



Mise au point
Anaphylaxie induite par l'exercice physique

Exercise-induced anaphylaxis

C. Dahlqvist^a, F. Pirson^{a,*,b}

^a Service de pneumologie, cliniques universitaires UCL Saint-Luc, 10, avenue Hippocrate, 1200 Bruxelles, Belgique

^b Centre de l'allergie St-Luc, cliniques universitaires UCL Saint-Luc, Bruxelles, Belgique

Reçu le 16 février 2011 ; accepté le 10 mars 2011

Résumé

L'anaphylaxie induite par l'exercice physique est une forme particulière d'allergie physique décrite pour la première fois voilà un peu plus de 30 ans. Il s'agit, comme son nom l'indique, d'une forme d'anaphylaxie dont l'unique facteur déclenchant identifié à ce jour est un effort physique d'intensité plus ou moins soutenue. La symptomatologie se développe dans des circonstances banales et difficiles à éviter puisque même un effort minime est susceptible d'induire une crise ce qui peut rendre la vie du malade très difficile. Cela est d'autant plus un handicap pour lui qu'aucun traitement prophylactique efficace n'est connu jusqu'à présent. Nous reviendrons dans cet article sur l'état des connaissances concernant l'anaphylaxie induite par l'exercice physique (manifestations cliniques, points connus et hypothétiques de la physiopathologie, diagnostic, traitement) ainsi que sur ses principaux diagnostics différentiels : l'anaphylaxie induite par l'alimentation et l'exercice physique et l'urticaire cholinergique.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Anaphylaxie induite par l'exercice physique ; Anaphylaxie induite par l'exercice physique et l'alimentation ; Urticaire cholinergique

Abstract

Exercise-induced anaphylaxis was first described as a particular form of physical allergy about 30 years ago. As its name indicates, this disease is characterized by anaphylaxis that has exercise as the only identified triggering factor. The symptoms can develop in the course of everyday actions, which are of course difficult to avoid, and very little effort may induce a reaction. The diagnosis can thus have a great impact on the patient's daily life, particularly since no efficient prophylactic treatment has been identified yet. In this article, we review current knowledge about exercise-induced anaphylaxis (clinical manifestations, possible and known pathophysiological mechanisms, treatment) and its main differential diagnosis: food-dependent exercise-induced anaphylaxis and cholinergic urticaria.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords : Exercise-induced anaphylaxis; Food dependent exercise-induced anaphylaxis; Cholinergic urticaria

1. Introduction

C'est en 1979 que Maulitz et al. décrivent pour la première fois une forme d'anaphylaxie qui semblait induite par la réalisation d'un effort physique [1]. Cette entité était définie comme une forme distincte d'allergie physique en 1980 par Sheffer et al. [2] mais, dès 1983, on différencie dans ce groupe deux entités [3] : l'anaphylaxie induite par l'exercice physique seul (AIEP) et l'anaphylaxie induite par l'alimentation et

l'exercice physique (AIAEP). Étant donné leurs cliniques très similaires, on a longtemps fait peu de distinction entre ces deux pathologies dans la littérature mais elles sont aujourd'hui de plus en plus considérées comme deux entités à part entière avec des physiopathologies au moins en partie différentes.

2. Épidémiologie

L'anaphylaxie toucherait 0,05 à 2 % des individus au cours de leur vie [4]. L'AIEP en est une cause relativement rare ; on estime en effet que toutes les anaphylaxies survenant dans un contexte d'effort physique (et donc également l'AIAEP) représentent environ 5 % de ces phénomènes [5].

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : francoise.pirson@uclouvain.be (F. Pirson).

Selon les résultats d'une étude japonaise portant sur 76 229 étudiants, l'AIEP aurait une incidence de 0,031 %. Elle serait environ deux fois plus fréquente que l'AIAEP puisqu'on retrouvait une incidence de 0,017 % pour celle-ci [6].

L'AIEP toucherait autant les femmes que les hommes. L'âge moyen au moment du premier épisode d'anaphylaxie (AIEP et AIAEP confondues) serait de 26 ans, la majorité des sujets étant atteints durant leur deuxième ou troisième décade [7].

3. Physiopathologie de l'anaphylaxie induite par l'exercice

Les mécanismes exacts menant au développement de l'AIEP n'ont pas encore été identifiés. Un *trigger*, dont la nature est encore inconnue, mais manifestement lié à l'exercice physique induit une dégranulation mastocytaire telle qu'on peut l'observer dans l'anaphylaxie IgE-induite. Cela a été mis en évidence lors de plusieurs observations. Premièrement, une majoration du taux d'histamine, témoin de l'activation mastocytaire a été démontrée par plusieurs auteurs [8,9]. La présence d'une dégranulation des mastocytes cutanés post-exercice a également été prouvée il y a maintenant 25 ans dans des biopsies cutanées de sujets présentant une anaphylaxie d'effort [10]. Enfin, une élévation du taux de tryptase, autre médiateur préformé dans les granules des mastocytes, a été rapportée [11] mais cette majoration au cours de la réaction est inconstante comme cela est d'ailleurs décrit dans des anaphylaxies d'étiologies différentes [4].

Une observation ancienne suggère un éventuel rôle du pH sanguin dans la genèse de cette dégranulation mastocytaire [12]. Katsunuma a en effet mis en évidence l'absence d'épisode d'anaphylaxie après l'ingestion de 3 g de bicarbonate de sodium chez un patient souffrant d'AIAEP. Cela s'accompagnait d'une stabilité du pH, au lieu de la diminution normalement attendue chez ce patient à l'exercice. Il n'y a pas d'observation de ce genre pour l'AIEP, mais cela pourrait être un mécanisme vraisemblable également dans cette pathologie.

Il est possible que les leucotriènes aient un rôle à jouer dans le développement de la réaction anaphylactique. Nous avons observé le cas d'une patiente présentant une AIEP chez qui un traitement prophylactique par inhibiteurs des récepteurs des leucotriènes a permis une diminution de l'intensité des symptômes d'anaphylaxie ainsi qu'une augmentation du niveau d'exercice nécessaire au déclenchement de la crise. Cela serait d'ailleurs consistant avec la mise en évidence par Ono et al. en 2009 [13] d'une majoration des taux de métabolites urinaires des leucotriènes dans les urines des patients ayant présenté un choc anaphylactique quelle qu'en soit l'origine.

4. Clinique

Les manifestations cliniques de l'AIEP surviennent en général une à 15 minutes après le début d'un exercice, parfois plus tardivement. Le tableau se développe en quatre étapes : une phase prodromique, une phase de manifestations précoces, une phase de manifestations constituées et une phase de manifestations tardives (Tableau 1). Le symptôme le plus fréquemment

Tableau 1

Manifestations cliniques de l'anaphylaxie induite par l'effort : déroulement en quatre phases.

Prodromique	Précoce	Constituée	Tardive
Fatigue	Urticaire	Angio-œdème	Fatigue
Bouffées de chaleur		Dyspnée	
Prurit		Stridor	
Érythème		<i>Wheezing</i>	
Céphalées		Oppression thoracique	
		Coliques	
		Nausées	
		Vomissements	
		Céphalées	
		Vertiges	
		Perte de conscience	
		Choc	

décrit est un prurit généralisé s'accompagnant d'un érythème et d'une urticaire avec des lésions de l'ordre de 10–15 mm. Celles-ci peuvent confluer et évoluer vers un angio-œdème qui peut toucher la face, les paumes des mains et les plantes de pieds. Le patient se plaint souvent de vertiges et de céphalées. Une sensation d'oppression thoracique, de la toux et un *wheezing* sont habituels. Des symptômes digestifs comprenant coliques, nausées et diarrhée sont fréquemment présents. Les manifestations générales peuvent aller jusqu'à la perte de conscience et le choc anaphylactique.

Une fois développés, les symptômes vont persister pendant 30 minutes à quatre heures. Certaines plaintes, les céphalées notamment, peuvent cependant se maintenir encore pendant 24 à 72 heures [14].

Les activités les plus souvent mises en cause sont des efforts soutenus [7] : jogging, marche rapide, tennis, vélo, ski notamment. Les activités moins intenses peuvent cependant également induire l'anaphylaxie : monter des escaliers ou balayer des feuilles parmi d'autres. On peut en un mot considérer qu'il n'y a pas réellement d'exercice physique sans risque mais un effort similaire n'induit pas forcément toujours une symptomatologie identique chez un même sujet.

Chez certains patients la survenue de crises peut être influencée par des facteurs externes comme un temps chaud, humide ou au contraire un environnement froid.

Dans une étude portant sur 279 patients présentant une anaphylaxie d'effort (AIE et AIAEP confondues) [7], la majorité des sujets estimaient que la fréquence des attaques était restée la même (46 %) ou avait diminué (47 %) depuis le diagnostic. La fréquence estimée des accès était d'environ 14,5 par an. Certains patients avaient présenté une fréquence plus faible d'attaques ; des facteurs prédictifs de cette fréquence plus basse étaient un antécédent personnel d'eczéma ou une histoire familiale d'allergie.

La grossesse représente bien entendu une période à risque. L'accouchement peut également représenter l'élément déclencheur d'une réaction anaphylactique et sera donc à encadrer de manière adéquate [15,16]. Certaines patientes auraient vu une aggravation de la fréquence et de l'intensité des symptômes à la reprise d'une activité physique normale en postpartum.

5. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel se fera d'avec l'anaphylaxie induite par l'ingestion d'aliment et l'exercice physique (AIAEP), l'urticaire cholinergique, l'urticaire au froid, l'asthme d'effort, l'œdème angioneurotique, la mastocytose, l'anaphylaxie idiopathique ou d'autres manifestations liées à la pratique de l'effort telles que hypoglycémie, déshydratation et dysfonction laryngée épisodique. Nous examinerons plus en détail deux des diagnostics différentiels les plus difficiles : l'AIAEP et l'urticaire cholinergique.

5.1. Anaphylaxie induite par l'alimentation et l'exercice physique

La clinique de l'AIAEP est similaire à celle de l'AIEP mais le développement d'une anaphylaxie nécessite ici la conjonction de l'ingestion d'un aliment donné et d'un exercice physique quelques minutes à quelques heures après ce repas. Une part importante des sujets présentant une AIAEP sont déjà sensibilisés pour l'aliment en cause mais le tolèrent si consommé en dehors d'un contexte d'effort [17]. Il est donc possible que l'AIAEP corresponde à une allergie alimentaire IgE-médiée où l'exercice ne serait qu'un des facteurs favorisants pour l'initiation de la réaction anaphylactique. Cela semble d'autant plus vraisemblable que, chez certains patients présentant une AIAEP documentée, la prise d'aspirine en dehors de tout exercice mais après l'ingestion de l'aliment en cause peut suffire à l'induction d'une réaction anaphylactique. L'aspirine exercerait donc dans ces cas le rôle de potentialisateur qu'a également l'exercice chez ces sujets [18]. La quantité d'allergène ingérée pourrait avoir un impact sur l'importance de la symptomatologie [19]. On pense d'ailleurs que c'est notamment via une majoration de l'absorption intestinale de l'allergène que l'aspirine provoque la réaction anaphylactique [20].

Les aliments les plus fréquemment impliqués dans la genèse de l'AIAEP sont les fruits de mer et les dérivés du blé. Des réactions avec le céleri, la pêche, la tomate, le raisin, le kiwi, l'escargot, les graines de pavot, le maïs, les lentilles parmi d'autres ont aussi été décrites au cours des dernières années [17].

La physiopathologie se rapproche peut-être plus de celle de l'anaphylaxie alimentaire passant donc par une activation mastocytaire IgE dépendante. Cette réaction serait présente à l'effort mais pas au repos à cause d'un contact plus important ou différent entre allergène alimentaire et système immunitaire au cours de l'exercice. Plusieurs hypothèses ont été formulées en ce sens :

- l'exercice majorerait l'absorption intestinale des allergènes augmentant leur contact avec le système immunitaire digestif [21] ;
- les mastocytes digestifs présenteraient une certaine « tolérance » vis-à-vis des allergènes alimentaires que n'ont pas les mastocytes présents dans d'autres sites. L'exercice induirait une redistribution sanguine augmentant la présence des allergènes dans la peau et les muscles lisses

favorisant ainsi l'interaction menant à la dégranulation des mastocytes présents à ces niveaux [8] ;

- la majoration du flux sanguin au niveau des villosités intestinales liée à l'exercice entraîne une modification de l'osmolalité tissulaire de cette zone. Cela contribuerait à l'activation locale des mastocytes [8] ;
- dans le cas du blé, l'exercice physique activerait la transglutaminase tissulaire. Cet enzyme favoriserait la formation de congglomérats d'allergènes du blé qui auraient dès lors une capacité plus importante de se lier aux IgE [22].

Le diagnostic d'AIAEP est avant tout clinique mais la réalisation de tests allergiques cutanés avec des extraits natifs des aliments impliqués ainsi que le dosage d'IgE spécifiques pour ces allergènes est recommandée. Un test de provocation comprenant exercice physique et l'aliment suspect peut également être proposé en cas de doute quant au diagnostic.

Le traitement repose essentiellement sur l'éviction de l'aliment en cause dans les deux à quatre heures précédant un effort [23]. La prise d'alcool, d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens est déconseillée avant un effort. Des essais de traitement prophylactique ont été menés avec diverses molécules (antagonistes des récepteurs des leucotriènes, antihistaminiques, cromoglycate disodique) mais avec une efficacité fluctuante [24].

5.2. Urticaire cholinergique

L'urticaire cholinergique est une forme d'allergie physique qui se développe de manière très reproductible à l'occasion d'une élévation de la température corporelle. Elle se traduit par un *rash* généralisé s'accompagnant de lésions urticariennes de 2–4 mm de diamètre s'étendant à l'ensemble du corps. Cela peut s'accompagner de bronchospasme, d'hypersialorrhée et de diarrhée ; le plus souvent, il n'y a pas d'autres symptômes généraux. Ces manifestations débutent en moyenne six minutes après le début de l'exercice et vont persister durant deux à quatre heures [25].

La réaction est en partie liée à une dégranulation mastocytaire mais le reste de la physiopathologie est encore peu clair. Chez un tiers des patients la réaction peut être induite par l'injection locale d'acétylcholine et il est possible que ce neuromédiateur provoque la dégranulation des mastocytes humains puisque c'est le cas chez le rat [26]. Une allergie à la sueur a également été évoquée comme facteur provoquant la réaction mais celle-ci est inconstante. En particulier, elle n'est pas retrouvée chez les patients présentant une anhydrose ou une hypohydrose cryptogénique acquise. Cette pathologie rare semble pourtant avoir un lien avec l'urticaire cholinergique puisque 12 des 16 cas décrits jusqu'à présent présentaient une symptomatologie compatible avec une urticaire cholinergique [27].

Le diagnostic se basera à nouveau sur la clinique. Certains tests diagnostiques peuvent cependant également être utiles. Le test à la métacholine (consistant en l'injection intradermique de 100 µg de métacholine dans 0,1 ml de solution saline) présente une sensibilité de seulement 33 % mais une spécificité élevée dans la détection de l'urticaire cholinergique. Un test de

réchauffement passif (couverture chauffante, eau chaude...) peut également être proposé pour documenter la présence de l'affection.

Le traitement, au-delà de l'éviction des situations à risque, est mal codifié. Des antihistaminiques ont été utilisés avec des succès divers, de petites séries rapportent des cas de traitement efficace avec des β -bloquants, la scopolamine, le danazol, les ultraviolets, la prednisolone et même des anticorps anti-IgE [28].

6. Diagnostic

En plus d'une anamnèse fouillée quelques examens complémentaires peuvent s'avérer utiles pour faire le diagnostic différentiel avec l'AIAEP et les pathologies évoquées plus haut.

Comme dans le cas de l'AIAEP, il est recommandé de réaliser des tests allergiques cutanés pour les aliments qui pourraient, en fonction de l'anamnèse, être impliqués dans la genèse de la réaction allergique mais également pour les aliments les plus fréquemment impliqués dans l'anaphylaxie alimentaire et dans l'AIAEP. Le dosage sanguin des IgE spécifiques pour ces aliments est également à prévoir. Des tests allergiques cutanés aux pneumallergènes peuvent être utiles pour rechercher un éventuel terrain atopique.

Les dosages sanguins des compléments C3 et C4 ainsi que du C1 inhibiteur permettront d'exclure un œdème angioneurotique. Une tryptase sérique supérieure à 20 $\mu\text{g/l}$ dans les conditions basales devra faire soupçonner un diagnostic de mastocytose systémique.

Un test à la métacholine peut aider au diagnostic différentiel avec l'urticaire cholinergique. La réalisation d'un test de réchauffement passif peut s'indiquer également dans cette optique.

En cas de suspicion d'asthme, la réalisation d'épreuves fonctionnelles respiratoires est recommandée.

En l'absence de certitude, un test à l'effort à jeun et sous surveillance médicale permettra en général de poser le diagnostic. Vu l'absence de reproductibilité des symptômes, il ne faut pas hésiter à répéter ce dernier en cas de négativité et de forte suspicion clinique.

7. Traitement

Aucune molécule n'a démontré une efficacité constante ou totale en tant que traitement préventif. Ce qui est vrai en matière de traitement prophylactique pour l'AIAEP est probablement aussi vrai pour l'AIEP. Des antagonistes des récepteurs des leucotriènes ou des antihistaminiques modifieront peut-être les caractéristiques de la crise mais permettront rarement de la supprimer. Il est recommandé d'éviter les activités physiques pouvant induire une crise, en particulier par temps chaud, humide, froid ou pendant la saison des pollens. La prise d'aspirine ou d'AINS avant un exercice est déconseillée.

L'éducation du patient à la prise en charge de la crise d'anaphylaxie est bien entendu fondamentale (parfaite connaissance des facteurs favorisants ou déclenchants,

identification des symptômes précurseurs, utilisation correcte du traitement médicamenteux). La pierre angulaire du traitement en aigu reste bien entendu l'épinéphrine. Les glucocorticoïdes sont traditionnellement administrés pour prévenir une réaction retardée ou biphasique. Les β -2 mimétiques à courte durée d'action en inhalation peuvent soulager les symptômes respiratoires s'ils sont présents. L'utilité des antihistaminiques est plus contestée, ils gardent peut-être une place dans le soulagement des symptômes cutanés et du prurit.

8. Conclusion

L'AIEP est une pathologie rare et encore mal connue. Il s'agit pourtant d'en faire le diagnostic puisque cette pathologie, bien que survenant dans des circonstances pour le moins banales et difficiles à éviter, peut avoir des conséquences dramatiques pour le patient.

Déclaration d'intérêts

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

Références

- [1] Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. *J Allergy Clin Immunol* 1979;63(6):433–4.
- [2] Sheffer AL, Austen KF. Exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1980;66(2):106–11.
- [3] Kidd III JM, Cohen SH, Sosman AJ, Fink JN. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71(4):407–11.
- [4] Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl. 2):S161–81.
- [5] Webb LM, Lieberman P. Anaphylaxis: a review of 601 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97(1):39–43.
- [6] Aihara Y, Takahashi Y, Kotoyori T, Mitsuda T, Ito R, Aihara M, et al. Frequency of food-dependent, exercise-induced anaphylaxis in Japanese junior-high-school students. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(6):1035–9.
- [7] Shadick NA, Liang MH, Partridge AJ, Bingham C, Wright E, Fossel AH, et al. The natural history of exercise-induced anaphylaxis: survey results from a 10-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(1):123–7.
- [8] Barg W, Medrala W, Wolanczyk-Medrala A. Exercise-induced anaphylaxis: an update on diagnosis and treatment. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11(1):45–51.
- [9] Silvers WS. Exercise-induced allergies: the role of histamine release. *Ann Allergy* 1992;68(1):58–63.
- [10] Sheffer AL, Tong AK, Murphy GF, Lewis RA, McFadden Jr ER, Austen KF. Exercise-induced anaphylaxis: a serious form of physical allergy associated with mast cell degranulation. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75(4):479–84.
- [11] Schwartz HJ. Elevated serum tryptase in exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95(4):917–9.
- [12] Katsunuma T, Iikura Y, Akasawa A, Iwasaki A, Hashimoto K, Akimoto K. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis: inhibition by sodium bicarbonate. *Ann Allergy* 1992;68(2):184–8.
- [13] Ono E, Taniguchi M, Mita H, Fukutomi Y, Higashi N, Miyazaki E, et al. Increased production of cysteinyl leukotrienes and prostaglandin D2 during human anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2009;39(1):72–80.
- [14] Volcheck GW, Li JT. Exercise-induced urticaria and anaphylaxis. *Mayo Clin Proc* 1997;72(2):140–7.
- [15] Gupta R, Moore P. Exercise induced anaphylaxis and pregnancy. *Anaesthesia* 2007;62(4):420.

- [16] Smith HS, Hare MJ, Hoggarth CE, Assem ES. Delivery as a cause of exercise-induced anaphylactoid reaction: case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92(11):1196–8.
- [17] Beaudouin E. Anaphylaxie alimentaire induite par l'effort : épidémiologie et aspects cliniques. *Rev Fr Allergol* 2010;50(3):184–7.
- [18] Harada S, Horikawa T, Ashida M, Kamo T, Nishioka E, Ichihashi M. Aspirin enhances the induction of type I allergic symptoms when combined with food and exercise in patients with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Br J Dermatol* 2001;145(2):336–9.
- [19] Hanakawa Y, Tohyama M, Shirakata Y, Murakami S, Hashimoto K. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: a case related to the amount of food allergen ingested. *Br J Dermatol* 1998;138(5):898–900.
- [20] Matsuo H, Morimoto K, Akaki T, Kaneko S, Kusatake K, Kuroda T, et al. Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2005;35(4):461–6.
- [21] Morita E, Matsuo H, Chinuki Y, Takahashi H, Dahlstrom J, Tanaka A. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis -importance of omega-5 gliadin and HMW-glutenin as causative antigens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis-. *Allergol Int* 2009;58(4):493–8.
- [22] Palosuo K, Varjonen E, Nurkkala J, Kalkkinen N, Harvima R, Reunala T, et al. Transglutaminase-mediated cross-linking of a peptic fraction of omega-5 gliadin enhances IgE reactivity in wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(6):1386–92.
- [23] Schwartz LB, Delgado L, Craig T, Bonini S, Carlsen KH, Casale TB, et al. Exercise-induced hypersensitivity syndromes in recreational and competitive athletes: a PRACTALL consensus report (what the general practitioner should know about sports and allergy). *Allergy* 2008;63(8):953–61.
- [24] Dutau G, Rancé F. Anaphylaxie induite par l'exercice physique et l'ingestion d'aliments. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2007;47(Suppl. 2):S47–54.
- [25] Casale TB, Keahey TM, Kaliner M. Exercise-induced anaphylactic syndromes. Insights into diagnostic and pathophysiologic features. *JAMA* 1986;255(15):2049–53.
- [26] Itakura E, Urabe K, Yasumoto S, Nakayama J, Furue M. Cholinergic urticaria associated with acquired generalized hypohidrosis: report of a case and review of the literature. *Br J Dermatol* 2000;143(5):1064–6.
- [27] Sawada Y, Nakamura M, Bito T, Fukamachi S, Kabashima R, Sugita K, et al. Cholinergic urticaria: studies on the muscarinic cholinergic receptor M3 in anhidrotic and hypohidrotic skin. *J Invest Dermatol* 2010;130(11):2683–6.
- [28] Sabroe RA. Failure of omalizumab in cholinergic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2010;35(4):e127–9.