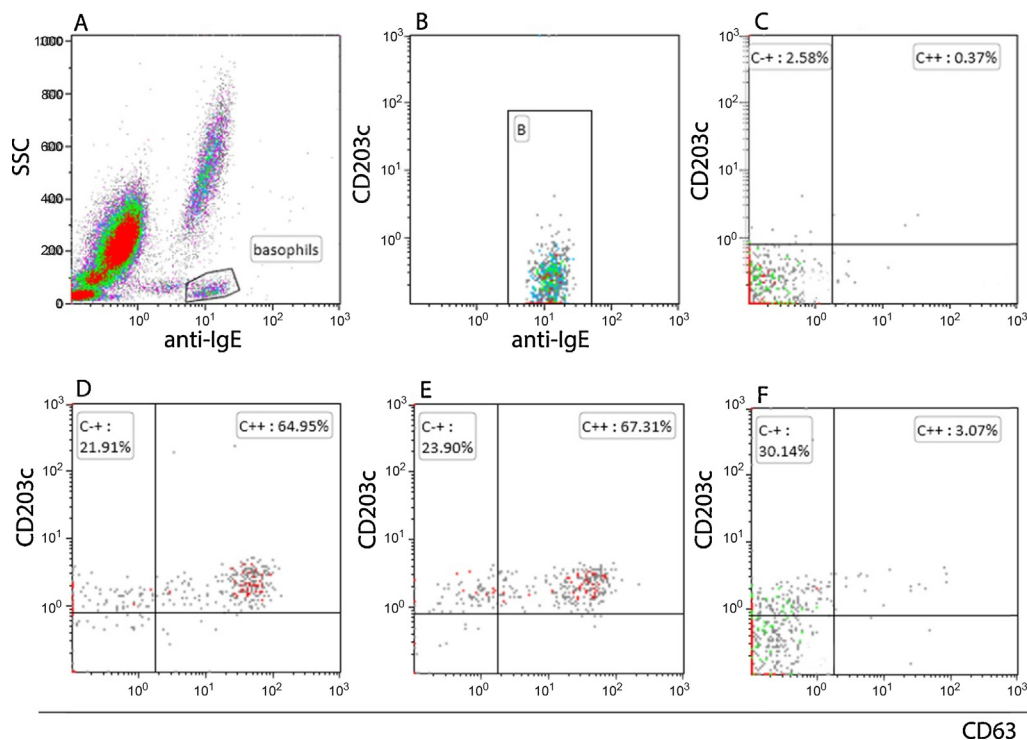


Fig. 2. Test d'activation de basophiles pour LTP non spécifique de *Cannabis sativa* et de la pêche (*Prunus persica*). Les cellules sont caractérisées à base du *side scatter* et leur forte positivité en anti-IgE et CD203c (tableau A et B). L'activation des basophiles est mesurée par une apparition du CD63 et une hausse en expression du CD203c sur la membrane extérieure : contrôle négatif (C), contrôle positif (D), LTP *Cannabis sativa* (E) et LTP pêche (F).

allergènes potentiels identifiés dans l'étude de Nayak et al. [17] sont : une ATP synthétase, la glyceraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase. Contrairement aux études européennes, le Can s 3 ne semble pas un allergène majeur dans la série américaine. Finalement, cette étude a démontré une réactivité IgE contre les *cross-reactive carbohydrate determinants* (CCD).

2.3. Le diagnostic

Dans la plupart des cas rapportés, le diagnostic d'allergie au cannabis semble reposer sur la réalisation de prick-tests effectués avec une partie de la plante (fleur, tige, feuille et/ou des extraits (extraits artisanaux) [9,11,13,15–18,23]. Une étude a démontré que la réactivité la plus importante est obtenue avec la fleur, sans qu'il ne s'agisse de réaction d'irritation [10]. Par contre, dans notre expérience, il n'est pas rare de retrouver des prick-tests positifs chez des atopiques présentant une allergie aux pollens. En plus, nous avons observé des différences significatives entre différentes espèces de cannabis et nous déconseillons fortement l'emploi de matières premières mal caractérisées fournies par le patient.

Jusqu'à présent il n'y a pas de test de dosage d'anticorps IgE spécifiques commercialisé. Dans notre propre série, nous avons employé un prototype à base d'un extrait natif de chanvre agricole aimablement procuré par Phadia Thermo Fisher Scientific [16]. Bien que ce test semble tout-à-fait discriminatif entre les patients allergiques au cannabis et les individus contrôles sains, on ne peut pas perdre de vue la possibilité de résultats faux positifs à cause d'une sensibilisation sous-jacente à la profiline, au CCD et au LTP [16]. Des tests d'histaminolibération [10] et d'activation de cellules basophiles par cytométrie en flux [5] (Fig. 2 [16]) avec des extraits de marijuana ont également permis d'établir le diagnostic. Inutile de dire que le test de provocation contrôlé et en double insu, par son caractère illicite, ne peut pas être considéré comme une option diagnostique.

3. Conclusion

Les descriptions d'allergie aux drogues et stupéfiants sont rares, probablement en raison du caractère illicite de leur utilisation [19,20]. Pourtant, il semble qu'il pourrait bien y avoir une hausse considérable de l'allergie aux *C. sativa*. Le diagnostic de cette allergie repose sur une histoire complétée avec des tests cutanés et in vitro comme le dosage d'anticorps IgE spécifiques et tests d'activation de basophiles. Le Can s 3, une protéine de transfert lipidique, semble l'allergène majeur dans les séries européennes mais non dans les séries américaines. 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.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] An office on drugs and Crime. World drug report 2011. <http://www.humansecuritygateway.com/showRecord.php?RecordId=35492>, 2011.
- [2] Degenhardt L, Hall W. Extent of illicit drug use and dependence, and their contribution to the global burden of disease. *Lancet* 2012;379(9810):55–70.
- [3] Spiewak R, Gora A, Dutkiewicz J. Work-related skin symptoms and type I allergy among eastern-Polish farmers growing hops and other crops. *Ann Agric Environ Med* 2001;8(1):51–6.
- [4] Williams C, Thompstone J, Wilkinson M. Work-related contact urticaria to *Cannabis sativa*. *Contact Dermatitis* 2008;58(1):62–3.
- [5] Herzinger T, et al. IgE-mediated hypersensitivity reactions to cannabis in laboratory personnel. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156(4):423–6.
- [6] Liskow B, Liss JL, Parker CW. Allergy to marihuana. *Ann Intern Med* 1971;75(4):571–3.
- [7] Anibarro B, Fontela JL. Allergy to marihuana. *Allergy* 1996;51(3):200–1.
- [8] Perez Jr JA. Allergic reaction associated with intravenous marijuana use. *J Emerg Med* 2000;18(2):260–1.
- [9] Stadtmayer G, et al. Anaphylaxis to ingestion of hempseed (*Cannabis sativa*). *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(1):216–7.
- [10] Majmudar V, Azam NA, Finch T. Contact urticaria to *Cannabis sativa*. *Contact Dermatitis* 2006;54(2):127.
- [11] Gamboa P, et al. Sensitization to *Cannabis sativa* caused by a novel allergenic lipid transfer protein, Can s 3. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(6):1459–60.
- [12] Stockli SS, Bircher AJ. Generalized pruritus in a patient sensitized to tobacco and cannabis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5(4):303–4.
- [13] de Larramendi CH, et al. Sensitization and allergy to *Cannabis sativa* leaves in a population of tomato (*Lycopersicon esculentum*)-sensitized patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;146(3):195–202.
- [14] Armentia A, et al. Allergic hypersensitivity to cannabis in patients with allergy and illicit drug users. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2011;39(5):271–9.
- [15] Tessmer A, et al. Hypersensitivity reactions to marijuana. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108(4):282–4.
- [16] 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):220–88. <http://dx.doi.org/10.1159/000346721> [Epub 2013 Mar 15. PubMed PMID: 23549061].
- [17] Nayak AP, et al. Characterization of *Cannabis sativa* allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111(1):32–7.
- [18] Larramendi CH, et al. Prevalence of sensitization to *Cannabis sativa*. Lipid-transfer and thaumatin-like proteins are relevant allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;162(2):115–22.
- [19] Anselme A, Metz-Favre C, de Blay F. Allergie aux stupéfiants. *Rev Fr Allergol* 2011;51:548–52.
- [20] Swerts S, et al. Allergy to illicit drugs and narcotics. *Clin Exp Allergy* 2013. <http://dx.doi.org/10.1111/cea.12177> [Epub ahead of print].
- [21] Faber M, et al. Marihuana allergy: beyond the joint (in review).
- [22] Foti C, et al. Urticaria and angioedema to rubisco allergen in spinach and tomato. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108(1):60–1.
- [23] Metz-Favre C, et al. Molecular allergology in practice: an unusual case of LTP allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2011;43(6):193–5.