



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Mastocytes et inflammation[☆]

Laurent Frenzel*, Olivier Hermine

Centre national de référence des mastocytoses, CNRS UMR 8147, service d'hématologie adulte, institut Imagine, hôpital Necker-Enfant-Malade, 145, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 30 juillet 2012

Disponible sur Internet le 19 septembre 2012

Mots clés :

Mastocyte

Inflammation

Polyarthrite rhumatoïde

Sclérose en plaque

Mastocytose

RÉSUMÉ

L'importance de la fonction du mastocyte dans la réponse inflammatoire est mieux connue depuis quelques années. En dehors de son rôle de maintien de l'homéostasie par son phénomène de dégranulation et dans la réaction allergique médiée par les IgE, le mastocyte se situe au carrefour de la réaction immunitaire à la fois innée et adaptative. Son rôle dans certaines pathologies inflammatoires chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde (PR) et la sclérose en plaque (SEP) montre l'importance de développer des thérapeutiques ciblant le mastocyte. L'efficacité des inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant le récepteur c-Kit du mastocyte a déjà été démontrée dans plusieurs études, notamment dans la PR, l'asthme et la SEP. En association aux autres traitements actuellement disponibles, l'utilisation de ces inhibiteurs de tyrosine kinase permettrait d'optimiser la prise en charge de ces pathologies.

© 2012 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

Identifié au milieu du XIX^e siècle par le Dr. von Recklinghausen au niveau du mésentère d'un batracien, la cellule mastocytaire ou mastocyte a vu son importance évoluer au cours du XX^e siècle avec la découverte de l'histamine et de l'immunoglobuline IgE dans le mécanisme des réactions anaphylactiques. Essentiellement connu pour son implication dans les réactions allergiques médiées par les IgE, plusieurs études récentes ont montré que la fonction du mastocyte ne se limite pas uniquement à ce phénomène mais qu'il aurait un rôle central dans le développement de la réponse immunitaire innée et adaptative. Des manifestations inflammatoires au niveau articulaire, digestive, neurologique et cutané sont décrites au cours de la mastocytose systémique ; maladie qui se caractérise par une accumulation et une activation anormale de mastocytes. Par analogie à ces atteintes inflammatoires spécifiques d'organe, il a été démontré que le mastocyte pourrait jouer un rôle clé dans certaines pathologies inflammatoires chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde (PR) ou la sclérose en plaque (SEP).

2. Développement et régulation du mastocyte

La première particularité du mastocyte réside dans son développement. En effet, les mastocytes dérivent d'une cellule souche

hématopoïétique et ne rejoindront les différents tissus que sous forme immature [1]. Les dernières étapes de différenciation et maturation s'effectueront localement. Les mastocytes sont principalement localisés au niveau des tissus vascularisés tels que les muqueuses et les épithéliums, et particulièrement au niveau des surfaces exposées à l'environnement comme le tractus digestif, la peau et les voies aériennes. Cependant, on en retrouve également dans d'autres tissus comme le système nerveux où ils sont très nombreux, la membrane synoviale ou l'os.

La régulation de la prolifération mastocytaire dépend essentiellement de la synthèse du facteur de croissance *stem cell factor* (SCF), ligand du récepteur tyrosine-kinase c-Kit situé sur la membrane mastocytaire [2]. D'autres facteurs comme certaines cytokines ou chemokines peuvent également participer à cette régulation ainsi qu'à l'acquisition du phénotype, soit activateur, soit régulateur du mastocyte.

Une activation anormale de ce mécanisme de régulation peut amener à une accumulation et activation anormales de mastocytes dans différents tissus telle que l'on observe dans la mastocytose systémique.

3. Inflammation et mastocytose systémique

La mastocytose systémique est une hémopathie clonale se caractérisant par une accumulation anormale de mastocytes [3]. Il existe plusieurs formes de mastocytoses systémiques pouvant être, soit indolentes, soit agressives. D'un point de vue physiopathologique, cette accumulation mastocytaire est liée entre autre à une hyper-activation constitutive du récepteur c-Kit. Il existe plusieurs mutations activatrices de c-Kit identifiées à ce jour dont la principale chez l'adulte est la mutation D816V localisée au niveau du domaine catalytique du récepteur.

DOI de l'article original : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2012.08.013>.

☆ Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* avec le <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2012.08.013>.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : frenzel.laurent@hotmail.com (L. Frenzel).

La dégranulation mastocytaire excessive liée à cette activation constitutive de c-kit explique la symptomatologie des patients atteints de mastocytose comme les syncopes, flushs, prurit, troubles digestifs fonctionnels, réactions anaphylactoïdes et manifestations neuro-psychiatriques. Par ailleurs, certains patients développent ces signes cliniques de dégranulation excessive sans mise en évidence de l'accumulation tissulaire de mastocyte. Il s'agit du syndrome d'activation mastocytaire, de diagnostic relativement difficile du fait de cette absence de lésions tissulaires. Parfois des études moléculaires permettent de mettre en évidence un clone avec la mutation de c-kit D816V, on parle alors de syndrome d'activation mastocytaire monoclonal.

En revanche, d'autres symptômes retrouvés dans la mastocytose seraient plutôt liés à l'inflammation médiée par cette activation mastocytaire. En effet, certains patients présentent des polyarthrites, des atteintes digestives inflammatoires de type maladie de Crohn, des atteintes cutanées de type psoriasique ou des atteintes neurologiques de type SEP pouvant être améliorées par le traitement spécifique de la mastocytose [4,5]. Ces observations suggèrent fortement le rôle potentiel central du mastocyte dans l'inflammation et l'impact d'un traitement anti-mastocytaire sur celle-ci. De même, certaines études ont montré que la prévalence du syndrome dépressif était plus importante chez les patients atteints de mastocytose surtout indolente avec, dans certains cas, la mise en évidence de plaques inflammatoires à l'imagerie cérébrale. Le traitement spécifique de la mastocytose permet chez certains patients d'améliorer les symptômes neuropsychologiques avec diminution voire disparition de ces plaques inflammatoires [6].

Par ailleurs, de façon paradoxale, les patients atteints de mastocytose systémique ne développent qu'exceptionnellement une symptomatologie à type d'asthme. Cette observation suggère le double rôle du mastocyte, soit régulateur, soit activateur de l'inflammation et de la réponse allergique par l'homéostasie [7].

4. Rôle du mastocyte

Le rôle du mastocyte peut se diviser en deux parties non exclusives : l'homéostasie et la régulation immunitaire (Fig. 1).

4.1. L'homéostasie

Le maintien de l'homéostasie par les mastocytes est tributaire de certains processus physiologiques ou pathologiques [8]. En effet, l'activation mastocytaire dépend de la présence de stimuli. Certains de ces stimuli peuvent être produits de manière plus ou moins physiologique : variations de température ou de pression, synthèse de peptide ou d'hormone. D'autres peuvent être pathologiques et entraîner une activation exagérée : il s'agit notamment du cas de la réaction allergique médiée par les IgE. Le mastocyte possède à sa surface cellulaire le récepteur FcεRI de haute affinité pour la chaîne lourde de l'IgE entraînant son activation. Le récepteur c-Kit aura également un rôle de coopération via l'activation de voies de signalisation communes comme les Src avec le récepteur FcεRI.

Cette activation va entraîner la sécrétion de plusieurs molécules contenues dans les granulations du mastocyte. Ce phénomène est appelé la dégranulation. Il s'agit essentiellement d'histamine, de sérotonine, de protéases (tryptase), de médiateurs lipidiques (prostaglandines), de cytokines, de chemokines et de dérivés oxygénés comme les réactifs hyperoxygénés (ROS). Ces substances vont pouvoir agir à différents endroits : au niveau des cellules épithéliales et endothéliales en augmentant la perméabilité tissulaires et l'angiogénèse, au niveau de la contraction des muscles lisses, au niveau neuronal en augmentant la synthèse de neuropeptide et au niveau des fibroblastes par l'augmentation du collagène. Cela va entraîner le maintien d'un tonus général et permettre

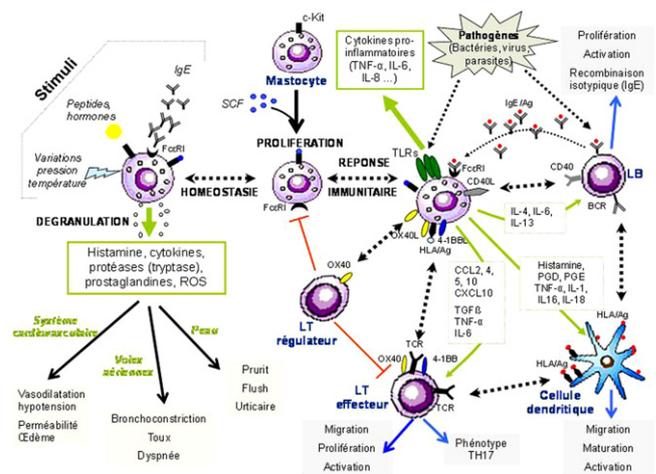


Fig. 1. Les deux rôles du mastocyte : l'homéostasie et la réponse inflammatoire. La prolifération mastocytaire est dépendante de l'activation de c-Kit, récepteur de la famille des tyrosines kinases, après fixation de son ligand le *stem cell factor* (SCF). La participation du mastocyte à l'homéostasie est principalement sous contrôle de peptides, hormones, facteurs environnementaux et surtout par la synthèse d'immunoglobuline de type IgE notamment lors de réaction allergique. Ces IgE vont se fixer sur le récepteur FcεRI et entraîner l'activation du mastocyte. Après activation, le mastocyte va pouvoir sécréter et libérer ses granules cytoplasmiques et entraîner la circulation de molécules telles que l'histamine, prostaglandine, réactifs hyperoxygénés (ROS) et protéases. Ces molécules vont entraîner diverses symptomatologies connues dans les réactions anaphylactoïdes sur le système cardiovasculaire, broncho-pulmonaire et cutané. Son rôle dans la régulation de l'inflammation est plus complexe. Tout d'abord, il va intervenir dans la réponse immunitaire innée par la présence de *toll-like receptor* (TLR) reconnaissant des peptides bactériens, viraux ou parasitaires comme les PAMPs et entraînant la synthèse de cytokines pro-inflammatoires. Sur la réponse immunitaire cellulaire, il va interagir, soit directement avec le lymphocyte T (LT) via l'interaction entre le couple HLA/antigène et le récepteur T (TCR) ainsi que l'interaction entre les molécules de costimulation telles que OX40/OX40L et 4-1BB/1-4BBL ; soit indirectement par la synthèse de cytokines comme CCL, CXCL et certaines cytokines inflammatoires. La stimulation du LT par le mastocyte va entraîner sa migration, sa prolifération et son activation avec acquisition d'un phénotype Th17. Par ailleurs, via l'interaction entre OX40/OX40L, il va interagir avec les LT régulateurs entraînant notamment l'internalisation du récepteur FcεRI par le mastocyte diminuant de ce fait son activation. Sur la réponse immunitaire humorale, le mastocyte va interagir avec le lymphocyte B (LB) via CD40/CD40L et certaines cytokines, entraînant alors l'activation et la prolifération des LB et surtout la recombinaison isotypique des immunoglobulines en IgE ; ces IgE pourront alors activer le mastocyte via la fixation sur le récepteur FcεRI. De même, le mastocyte peut participer à l'activation, la prolifération et la migration des cellules dendritiques qui est la principale cellule présentatrice d'antigène et réguler la réponse immunitaire.

une homéostasie des fonctions vitales de l'organisme. Par ailleurs, l'activation exagérée des mastocytes dans certaines conditions comme les allergies va entraîner diverses manifestations cliniques connues telles que l'hypotension, les œdèmes, la bronchoconstriction ou les rashs cutanés [9]. D'autres manifestations peuvent également résulter comme certaines douleurs neuropathiques ou des troubles digestifs (nausées, diarrhées). Certains des médiateurs produits par les mastocytes vont participer au remodelage osseux.

4.2. Régulation immunitaire

Le rôle du mastocyte dans la régulation du système immunitaire au-delà de l'allergie est de découverte récente.

4.2.1. Immunité innée

Le mastocyte possède à sa surface cellulaire des récepteurs de type Toll (TLR) et dectin-1 reconnaissant directement certains pathogènes, entraînant la synthèse de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF-α et IL-6 [10]. Cela permettra la pérennisation de la réaction inflammatoire notamment par l'activation de polynucléaires neutrophiles et de macrophages.

4.2.2. Immunité adaptative

Il est tout d'abord en première ligne dans la réponse anti-infectieuse médiée par les IgE notamment les infections parasitaires [11]. De plus, le mastocyte est situé au carrefour des différents acteurs cellulaires de l'immunité adaptative [12].

4.2.2.1. Au niveau humoral. Par la synthèse d'histamine, de prostaglandines (PGD, PGE) et des cytokines inflammatoires (TNF- α , IL-1, IL-16, IL-18 par exemple), le mastocyte participe à la régulation de la migration, la maturation et l'activation de la cellule dendritique, principale cellule présentatrice d'antigène aux lymphocytes. De ce fait, le mastocyte intervient dans la réponse immunitaire humorale par l'intermédiaire de cette régulation. Par ailleurs, la sécrétion d'IL-4, IL-6 et d'IL-13 par le mastocyte lui permet de participer au développement de la réponse humorale en activant les lymphocytes B (LB). Il possède également à sa surface cellulaire le CD40 ligand qui interagit avec le CD40 présent sur les LB et régule entre autre la recombinaison isotypique de l'immunoglobuline, permettant la synthèse d'IgE et de pérenniser l'activation du mastocyte.

4.2.2.2. Au niveau cellulaire. Il interagit avec le lymphocyte T (LT) par deux mécanismes. En outre, par la synthèse de facteurs chimiotactiques comme le CCL2, 4, 5 et 10, le CXCL10 ou certaines cytokines qui participent à la migration du LT ainsi qu'à son activation. Par la synthèse de TGF β , d'IL-6 et de TNF- α , le mastocyte peut induire un phénotype TH17 aux LT et maintenir la réaction inflammatoire [13]. Par ailleurs, il peut interagir avec le LT par contact direct cellule/cellule ; le mastocyte possède à sa surface des molécules HLA de classe I qui, en présence de l'antigène, activeront les LT par le récepteur TCR. Il possède également des molécules de costimulation tels les ligands des récepteurs OX40 et 4-1BB présents sur le LT et permettant l'acquisition d'un phénotype T effecteur. Par ce système OX40L-OX40, le mastocyte va pouvoir acquérir un phénotype régulateur et interagir avec les LT régulateurs. Ces LT régulateurs pourront également moduler l'activation du mastocyte notamment par diminution de l'expression du récepteur Fc ϵ RI [14,15].

Ainsi, le mastocyte, comme cela est décrit pour les LT, peut exercer de nombreuses fonctions régulatrices ou activatrices de l'immunité variables d'un tissu à un autre et dépendant en partie des stimuli de l'environnement. De plus, de par sa richesse du contenu de ses granules, il joue un rôle important dans l'homéostasie de nombreux tissus.

5. Immunopathologie et mastocyte

L'importance du mastocyte dans la physiopathologie de certaines maladies est déjà connue et quelques fois utilisée comme moyen thérapeutique (Tableau 1). Compte tenu de ce rôle central dans l'orchestration de la réponse immunitaire, son implication dans certaines pathologies inflammatoires a été démontrée, notamment dans la PR et la SEP.

5.1. Polyarthrite rhumatoïde

Parmi toutes les maladies auto-immunes systémiques, la PR est celle dont le rôle pathogène du mastocyte paraît le plus prépondérant (Fig. 2). La physiopathologie de la PR se caractérise par une inflammation chronique de la membrane synoviale devenant progressivement hyperplasique, formant le pannus synovial et entraînant la destruction articulaire. De nombreuses cellules de l'immunité innée participent à cette réaction inflammatoire comme la cellule résidente ou *fibroblast like synoviocyte* (FLS), les macrophages, les cellules dendritiques. Les LT et LB ont également un rôle principal dans la pérennisation de l'inflammation. Le mastocyte aurait donc sa place dans cette régulation.

Tableau 1

Liste non exhaustive de pathologies dont le rôle du mastocyte a été démontrée et pourrait être une cible thérapeutique.

Étiologies	Pathologies
Auto-immune	Polyarthrite rhumatoïde, Sjögren, lupus, sclérodermie, dermatopolymyosite et polymyosite, pemphigus et pemphigoïde, psoriasis
Inflammatoire chronique	Spondylarthrite ankylosante, maladie de Crohn et rectocolite ulcéro-hémorragique, vascularite à ANCA, sarcoïdose
Neurologique	Sclérose en plaque, sclérose latérale amyotrophique, maladie d'Alzheimer, syndrome anxio-dépressif, autisme
Allergique	Dermatite atopique et eczéma, urticaire, asthme
Néoplasique	Mastocytose systémique, lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, cancers solides (poumon, sein, colorectal, pancréas, cutané)

Des travaux chez la souris ont montré que dans un modèle d'arthrite induit par le collagène, les souris déficientes pour les mastocytes ne développent pas d'arthrite [16]. Par ailleurs, les mastocytes présents dans la membrane synoviale seraient la principale source de production d'IL-17 et d'autres cytokines intervenant dans le phénotype TH17 [17]. Par la synthèse de TNF- α et d'IL-6, les mastocytes activeraient les macrophages entraînant la synthèse de nouvelles cytokines pro-inflammatoires. De plus, la sécrétion de tryptase et de complexes tryptase-héparine par les mastocytes permettrait l'activation des FLS par l'intermédiaire des récepteurs *protease-activated receptor2* (PAR-2). Cette activation entraînerait la sécrétion de nombreux facteurs chimiotactiques recrutant des polynucléaires neutrophiles et participerait à l'inhibition de la voie de l'apoptose médiée par Fas/FasL, contribuant à l'hyperplasie synoviale [18,19]. Enfin, le récepteur Fc ϵ RI présent sur les

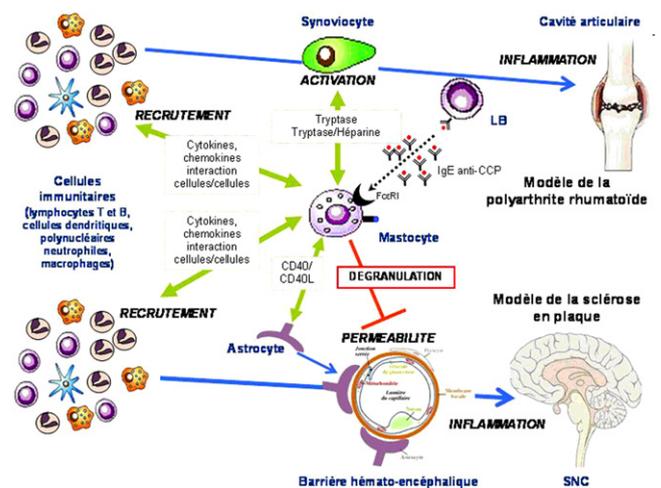


Fig. 2. Rôle du mastocyte dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et la sclérose en plaque (SEP). Dans la PR, le mastocyte activé va pouvoir recruter des cellules de l'inflammation au niveau de la membrane synoviale et surtout interagir avec le synoviocyte via la synthèse de tryptase pérennisant la réaction inflammatoire dans la cavité articulaire. Par ailleurs, le recrutement et l'activation des lymphocytes B va entraîner la sécrétion d'IgE anti-CCP de forte affinité pour le récepteur Fc ϵ RI du mastocyte et maintenir l'activation mastocytaire. Dans la SEP, l'interaction du mastocyte avec les astrocytes via CD40/CD40L et la libération des produits de dégranulation au niveau de la barrière hémato-encéphalique vont rendre cette barrière perméable. Cela va permettre le passage des cellules inflammatoires recrutées par les mastocytes dans le système nerveux central et entraîner l'inflammation.

mastocytes aurait une affinité très élevée au couple IgE/Ag anti-CCP; les patients atteints d'une PR avec Ac anti-CCP positif présenteraient des mastocytes plus actifs que ceux avec une PR sans Ac anti-CCP [20].

5.2. Sclérose en plaque

La présence de mastocyte dans le système nerveux central de patients atteints de pathologies démyélinisantes est déjà connue depuis plusieurs décennies (Fig. 2). Cependant, le rôle de ces mastocytes n'est pas clairement élucidé. On observe une augmentation de ces mastocytes lors de poussées de SEP et, de façon concomitante, la présence dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) de ces patients d'éléments de dégranulation mastocytaire tels les tryptases, protéases et de l'ARN messager d'histamine et de récepteur FcεRI [21]. Dans des modèles murins de SEP comme l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE) ou des SEP primaires progressives (PP), l'utilisation de molécules inhibitrices de la dégranulation mastocytaire permet un ralentissement de la démyélinisation [22]. D'un point de vue physiopathologique, l'activation des mastocytes chez les patients en poussées de SEP entraînerait la production de cytokines inflammatoires et de molécules chimiotactiques recrutant les cellules immunitaires telles que les neutrophiles, cellules dendritiques et LT dont notamment des TH17 [23]. De plus, compte tenu de la dégranulation et la libération de molécules vasodilatrices, ces mastocytes augmenterait la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique facilitant le passage des cellules inflammatoires dans le système nerveux central. Cette action est d'autant plus facilitée par l'interaction entre ces mastocytes et les astrocytes entourant les vaisseaux notamment par l'intermédiaire du couple CD40/CD40 ligand. Ces astrocytes activés sécrèteront de l'IL-33 et de l'IL-1β et participeront à la dégranulation mastocytaire.

Le rôle du mastocyte a également été recherché et démontré dans d'autres pathologies inflammatoires [24]. Du fait de son tropisme naturel pour les muqueuses et épithéliums, le mastocyte semble avoir une place prépondérante dans la physiopathologie de certaines maladies inflammatoires de la peau comme le psoriasis et les dermatites bulleuses (pemphigus et pemphigoïde). De même, dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin comme la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, le mastocyte serait également au carrefour de la régulation immunitaire et participerait activement à ce mécanisme auto-inflammatoire. Il semble également avoir une place dans la pathogénie de la maladie cœliaque.

6. Mastocyte et traitement

Compte tenu de son rôle central dans le processus inflammatoire, le mastocyte serait donc une cible thérapeutique intéressante dans certaines pathologies inflammatoires chroniques.

On peut distinguer trois niveaux d'action différents sur le mastocyte (Fig. 3) :

- au niveau des produits synthétisés par le mastocyte : soit par inhibition directe comme pour les antihistaminiques, les antagonistes aux récepteurs des PDG ou de certaines molécules chimiotactiques (comme CysLT) qui peuvent interférer dans le recrutement des cellules inflammatoire par le mastocyte. Soit en inhibant leur synthèse par le mastocyte par l'utilisation d'anti-inflammatoire comme les corticoïdes ;
- au niveau de l'activation mastocytaire : notamment via l'interaction entre le récepteur FcεRI et l'IgE. Il s'agit de principale mode d'action de l'anticorps anti-IgE sur le mastocyte, commercialisé sous le nom d'Omalizumab et utilisé dans le traitement de l'asthme. Le cromoglycate de sodium agirait

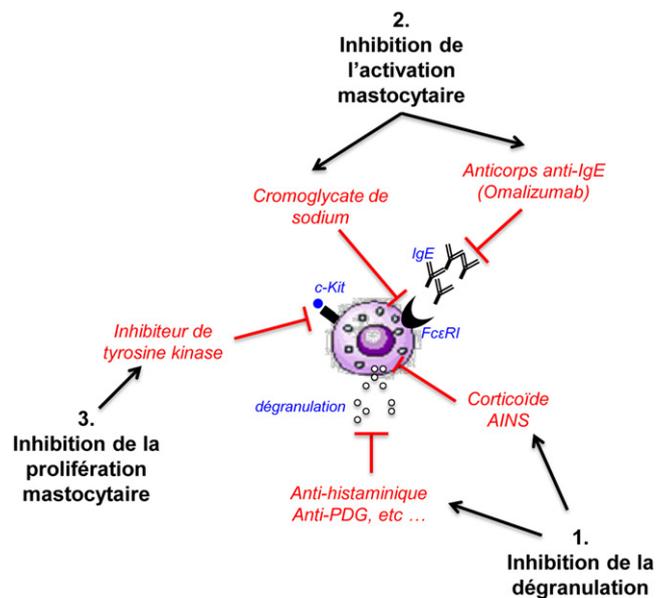


Fig. 3. Les trois niveaux de cibles thérapeutiques du mastocyte. L'inhibition de la dégranulation par les antihistaminiques ou par les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. L'inhibition de l'activation mastocytaire par les anticorps anti-IgE et le cromoglycate de sodium. Enfin, l'inhibition de la prolifération mastocytaire par l'utilisation d'inhibiteur de tyrosine kinase ciblant le récepteur c-Kit comme l'imatinib ou le masitinib.

également à ce niveau en contrôlant la stabilité de la membrane mastocytaire via le flux calcique. Les inhibiteurs à activité tyrosine kinase (ITK) des Src ou de c-kit pourraient bloquer la production de ces médiateurs ;

- au niveau de la prolifération mastocytaire : via le récepteur c-Kit par l'utilisation d'ITK. Il existe plusieurs molécules, soit commercialisées, soit en cours d'étude comme l'imatinib, le masitinib et le midaustorine dont leur efficacité semble démontrée dans la mastocytose systémique [25,26].

Des études sont actuellement en cours afin de montrer l'intérêt de l'utilisation d'agents anti mastocytaire seuls ou en association dans le traitement de certaines maladies inflammatoires. L'utilisation d'ITK par exemple dans la PR ou la SEP montrent des résultats très intéressants. En effet, l'efficacité du masitinib a été confirmée par plusieurs études récentes dans l'asthme mais surtout dans la PR et certaines maladies neurologiques comme la SEP ou la maladie d'Alzheimer [27–30].

7. Conclusion

Bien qu'essentiellement connu pour son implication dans les réactions allergiques, le mastocyte a également un rôle clé dans la régulation de l'inflammation à l'interface entre l'immunité innée et adaptative. Compte tenu de sa place centrale dans la physiopathologie de certaines maladies inflammatoires chroniques comme la PR et la SEP, l'utilisation d'agents thérapeutiques anti-mastocytaires semble être particulièrement prometteuse et doit être confirmée par de futurs protocoles thérapeutiques.

Déclaration d'intérêts

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

Références

- [1] Moon TC, St Laurent CD, Morris KE, et al. Advances in mast cell biology: new understanding of heterogeneity and function. *Mucosal Immunol* 2010;3:111–28.
- [2] Zsebo KM, Williams DA, Geissler EN, et al. Stem cell factor is encoded at the Sl locus of the mouse and is the ligand for the c-kit tyrosine kinase receptor. *Cell* 1990;63:213–24.
- [3] Metcalfe DD. Mast cells and mastocytosis. *Blood* 2008;112:946–56.
- [4] Sokol H, Georgin-Lavialle S, Grandpeix-Guyodo C, et al. Gastrointestinal involvement and manifestations in systemic mastocytosis. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1247–53.
- [5] Smith JH, Butterfield JH, Pardanani A, et al. Neurologic symptoms and diagnosis in adults with mast cell disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2011;113:570–4.
- [6] Moura DS, Sultan S, Georgin-Lavialle S, et al. Depression in patients with mastocytosis: prevalence, features and effects of masitinib therapy. *PLoS One* 2011;6:e26375.
- [7] Dewachter P, Mouton-Faivre C, Hermine O. Mastocytosis is not related to allergic diseases. *Allergy* 2008;63:1248.
- [8] Maurer KM, Theoharides T, Granstein RD, et al. What is the physiological function of mast cells? *Exp Dermatol* 2003;12:886–910.
- [9] Rao KN, Brown MA. Mast cells: multifaceted immune cells with diverse roles in health and disease. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1143:83–104.
- [10] Marshall JS, Jawdat DM. Mast cells in innate immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:21–7.
- [11] Abraham SN, St John AL. Mast cell-orchestrated immunity to pathogens. *Nat Rev Immunol* 2010;10:440–52.
- [12] Galli SJ, Nakae S, Tsai M. Mast cells in the development of adaptive immune responses. *Nat Immunol* 2005;6:135–42.
- [13] Piconese S, Gri G, Tripodo C, et al. Mast cells counteract regulatory T-cell suppression through interleukin-6 and OX40/OX40L axis toward Th17-cell differentiation. *Blood* 2009;114:2639–48.
- [14] Gri G, Piconese S, Frossi B, et al. CD4+ CD25+ regulatory T cells suppress mast cell degranulation and allergic responses through OX40-OX40L interaction. *Immunity* 2008;29:771–81.
- [15] Lu LF, Lind EF, Gondek DC, et al. Mast cells are essential intermediaries in regulatory T-cell tolerance. *Nature* 2006;442:997–1002.
- [16] Lee DM, Friend DS, Gurish MF, et al. A cellular link between autoantibodies and inflammatory arthritis. *Science* 2002;297:1689–92.
- [17] Hueber AJ, Asquith DL, Miller AM, et al. Mast cells express IL17A in rheumatoid arthritis synovium. *J Immunol* 2010;184:3336–40.
- [18] Shin K, Nigrovic PA, Crish J, et al. Mast cells contribute to autoimmune inflammatory arthritis via their tryptase/heparin complex. *J Immunol* 2009;182:647–56.
- [19] Palmer HS, Kelso EB, Lockhart JC, et al. Protease-activated receptor 2 mediates the pro inflammatory effect of synovial mast cells. *Arthritis Rheum* 2007;56:3532–40.
- [20] Suurmond J, Schuerwegh AJM, Toes REM. Anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a functional role of mast cells and basophils? *Ann Rheum Dis* 2011;70:55–8.
- [21] Rozniecki JJ, Hauser SL, Stein M, et al. Elevated mast cell tryptase in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 1995;37:63–6.
- [22] Secor VH, Secor WE, Gutekunst CA, et al. Mast cells are essential for early onset and severe disease in a murine model of multiple sclerosis. *J Exp Med* 2000;191:813–22.
- [23] Carlson T, Kroenke M, Rao P, et al. The Th17-ELR+ CXC chemokine pathway is essential for the development of central nervous system autoimmune disease. *J Exp Med* 2008;205:811–23.
- [24] Walker ME, Hatfield JK, Brown MA, et al. New insights into the role of mast cells in autoimmunity: evidence for a common mechanism of action? *Biochim Biophys Acta* 2012;1822:57–65.
- [25] Dubreuil P, Letard S, Ciufolini M, et al. Masitinib (AB1010), a potent and selective tyrosine kinase inhibitor targeting KIT. *PLoS One* 2009;4:e7258.
- [26] Paul C, Sans B, Suarez F, et al. Masitinib for the treatment of systemic and cutaneous mastocytosis with handicap: a phase 2a study. *Am J Hematol* 2010;85:921–5.
- [27] Tebib J, Mariette X, Bourgeois P, et al. Masitinib in the treatment of active rheumatoid arthritis: results of a multicentre, open-label, dose-ranging, phase 2a study. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R95.
- [28] Humbert M, de Blay F, Garcia G, et al. Masitinib, a c-kit/PDGF receptor tyrosine kinase inhibitor, improves disease control in severe corticosteroid-dependent asthmatics. *Allergy* 2009;64:1194–201.
- [29] Piette F, Belmin J, Vincent H, et al. Masitinib as an adjunct therapy for mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Alzheimers Res Ther* 2011;3:16.
- [30] Vermersch P, Benrabah R, Schmidt N, et al. Masitinib treatment in patients with progressive multiple sclerosis: a randomized pilot study. *BMC Neurol* 2012;12:36.