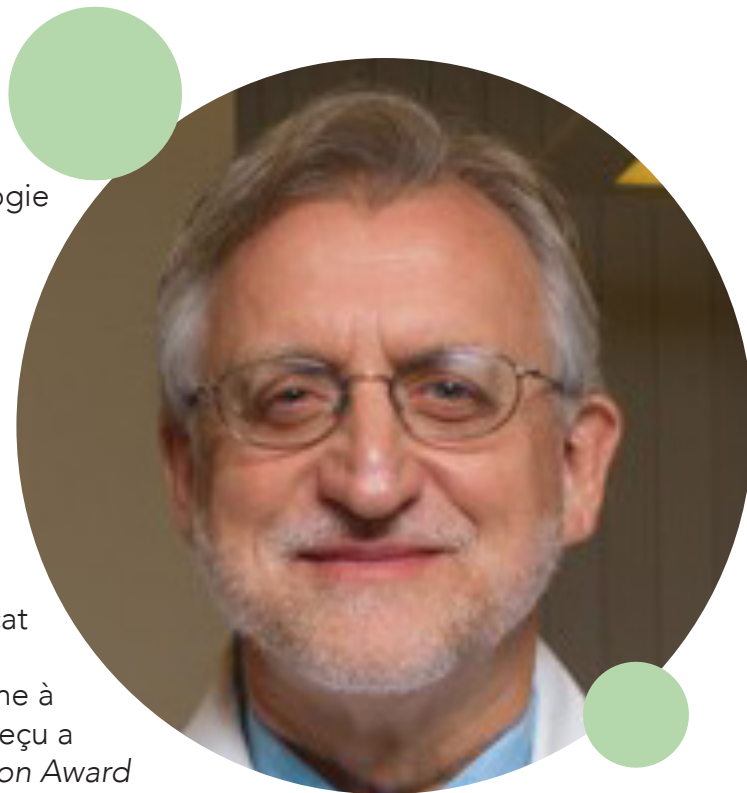


À PROPOS DE L'AUTEUR

THEOHARIS C. THEOHARIDES
MS MPHIL MD PHD

Le Dr Theoharides est professeur de pharmacologie et de médecine interne, et directeur de l'immunopharmacologie moléculaire et de la découverte de médicaments à la faculté de médecine de l'université Tufts, à Boston. Il a obtenu ses diplômes (BA *cum laude*, MS, MPhil, PhD, MD) à l'université de Yale et a reçu le prix *Winternitz* en pathologie. Il a suivi une formation en médecine interne au New England Medical Center et a reçu le prix *Oliver Smith*, qui « reconnaît l'excellence, la compassion et le service ». Il a obtenu un certificat en leadership mondial à la Tufts Fletcher School of Law and Diplomacy et une bourse de recherche à la Harvard Kennedy School of Government. Il a reçu deux reprises le *Distinguished Faculty Recognition Award* et à dix reprises l'*Excellence in Teaching*. Il a également été lauréat de l'*Alumni Award for Faculty Excellence*. Il a été le premier à démontrer que les mastocytes, connus pour déclencher des réactions allergiques, jouent un rôle primordial dans les troubles neuroinflammatoires. Il a publié 470 articles scientifiques, qui ont reçu plus de 40 000 citations, et figure parmi les 2 % des scientifiques les plus cités au monde. Il s'est vu attribuer 37 brevets et marques de commerce. Il a été intronisé à l'Alpha Omega Alpha National Medical Honor Society, au Rare Diseases Hall of Fame, et à la World Academy of Sciences. Il s'est vu décerner l'*Albert Nelson Marquis Lifetime Achievement 2018* et le prix *Distinguished Humanitarian*.



LE RÔLE DES MASTOCYTES DANS LES MALADIES ATOPIQUES : AU-DELÀ DE LA SÉCRÉTION D'HISTAMINE

Résumé

Les mastocytes, présents dans tous les tissus, peuvent libérer de nombreux médiateurs en réaction à des déclencheurs allergiques, auto-immuns, environnementaux, neurohormonaux et pathogènes. L'histamine a toujours été considérée comme au centre de la physiopathologie des maladies atopiques, et la principale cible des médicaments dans ce domaine thérapeutique, alors que le rôle et la fonction inhibitrice de la tryptase restent jusqu'ici méconnus. Les mastocytes peuvent aussi libérer, de manière sélective et sans dégranulation, des molécules pro-inflammatoires et prurigènes comme l'IL-6 et l'IL-31. Parmi ces molécules, celle qui suscite beaucoup d'intérêt est le facteur d'activation des plaquettes (PAF). Le PAF est vasoactif et peut provoquer de lui-même des papules œdémateuses et érythémateuses, en plus de stimuler les éosinophiles et les mastocytes au centre de la pathogenèse de l'urticaire chronique idiopathique (UCI) et de la rhinite. Les cytokines produites par les mastocytes et le PAF ont également été mis en cause dans certains processus inflammatoires, y compris celui de la COVID-19. Parmi les antagonistes des récepteurs H_1 de l'histamine de deuxième génération figure la rupatadine, globalement plus efficace, dotée d'une puissante activité anti-PAF, et inhibant également l'activation des mastocytes et des éosinophiles humains. La rupatadine pourrait donc servir de médicament de première intention pour le traitement de l'UCI et de la rhinite, et pourrait aussi être administrée, notamment chez les patients résistant aux antihistaminiques.

Biologie des mastocytes

Les mastocytes¹⁻⁵ proviennent de cellules souches hématopoïétiques⁶ qui migrent sous forme de cellules précurseurs dans la circulation, et se multiplient en réaction au facteur des cellules souches (SCF), le ligand du récepteur de surface à activité tyrosine kinase CD117 (C-KIT)⁷. Les mastocytes se trouvent⁸⁻¹⁰ dans tous les tissus¹¹ périsvasculaires et parviennent à maturité sous l'influence de facteurs micro-environnementaux locaux^{12, 40}

leur conférant différents phénotypes¹³. Les mastocytes sont présents dans le cerveau¹⁴⁻¹⁵, y compris les méninges¹⁶⁻¹⁷ et l'éminence médiane de l'hypothalamus^{16, 18-19}, plus précisément dans l'espace périsvasculaire, tout près des neurones²⁰ exprimant la corticolibérine (CRH)¹⁶. Les mastocytes cérébraux constituent le plus grand réservoir d'histamine²¹ participant au neurodéveloppement²². En outre, l'histamine servirait de signal d'alerte cérébral devant la nécessité d'utiliser les facultés d'attention ou de vigilance pour la conduite, par exemple dans des situations d'exploration, d'apprentissage et de motivation²³. Les mastocytes cérébraux ont été associés à la consolidation de la mémoire et à la remémoration²⁴⁻²⁶, ainsi qu'à l'éveil²⁷⁻²⁸ et à la motivation²⁹⁻³⁰.

Les mastocytes sont généralement activés par la réticulation des allergènes avec certaines immunoglobulines E (IgE) liées au récepteur au fragment Fc-epsilon-1 de haute affinité (FcεRI)³¹⁻³². Même si les mastocytes matures résident dans les tissus, ils sondent la lumière des vaisseaux sanguins grâce aux filopodes qu'ils projettent dans les espaces endothéliaux pour se fixer aux IgE de la circulation et déceler les antigènes circulants³³. Contrairement aux conclusions des premières recherches sur le sujet, les mastocytes fœtaux peuvent se fixer aux IgE circulantes maternelles et participer aux réactions allergiques postnatales³⁴. Il est surprenant de savoir que la survenue d'événements stressants prénataux augmente les taux d'IgE dans le sang de cordon³⁵.

Les mastocytes sont également activés par des stimuli différents des IgE³⁶⁻³⁸ et d'autres ligands³⁹, notamment des neuropeptides⁴⁰ tels que la CRH⁴¹, la neurotensine⁴², la substance P (SP)⁴³ et la somatostatine⁴⁴⁻⁴⁵ par le biais de récepteurs de haute affinité (**tableau 1**), ainsi que par de nombreux composés cationiques par le biais du récepteur couplé aux protéines G de faible affinité MRGPRX2⁴⁶. Ce processus est distinct de celui faisant appel aux récepteurs FcεRI et peut entraîner la libération de médiateurs différents. L'activation allergique des mastocytes entraîne la sécrétion du peptide

Tableau 1. Principaux récepteurs mastocytaires	
Récepteur	Ligand
A2A, A2B, A3	Adénosine
ACTH-R	Corticotrophine
ECA2	Angiotensine 2
Récepteur bêta2-adrénergique	Adrénaline
Récepteur cannabinoïde CB2	2-arachidonoyl-glycérol, anandamide
C3a, C5a	Complément
C-kit (CD117)	Facteur des cellules souches
CXCR1-4	Chimiokines
CD47	Intégrines
CD300	Protéine cationique de l'éosinophile
CRHR-1, 2	CRH, urocortine
Récepteurs des œstrogènes A,B	Œstrogènes
ETA, B	Endothéline-1
FcalphaR (CD89)	IgA
FcepsilonR	IgE
FcgammaRI, RIIA, RIIB, RIII	IgG
GABA-A, B, C	Benzodiazépines, gamma-aminobutyrique
NMDAR, AMPAR et récepteurs kaïnate	Glutamate
Sulfate d'héparane	Antigènes bactériens, viraux
H1, H2, H3	Histamine
IL-1R1	IL-1bêta
IL-4R	IL-4, IL-13
IL-6R+IL6ST/GP130/IL6-bêta	IL-6
IL-10R1,2	IL-10
IL-17R	IL-17
IL-18Ralpha+IL-18Rbêta	IL-18
LDL, VLDL	Apolipoprotéine E
Mel1a, Mel1b, MT1, MT2	Mélatonine
NGFR (CD271 ou p75 neurotrophine R)	Facteur de croissance des nerfs, facteur neurotrophique dérivé du cerveau
MHCI, II	Peptides antigéniques
MRGPRX2	Peptides cationiques
NK-1	Substance P, hémokinine-1
NT3	Neurotensine
Récepteurs opioïdes	Endorphines, encéphalines
PAF-R	Facteur d'activation des plaquettes
PAR	Protéases
Récepteur de la progestérone	Progestines
ST2	IL-33
TGFBR1, 2 et 3	TGF-bêta
TLR(1-9)	DAMP, pathogènes
VDR	Vitamine D

apparenté à la SP, l'hémokinine-1, qui intensifie les réactions allergiques médiées par les IgE en se liant avec une faible affinité au récepteur de la SP (NK1) exprimé sur les mastocytes⁴⁷. La CRH active la libération du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), qui est aussi vasodilatateur, par les mastocytes humains stimulés par les IgE/anti-IgE, ce qui pourrait contribuer à l'œdème et s'est avéré plus intense dans les lésions cutanées dues à l'UCI⁴⁸. Les mastocytes sont également activés par des agents pathogènes, notamment des champignons⁴⁹, des toxines⁵⁰ et des virus⁵¹⁻⁵², y compris le SRAS-CoV-2⁵³⁻⁵⁴. Les mastocytes expriment de multiples récepteurs pour divers stimuli (**tableau 1**)^{40, 55}, y compris des récepteurs d'hormones sexuelles⁵⁶. En outre, les mastocytes peuvent synthétiser des hormones⁵⁷, des neuropeptides tels que la CRH⁵⁸ et le peptide neurotensine (NT)⁵⁹, qui peut sensibiliser les terminaisons nerveuses sensorielles et médier l'effet du stress. Par ailleurs, les mastocytes de la glande pinéale et de l'hypothalamus pourraient intervenir dans la régulation des rythmes circadiens⁶¹⁻⁶⁴.

En réaction à une stimulation, les mastocytes sécrètent rapidement par dégranulation de nombreux médiateurs comme l'héparine, l'histamine, la tryptase et le TNF qui sont préformés et mis en réserve dans les granules³. L'histamine est le principal médiateur associé aux mastocytes⁶⁵⁻⁶⁶, mais elle est également libérée par les basophiles⁶⁷. Il est intéressant de noter que les mastocytes peuvent aussi produire un peptide libérant de l'histamine à partir de l'albumine⁶⁸, ce qui signifie qu'une fois stimulés, les mastocytes peuvent libérer des enzymes pouvant agir sur l'albumine et produire un peptide pouvant à son tour stimuler davantage les mastocytes. Les mastocytes sécrètent également des

médiateurs nouvellement synthétisés, 6 à 24 heures après leur stimulation (réaction de la phase tardive); il s'agit notamment de la prostaglandine D₂ (PGD₂)⁶⁹, de cytokines (IL-5, IL-6, IL-31, IL-33 et TNF), de chimiokines (CCL2, CCL5 et CXCL8)^{4-5, 70} et du facteur d'activation des plaquettes (PAF)⁷¹ qui a été mis en cause dans l'inflammation⁷² et les microthromboses⁷²⁻⁷³. Le PAF exerce de nombreux effets biologiques puissants sur presque tous les tissus et organes, provoquant une inflammation et des microthromboses⁷². Le PAF est le plus puissant déclencheur connu de l'agrégation plaquettaire. Il a été découvert en 1972⁷⁴. Sa structure a été mise en lumière en 1979 par Demopoulos et ses collaborateurs comme un lipide d'éther de glycéryle (1-O-alkyl-2-acétyl-*sn*-glycéro-3-phosphocholine)⁷⁵. Le PAF est produit par de nombreuses cellules procaryotes et eucaryotes, mais sa durée de vie est si courte qu'il est difficile de mesurer sa concentration dans les liquides biologiques⁷⁶.

Libération sélective de médiateurs

Les mastocytes peuvent libérer certains médiateurs tels que la sérotonine⁷⁷, l'IL-6⁷⁸ et le VEGF⁷⁹ en l'absence de dégranulation, mais plutôt par des changements intragranulaires associés à la libération de médiateurs différents de l'histamine et de la tryptase⁸⁰. En outre, l'« alarmine » IL-33⁸¹⁻⁸³ stimule les mastocytes par l'activation de son propre récepteur de surface spécifique, ST2, qui augmente significativement la capacité de la SP à stimuler la libération de VEGF^{43, 84}, d'IL-31⁸⁵, de TNF⁸⁶ et d'IL-1β⁸⁷, ainsi que du CCL2 et du CXCL8⁸⁸ et d'autres médiateurs nouvellement synthétisés⁸³. Par ailleurs, l'IL-33 accroît le relargage de l'IL-31 des mastocytes humains stimulés par la SP ou des IgE/anti-IgE⁸⁵. Les mastocytes peuvent libérer l'IL-33 eux-mêmes⁸⁹.

L'IL-1β produite par les mastocytes ou l'IL-1β libérée sous l'effet de l'histamine par les macrophages⁹⁰ peut alors stimuler les mastocytes à libérer l'IL-6 de manière sélective sans dégranulation^{78, 91}. Le taux d'IL-6 est élevé en cas de mastocytose diffuse, et corrélé avec la gravité de la maladie⁹²⁻⁹⁴; il est également élevé en cas de COVID-19⁹⁵⁻⁹⁶. En fait, l'IL-6 favorise la prolifération des mastocytes⁹⁷ et est libérée de manière constitutive en présence de la mutation D816V-KIT⁹⁸. L'IL-6 et d'autres molécules produites par les mastocytes, par exemple, la bradykinine, l'IL-31, la métalloprotéinase matricielle-9 (MMP-9) et le PAF sont très prurigènes (**tableau 2**).

Les mastocytes cérébraux étaient considérés comme la « barrière immunitaire du cerveau »¹⁴ et les « principaux acteurs du système immuno-endocrinien »⁹⁹. Le stress occasionné par la contention chez les rongeurs a augmenté la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE)^{18, 100-101} par l'intermédiaire des mastocytes stimulés par la CRH^{100, 102-103}. Les médiateurs produits par les mastocytes, tels que les cytokines¹⁰⁴⁻¹⁰⁵, augmentent la perméabilité de la BHE non seulement à l'égard des petites molécules^{18, 100}, mais aussi des métastases cérébrales d'adénocarcinomes mammaires chez la souris¹⁰². Ce processus pourrait s'accroître avec le stress, y compris le stress psychologique agissant par la stimulation des mastocytes par la CRH^{100, 102}, ce qui augmente la perméabilité vasculaire de la dure-mère¹⁰⁶, un effet qui n'a pas été observé chez les souris déficientes en mastocytes¹⁰⁷. La stimulation allergique des mastocytes nasaux active l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS)^{41, 108-110} possiblement par la libération d'histamine¹¹¹, d'IL-6¹² et de CRH⁵⁸ par les mastocytes.

La régulation des mastocytes par les neuropeptides et les neurotransmetteurs a récemment fait l'objet d'un article de synthèse^{40, 113-114}.

Le mode et l'étendue de la réactivité des mastocytes dépendent en définitive de l'interaction entre les voies de signalisation activatrices et inhibitrices. La réactivité des mastocytes pourrait être régulée non seulement par des stimuli neuro-immuns, mais aussi par les effets des différents récepteurs sollicités. Par exemple, les mastocytes expriment des récepteurs NK-1 ayant une grande affinité pour la SP^{86, 115}. Par ailleurs, la SP¹¹⁶ et la NT¹¹⁷ ont provoqué l'expression du CRHR-1 dans les mastocytes humains. La sécrétion de médiateurs peut se faire par plusieurs voies de signalisation¹¹⁸⁻¹²¹ et de sécrétion^{118, 122}. Le diagnostic des maladies atopiques repose sur les symptômes cliniques et sur le dosage de plusieurs molécules dans le sang et l'urine (**tableau 3**). Toutefois, il n'existe pas de marqueurs spécifiques des mastocytes¹²³; l'histamine est dégradée en quelques minutes, tandis que la tryptase reflète le volume mastocytaire plutôt que l'activation des mastocytes. Notons aussi que les mastocytes jouent un rôle à l'état physiologique et à l'état pathologique^{38, 124, 121-125} en particulier dans l'immunité¹²⁶⁻¹²⁷ et l'inflammation^{38, 128-129}.

Physiopathologie de l'urticaire chronique idiopathique

L'urticaire chronique idiopathique (UCI) est une affection cutanée courante caractérisée par des papules œdémateuses et érythémateuses, mais aussi des démangeaisons intenses, avec ou sans œdème de Quincke¹³⁰⁻¹³¹, et impose un lourd fardeau de santé à l'échelle mondiale¹³².

Les mastocytes sont une composante indispensable de la pathogenèse de l'UCI¹³³, au même titre que les éosinophiles¹³⁴.

Tableau 2. Molécules prurigènes libérées par les mastocytes

• Adénosine
• Bradykinine
• LTC ₄
• Histamine
• IL-6
• IL-31
• MMP-9
• PAF
• PGD ₂
• Substance P (SP)
• TNF
• Tryptase

Tableau 3. Analyses de laboratoire pour le diagnostic des affections atopiques

Sang
• IgE, IgG ₁ , IgG ₄
• IgE immunitaire (technique RAST spécifique de l'alpha-gal, de la caséine, du gluten, des acariens de la poussière, des champignons, du gazon, du pollen)
• Anticorps anti-récepteurs des IgE (test d'activation des basophiles)
• CCL2, CXCL8 (IL-8)
• Ensemble d'analyses de dépistage des intolérances alimentaires
• Héparine
• IL-4, IL-6, IL-31
• PGD ₂
• Tryptase
Prélèvement d'urine pendant 24 heures ou première miction matinale (doit être conservée au frais, même durant le transport)
• LTE ₄
• N-méthylhistamine (NMH) ou acide acétique méthylimidazole (MIMA)
• PGD ₂
• 2,3-Dinor-11β-PGF _{2a}

Le diagnostic de l'UCI est avant tout clinique et, même si certains biomarqueurs sanguins ont été proposés, il n'existe aucun consensus quant à leur spécificité pour l'UCI¹³⁵⁻¹³⁶. Les hausses des taux de D-dimères, de la protéine cationique de l'éosinophile (ECP), de l'IL-6, de la métalloprotéinase-9 matricielle (MMP-9), du PAF, du TNF et de la vitamine D3 sont les marqueurs les plus utiles pour le diagnostic de l'UCI (**tableau 4**). Les patients atteints d'UCI présentent souvent aussi un dermographisme et un résultat positif au dosage des IgG anti-FcεRI (test d'activation des basophiles) (**tableau 4**). Des taux sériques moyens d'IgE et d'éosinophiles sanguins élevés, et un résultat positif aux tests de la piqûre épidermique par des aéroallergènes sont corrélés avec la présence d'IgG anti-FcεRI et d'IgG anti-IgE¹³⁸. Il a récemment été montré que les taux sériques élevés de MMRGPRX2, le récepteur de surface des mastocytes non spécifique, étaient corrélés avec la gravité de la maladie dans les cas d'UCI¹³⁹. Ces résultats pourraient expliquer pourquoi jusqu'à 30 % des patients atteints d'UCI sont résistants aux antihistaminiques (**tableau 4**)^{132, 137}.

Les taux élevés de PAF avaient été fortement associés à une anaphylaxie sévère¹⁴⁰⁻¹⁴¹, et ce, plus que l'histamine ou la tryptase¹⁴². En outre, un traitement inhibant à la fois le PAF et l'histamine réduit considérablement la gravité de l'anaphylaxie due aux arachides¹⁴³. Le PAF intervient aussi dans les réactions allergiques en général¹⁴⁴ et plus précisément dans la rhinite allergique¹⁴⁵⁻¹⁴⁶, les réactions cutanées immédiates et tardives¹⁴⁷ et l'UCI¹⁴⁸.

Pour ce qui est de la rhinite allergique¹⁴⁶, le PAF a été mis en cause dans les polypes nasaux et les éosinophilies¹⁴⁵; il a aussi été montré qu'il stimule les éosinophiles¹⁴⁹⁻¹⁵⁰, notamment la production d'ion de superoxyde¹⁵¹.

Tableau 4. Patients résistants aux antihistaminiques	
1.	Œdème de Quincke
2.	Présence de dermographisme
3.	IgG anti-IgE
4.	Résultat positif au dosage des IgG anti-FcεRI (test d'activation des basophiles)
5.	Taux sériques élevés de :
	• D-dimères (œdème de Quincke)
	• Protéine cationique de l'éosinophile (ECP)
	• IgE
	• IL-6
	• IL-31
	• Métalloprotéinase matricielle-9 (MMP-9)
	• MRGPRX2
	• Facteur d'activation des plaquettes (PAF)
	• TNF
6.	Diminution du taux de vitamine D3 (1,25-OH)

Plus particulièrement, le PAF serait plus puissant que l'histamine dans l'augmentation de la résistance des voies nasales¹⁵². Le PAF semble faire l'objet d'une association réciproque avec les cytokines. Par exemple, l'IL-6 stimule la production de PAF¹⁵³⁻¹⁵⁴, et le PAF provoque la production d'IL-6¹⁵⁵⁻¹⁵⁷. Il a été rapporté que les taux sanguins de PAF étaient élevés chez les patients réfractaires au traitement antihistaminique¹⁴⁸. De plus, les réactions de type papules œdémateuses et érythémateuses provoquées par le PAF sont indépendantes de l'histamine¹⁵⁸. Ces résultats indiquent que le PAF joue un rôle majeur dans l'UCI par son effet direct sur la peau, indépendamment de l'histamine, mais aussi sur les mastocytes qu'il active pour qu'ils libèrent d'autres molécules prurigènes.

Le prurit est l'une des principales manifestations de l'UCI¹⁵⁹⁻¹⁶⁰. Comme mentionné plus haut, plusieurs molécules produites par les mastocytes jouent un rôle dans le prurit (**tableau 2**), en particulier l'IL-31¹⁶¹⁻¹⁶³ dont la concentration serait élevée en cas d'UCI¹⁶⁴. Nous avons montré que les mastocytes humains peuvent libérer l'IL-31 en réaction à des déclencheurs allergiques et non allergiques, en particulier l'IL-33⁸⁵. Malheureusement, le dosage de l'IL-31 n'est pas encore effectué dans les laboratoires cliniques.

Le prurit d'une manière générale¹⁶⁵, mais notamment en cas d'UCI¹⁶⁶, s'aggrave avec le stress. Le prurit est médié par des circuits neuro-immuns¹⁶⁷, notamment les interactions entre les nerfs périphériques, les mastocytes et les éosinophiles¹⁶⁸. Dans ce

contexte, il importerait de noter que le PAF stimule l'expression des récepteurs de l'histamine-1 dans les ganglions du trijumeau¹⁶⁹, ce qui porte à croire que le PAF pourrait avoir un effet similaire sur les nerfs sensoriels cutanés, lequel augmenterait leur sensibilité à l'histamine.

Rôle des mastocytes et du PAF dans la COVID-19

Chez la plupart des patients, la pathogenèse de la COVID-19 se caractérise par la présence d'une inflammation périvasculaire et de microthrombi¹⁹⁵⁻¹⁹⁷ qui pourraient faire intervenir le PAF^{72-73, 198}. Les médiateurs en cause pourraient être libérés par les mastocytes^{73, 90, 189-190, 194, 203-204}. Une dégranulation mastocytaire associée à un œdème interstitiel et

à une immunothrombose a été rapportée dans les cloisons alvéolaires de patients décédés des suites de la COVID-19⁵⁴. En fait, les taux sériques de chymase produite par les mastocytes se sont avérés élevés chez les patients atteints de COVID-19¹⁹⁹⁻²⁰⁰, tout comme ceux des médiateurs liés aux éosinophiles²⁰⁰. Une autre étude a fait état d'un nombre accru d'éosinophiles dans le sang de patients atteints de COVID-19²⁰¹. Fait intéressant, de nombreux patients atteints de COVID-19 présentent également de l'urticaire^{73, 90, 189-190, 194, 202-204}. De nombreux patients (de 30 à 50 %) infectés par le SRAS-CoV-2 présentent un syndrome post-COVID-19 quelques mois après l'infection initiale¹⁷⁰⁻¹⁷⁴, lequel est connu sous le nom de COVID-19

de longue durée, ou « COVID long » en France^{171, 175-177}. La COVID-19 de longue durée est notamment associée à une fatigue persistante¹⁷⁸ et à un dysfonctionnement cognitif appelé brouillard cérébral^{171, 176-177, 179-185}. Les symptômes ressentis par les patients atteints de COVID, en particulier le dysfonctionnement cognitif¹⁸⁶⁻¹⁸⁸, sont analogues¹⁸⁹⁻¹⁹⁰ à ceux des patients atteints du syndrome d'activation mastocytaire (SAM)¹⁹¹⁻¹⁹². En cas de SAM, les mastocytes peuvent être stimulés par des déclencheurs environnementaux et stressants¹¹ ou des virus⁵², y compris le SRAS-CoV-2^{53, 193-194}.

Démarches thérapeutiques

Il n'existe toujours pas d'inhibiteurs des mastocytes efficaces sur le plan clinique²⁰⁵⁻²⁰⁶. Un certain nombre d'inhibiteurs du récepteur à activité tyrosine kinase c-kit, bloquant la prolifération des mastocytes, ont été mis au point²⁰⁷⁻²⁰⁸, mais la plupart d'entre eux n'inhibent pas l'activation des mastocytes²⁰⁹. Le cromoglycate disodique (Cromolyn), considéré comme un « stabilisateur de mastocytes », était initialement connu pour ses propriétés inhibitrices de la libération d'histamine par les mastocytes péritonéaux de rat²¹⁰. Toutefois, Cromolyn n'inhibe pas efficacement les mastocytes murins²¹¹ et les mastocytes humains²¹²⁻²¹⁴. Le kétotifène, un antagoniste des récepteurs H₁ de l'histamine de première génération très sédatif, était considéré comme un inhibiteur des mastocytes, mais les seules données probantes en ce sens proviennent des quelques études menées sur des mastocytes conjonctivaux. Les traitements explorés ciblent de nouveaux récepteurs de l'histamine²¹² tels que le récepteur inhibiteur reconnu Siglec-8^{137, 213-214}.

La nécessité d'éviter les déclencheurs potentiels est évidente (**tableau 5**). Il pourrait être utile d'ajouter la principale enzyme métabolisant l'histamine, la diamine-oxydase²¹⁵, avec de la

Tableau 5. Antagonistes des récepteurs H1 de l'histamine	
Médicament	Caractéristiques
• Bilastine	Non sédatif
• Cétirizine	Non sédatif
• Lévocétirizine	Non sédatif
• Cyproheptadine	Antisérotoninergique
• Diphénhydramine	Sédatif
• Hydroxyzine	Anxiolytique
• Kétotifène	Anti-éosinophile
• Loratadine	Non sédatif
• Desloratadine	Non sédatif
• Mizolastine	Non sédatif
• Rupatadine	Non sédatif, anti-PAF, inhibitrice des mastocytes
Antidépresseurs tricycliques	
• Amitriptyline (Elavil)	Gain pondéral
• Doxépine	Aussi antagoniste des récepteurs H2
Phénothiazines	
• Prométhazine	Antiémétique
• Prochlorpérazine	Antiémétique

vitamine D3²¹⁶, dont la modulation des réponses immunitaires²¹⁷ et la suppression de la production du VEGF par les mastocytes dans le contexte de l'UCI ont été démontrées.

Le traitement initial consiste à utiliser des antagonistes des récepteurs H₁ de l'histamine de deuxième génération non sédatifs, et ce, jusqu'à 4 fois les doses recommandées, selon la tolérance (**tableau 5**)^{130, 218-221}. Parmi ces antagonistes, la rupatadine a été spécialement mise au point pour sa puissante activité anti-PAF²²². La puissance relative de la rupatadine quant à l'inhibition des récepteurs H₁ de l'histamine (mesurée par la contraction de l'iléon de cobaye provoquée par l'histamine) s'est avérée environ 24 fois supérieure à celle de la cétirizine et 75 fois supérieure à celle de la loratadine²²³. La rupatadine à 40 mg/jour est bien tolérée et inhibe les réactions érythémateuses provoquées par l'histamine et le PAF, ainsi que l'agrégation plaquettaire ex vivo chez des témoins de sexe masculin²²⁴. La rupatadine à 20 mg/jour s'est avérée la plus efficace dans le traitement de l'UCI (71,6 %) comparativement aux autres antihistaminiques non sédatifs utilisés contre l'urticaire chronique comme la bilastine à 80 mg/jour (60 %), la desloratadine à 20 mg/jour (50 %), la fexofénadine à 240 mg 2 f.p.j. (56 %) et la lévocétirizine à 20 mg/jour (21,7 %)²²⁵. Dans une méta-analyse en réseau comparant l'efficacité des antihistaminiques de deuxième génération dans le traitement de l'UCI, la rupatadine s'est avérée supérieure aux autres antihistaminiques, y compris la bilastine, pour ce qui était de la variation par rapport au départ des scores du prurit et des papules œdémateuses²²⁶.

Signalons que la rupatadine a également inhibé la libération d'histamine et de TNF par les mastocytes humains en réponse au PAF³⁶, et la libération d'histamine

et d'IL-6 par les mastocytes humains activés par divers déclencheurs²²⁷. Dans une autre étude visant à comparer la rupatadine avec la desloratadine et la lévocétirizine, la rupatadine s'est avérée supérieure quant à l'inhibition de la libération d'histamine due au PAF par les mastocytes humains²²⁸.

Comme on l'a vu plus haut, de nombreux patients atteints d'UCI ne répondent pas aux antihistaminiques (**tableau 4**). Chez ces patients, l'omalizumab (un anticorps anti-IgE) peut être une option thérapeutique valide²²⁹.

Conclusion

Les mastocytes ont des fonctions physiologiques utiles²³¹, et jouent un rôle central dans les maladies atopiques¹¹, notamment les allergies³⁸ et les réactions anaphylactiques^{2-4, 11, 231}, ainsi que dans l'inflammation^{2, 128, 230, 232-233}. Étant donné les multiples voies intervenant dans l'UCI, les puissantes propriétés anti-PAF, anti-éosinophiles et inhibitrices des mastocytes de la rupatadine en font un excellent médicament de première intention pour cette affection incapacitante.

Références :

1. Csaba G. Mast cell, the peculiar member of the immune system: A homeostatic aspect. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2015; 62(3):207-231.
2. Theoharides TC, Kalogeromitros D. The critical role of mast cells in allergy and inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1088:78-99.
3. Wernersson S, Pejler G. Mast cell secretory granules: armed for battle. *Nat Rev Immunol* 2014; 14(7):478-494.
4. Castells M. Mast cell mediators in allergic inflammation and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26(3):465-485.
5. Mukai K, Tsai M, Saito H, Galli SJ. Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors. *Immunol Rev* 2018; 282(1):121-150.
6. Chen CC, Grimaldeston MA, Tsai M, Weissman IL, Galli SJ. Identification of mast cell progenitors in adult mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(32):11408-11413.
7. Gurish MF, Austen KF. Developmental origin and functional specialization of mast cell subsets 1. *Immunity* 2012; 37(1):25-33.
8. Rodewald HR, Dessing M, Dvorak AM, Galli SJ. Identification of a committed precursor for the mast cell lineage. *Science* 1996; 271:818-822.
9. Kitamura Y, Ito A. Mast cell-committed progenitors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(32):11129-11130.
10. Schmetzter O, Valentin P, Church MK, Maurer M, Siebenhaar F. Murine and human mast cell progenitors. *Eur J Pharmacol* 2016; 778:2-10.
11. Theoharides TC, Valent P, Akin C. Mast Cells, Mastocytosis, and Related Disorders. *N Engl J Med* 2015; 373(2):163-172.
12. Galli SJ, Borregaard N, Wynn TA. Phenotypic and functional plasticity of cells of innate immunity: macrophages, mast cells and neutrophils. *Nat Immunol* 2011; 12(11):1035-1044.
13. Theoharides TC. Skin Mast Cells: Are We Missing the Forest for the Trees? *Exp Dermatol* 2016; 25(6):422-423.
14. Theoharides TC. Mast cells: the immune gate to the brain. *Life Sci* 1990; 46:607-617.
15. Traina G. Mast cells in the brain - Old cells, new target. *J Integr Neurosci* 2017; 16(s1):S69-S83.
16. Rozniecki JJ, Dimitriadou V, Lambracht-Hall M, Pang X, Theoharides TC. Morphological and functional demonstration of rat dura mast cell-neuron interactions in vitro and in vivo. *Brain Res* 1999; 849:1-15.
17. Polyzoidis S, Koletsis T, Panagiotidou S, Ashkan K, Theoharides TC. Mast cells in meningiomas and brain inflammation. *J Neuroinflammation* 2015; 12(1):170.
18. Theoharides TC, Konstantinidou A. Corticotropin-releasing hormone and the blood-brain-barrier. *Front Biosci* 2007; 12:1615-1628.
19. Colonna M, Butovsky O. Microglia Function in the Central Nervous System During Health and Neurodegeneration. *Annu Rev Immunol* 2017; 35:441-468.
20. Paus R, Theoharides TC, Arck PC. Neuroimmunoendocrine circuitry of the 'brain-skin connection'. *Trends Immunol* 2006; 27(1):32-39.
21. Panula P. Histamine receptors, agonists, and antagonists in health and disease. *Handb Clin Neurol* 2021; 180:377-387.
22. Carthy E, Ellender T. Histamine, Neuroinflammation and Neurodevelopment: A Review. *Front Neurosci* 2021; 15:680214.
23. Mochizuki T. Histamine as an Alert Signal in the Brain. *Curr Top Behav Neurosci* 2021.
24. Provensi G, Costa A, Izquierdo I, Blandina P, Passani MB. Brain histamine modulates recognition memory: possible implications in major cognitive disorders. *Br J Pharmacol* 2020; 177(3):539-556.
25. Passani MB, Benetti F, Blandina P, Furini CRG, de Carvalho MJ, Izquierdo I. Histamine regulates memory consolidation. *Neurobiol Learn Mem* 2017; 145:1-6.
26. Burgess CR. Histamine and orexin in the control of arousal, locomotion, and motivation. *J Neurosci* 2010; 30(8):2810-2811.
27. Sadek B, Saad A, Sadeq A, Jalal F, Stark H. Histamine H3 receptor as a potential target for cognitive symptoms in neuropsychiatric diseases. *Behav Brain Res* 2016; 312:415-430.
28. Schlicker E, Kathmann M. Role of the Histamine H3 Receptor in the Central Nervous System. *Handb Exp Pharmacol* 2017; 241:277-299.
29. Torrealba F, Riveros ME, Contreras M, Valdes JL. Histamine and motivation. *Front Syst Neurosci* 2012; 6:51.
30. Nomura H, Shimizume R, Ikegaya Y. Histamine: A Key Neuromodulator of Memory Consolidation and Retrieval. *Curr Top Behav Neurosci* 2021.
31. Rivera J, Fierro NA, Olivera A, Suzuki R. New insights on mast cell activation via the high affinity receptor for IgE. *Adv Immunol* 2008; 98:85-120.
32. Rivera J, Gilfillan AM. Molecular regulation of mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(6):1214-1225.
33. Cheng LE, Hartmann K, Roers A, Krummel MF, Locksley RM. Perivascular mast cells dynamically probe cutaneous blood vessels to capture immunoglobulin E. *Immunity* 2013; 38(1):166-175.
34. Msallam R, Balla J, Rathore APS et al. Fetal mast cells mediate postnatal allergic responses dependent on maternal IgE. *Science* 2020; 370(6519):941-950.
35. Peters JL, Cohen S, Staudenmayer J, Hosen J, Platts-Mills TA, Wright RJ. Prenatal negative life events increases cord blood IgE: interactions with dust mite allergen and maternal atopy. *Allergy* 2012; 67(4):545-551.
36. Theoharides TC. Danger Signals and Inflammation. *Clin Ther* 2016; 38(5):996-999.
37. Redegeld FA, Yu Y, Kumari S, Charles N, Blank U. Non-IgE mediated mast cell activation. *Immunol Rev* 2018; 282(1):87-113.
38. Olivera A, Beaven MA, Metcalfe DD. Mast cells signal their importance in health and disease. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142(2):381-393.
39. Migalovich-Sheikhet H, Friedman S, Mankuta D, Levi-Schaffer F. Novel identified receptors on mast cells. *Front Immunol* 2012; 3:238.
40. Theoharides TC. Neuroendocrinology of mast cells: Challenges and controversies. *Exp Dermatol* 2017; 26(9):751-759.
41. Theoharides TC, Donelan JM, Papadopoulou N, Cao J, Kempuraj D, Conti P. Mast cells as targets of corticotropin-releasing factor and related peptides. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25(11):563-568.
42. Donelan J, Boucher W, Papadopoulou N, Lytinas M, Papaliodis D, Theoharides TC. Corticotropin-releasing hormone induces skin vascular permeability through a neurotensin-dependent process. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103:7759-7764.
43. Theoharides TC, Zhang B, Kempuraj D et al. IL-33 augments substance P-induced VEGF secretion from human mast cells and is increased in psoriatic skin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(9):4448-4453.
44. Theoharides TC, Betchaku T, Douglas WW. Somatostatin-induced histamine secretion in mast cells; a comparison with known mast cell secretagogues. *J Biol Chem* 1990.
45. Theoharides TC, Douglas WW. Mast cell histamine secretion in response to somatostatin analogues and other peptides. *J Biol Chem* 1990.
46. McNeil BD, Pundir P, Meeker S et al. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature* 2015; 519(7542):237-241.
47. Sumpter TL, Ho CH, Pleet AR et al. Autocrine hemokinin-1 functions as an endogenous adjuvant for IgE-mediated mast cell inflammatory responses. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(4):1019-1030.
48. Kay AB, Ying S, Ardelean E et al. Calcitonin gene-related peptide and vascular endothelial growth factor are expressed in lesional but not uninvolved skin in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy* 2014; 44(8):1053-1060.
49. Saluja R, Metz M, Maurer M. Role and relevance of mast cells in fungal infections. *Front Immunol* 2012; 3:146.
50. Ratnaseelan AM, Tsilioni I, Theoharides TC. Effects of Mycotoxins on Neuropsychiatric Symptoms and Immune Processes. *Clin Ther* 2018; 40(6):903-917.
51. Abraham SN, St John AL. Mast cell-orchestrated immunity to pathogens. *Nat Rev Immunol* 2010; 10(6):440-452.
52. Marshall JS, Portales-Cervantes L, Leong E. Mast Cell Responses to Viruses and Pathogen Products. *Int J Mol Sci* 2019; 20(17):4241.
53. Theoharides TC. Potential Association of Mast Cells with COVID-19. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 126(3):217-218.
54. Motta Junior JDS, Miggiolaro AFRD, Nagashima S et al. Mast Cells in Alveolar Septa of COVID-19 Patients: A Pathogenic Pathway That May Link Interstitial Edema to Immunothrombosis. *Front Immunol* 2020; 11:574862.
55. Theoharides TC, Stewart JM. Genitourinary mast cells and survival. *Transl Androl Urol* 2015; 4(5):579-586.
56. Pang X, Cotreau-Bibbo MM, Sant GR, Theoharides TC. Bladder mast cell expression of high affinity estrogen receptors in patients with interstitial cystitis. *Br J Urol* 1995; 75:154-161.

57. Csaba G, Kovacs P. Hormones in the nucleus of mast cells: confocal microscopic immunocytochemical observations. *Horm Metab Res* 2009; 41(8):621-625.
58. Kempuraj D, Papadopoulou NG, Lytinas M et al. Corticotropin-releasing hormone and its structurally related urocortin are synthesized and secreted by human mast cells. *Endocrinology* 2004; 145:43-48.
59. Grounds MD, Radley HG, GebSKI BL, Bogoyevitch MA, Shavlakadze T. Implications of cross-talk between tumour necrosis factor and insulin-like growth factor-1 signalling in skeletal muscle. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008; 35(7):846-851.
60. Baumann A, Gonnenwein S, Bischoff SC et al. The circadian clock is functional in eosinophils and mast cells. *Immunology* 2013; 140(4):465-474.
61. Wang X, Reece SP, Van Scott MR, Brown JM. A circadian clock in murine bone marrow-derived mast cells modulates IgE-dependent activation in vitro. *Brain Behav Immun* 2011; 25(1):127-134.
62. Christ P, Sowa AS, Froy O, Lorentz A. The Circadian Clock Drives Mast Cell Functions in Allergic Reactions. *Front Immunol* 2018; 9:1526.
63. Pham L, Baiocchi L, Kennedy L et al. The interplay between mast cells, pineal gland, and circadian rhythm: Links between histamine, melatonin, and inflammatory mediators. *J Pineal Res* 2021; 70(2):e12699.
64. Csaba G. Regulation of mast cell formation. *Studia Biolog Acad Scient Hung* 1972; 11:7-148.
65. Uvnas B. Histamine storage and release. *Fed Proc* 1974; 33:2172-2176.
66. Borriello F, Iannone R, Marone G. Histamine Release from Mast Cells and Basophils. *Handb Exp Pharmacol* 2017; 241:121-139.
67. Cochrane DE, Carraway RE, Feldberg RS, Boucher W, Gelfand JM. Stimulated rat mast cells generate histamine-releasing peptide from albumin. *Peptides* 1993; 14:117-123.
68. Boyce JA. Mast cells and eicosanoid mediators: a system of reciprocal paracrine and autocrine regulation. *Immunol Rev* 2007; 217:168-185.
69. Varvara G, Tettamanti L, Gallenga CE et al. Stimulated mast cells release inflammatory cytokines: potential suppression and therapeutic aspects. *J Biol Regul Homeost Agents* 2018; 32(6):1355-1360.
70. Alevizos M, Karagkouni A, Vasiadi M et al. Rupatadine inhibits inflammatory mediator release from human LAD2 cultured mast cells stimulated by PAF. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 111(6):524-527.
71. Demopoulos C, Antonopoulou S, Theoharides TC. COVID-19, microthromboses, inflammation, and platelet activating factor. *Biofactors* 2020; 46(6):927-933.
72. Theoharides TC, Antonopoulou S, Demopoulos CA. Coronavirus 2019, Microthromboses, and Platelet Activating Factor. *Clin Ther* 2020; 42(10):1850-1852.
73. Ashraf MA, Nookala V. Biochemistry of Platelet Activating Factor. 2021.
74. Demopoulos CA, Pinckard RN, Hanahan DJ. Platelet-activating factor. Evidence for 1-O-alkyl-2-acetyl-sn-glycerol-3-phosphorylcholine as the active component (a new class of lipid chemical mediators). *J Biol Chem* 1979; 254(19):9355-9358.
75. Demopoulos CA, Andrikopoulos NK, Antonopoulou S. A simple and precise method for the routine determination of platelet-activating factor in blood and urine. *Lipids* 1994; 29(4):305-309.
76. Theoharides TC, Bondy PK, Tsakalos ND, Askenase PW. Differential release of serotonin and histamine from mast cells. *Nature* 1982; 297:229-231.
77. Kandere-Grzybowska K, Letourneau R, Kempuraj D et al. IL-1 induces vesicular secretion of IL-6 without degranulation from human mast cells. *J Immunol* 2003; 171(9):4830-4836.
78. Cao J, Papadopoulou N, Kempuraj D et al. Human mast cells express corticotropin-releasing hormone (CRH) receptors and CRH leads to selective secretion of vascular endothelial growth factor. *J Immunol* 2005; 174(12):7665-7675.
79. Theoharides TC, Kempuraj D, Tagen M, Conti P, Kalogeromitros D. Differential release of mast cell mediators and the pathogenesis of inflammation. *Immunol Rev* 2007; 217:65-78.
80. Enoksson M, Lyberg K, Moller-Westerberg C, Fallon PG, Nilsson G, Lunderius-Andersson C. Mast cells as sensors of cell injury through IL-33 recognition. *J Immunol* 2011; 186(4):2523-2528.
81. Saluja R, Khan M, Church MK, Maurer M. The role of IL-33 and mast cells in allergy and inflammation. *Clin Transl Allergy* 2015; 5:33.
82. Theoharides TC, Leeman SE. Effect of IL-33 on de novo synthesized mediators from human mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143:451.
83. Cristinziano L, Poto R, Criscuolo G et al. IL-33 and Superantigenic Activation of Human Lung Mast Cells Induce the Release of Angiogenic and Lymphangiogenic Factors. *Cells* 2021; 10(1).
84. Petra AI, Tsilioni I, Taracanova A, Katsarou-Katsari A, Theoharides TC. Interleukin 33 and interleukin 4 regulate interleukin 31 gene expression and secretion from human laboratory of allergic diseases 2 mast cells stimulated by substance P and/or immunoglobulin E. *Allergy Asthma Proc* 2018; 39(2):153-160.
85. Taracanova A, Alevizos M, Karagkouni A et al. SP and IL-33 together markedly enhance TNF synthesis and secretion from human mast cells mediated by the interaction of their receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; 114(20):E4002-E4009.
86. Taracanova A, Tsilioni I, Conti P, Norwitz ER, Leeman SE, Theoharides TC. Substance P and IL-33 administered together stimulate a marked secretion of IL-1beta from human mast cells, inhibited by methoxyluteolin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115(40):E9381-E9390.
87. Bawazeer MA, Theoharides TC. IL-33 stimulates human mast cell release of CCL5 and CCL2 via MAPK and NF-kappaB, inhibited by methoxyluteolin. *Eur J Pharmacol* 2019; 865:172760.
88. Brown MA. Studies of Mast Cells: Adventures in Serendipity. *Front Immunol* 2018; 9:520.
89. Conti P, Caraffa A, Tete G et al. Mast cells activated by SARS-CoV-2 release histamine which increases IL-1 levels causing cytokine storm and inflammatory reaction in COVID-19. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020; 34(5):1629-1632.
90. Gagari E, Tsai M, Lantz CS, Fox LG, Galli SJ. Differential release of mast cell interleukin-6 via c-kit. *Blood* 1997; 89:2654-2663.
91. Theoharides TC, Boucher W, Spear K. Serum interleukin-6 reflects disease severity and osteoporosis in mastocytosis patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 128:344-350.
92. Brockow K, Akin C, Huber M, Metcalfe DD. IL-6 levels predict disease variant and extent of organ involvement in patients with mastocytosis. *Clin Immunol* 2005; 115(2):216-223.
93. Mayado A, Teodosio C, Garcia-Montero AC et al. Increased IL6 plasma levels in indolent systemic mastocytosis patients are associated with high risk of disease progression. *Leukemia* 2015; 30(1):124-130.
94. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146(1):128-136.
95. Copaesu A, Smibert O, Gibson A, Phillips EJ, Trubiano JA. The role of IL-6 and other mediators in the cytokine storm associated with SARS-CoV-2 infection. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146(3):518-534.
96. Kaur D, Gomez E, Doe C et al. IL-33 drives airway hyper-responsiveness through IL-13-mediated mast cell: airway smooth muscle crosstalk. *Allergy* 2015; 70(5):556-567.
97. Tobio A, Bandara G, Morris DA et al. Oncogenic D816V-KIT signaling in mast cells causes persistent IL-6 production. *Haematologica* 2020; 105(1):124-135.
98. Theoharides TC. Mast cell: a neuroimmunoendocrine master player. *Int J Tissue React* 1996; 18(1):1-21.
99. Esposito P, Chandler N, Kandere-Grzybowska K et al. Corticotropin-releasing hormone (CRH) and brain mast cells regulate blood-brain-barrier permeability induced by acute stress. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303:1061-1066.
100. Fiorentino M, Sapone A, Senger S et al. Blood-brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in autism spectrum disorders. *Mol Autism* 2016; 7:49.
101. Rozniecki JJ, Sahagian GG, Kempuraj D et al. Brain metastases of mouse mammary adenocarcinoma is increased by acute stress. *Brain Res* 2010; 1366:204-210.
102. Theoharides TC, Rozniecki JJ, Sahagian G et al. Impact of stress and mast cells on brain metastases. *J Neuroimmunol* 2008; 205(1-2):1-7.
103. Abbott NJ. Inflammatory mediators and modulation of blood-brain barrier permeability. *Cell Mol Neurobiol* 2000; 20:131-147.
104. Pan W, Stone KP, Hsueh H, Manda VK, Zhang Y, Kastin AJ. Cytokine signaling modulates blood-brain barrier function. *Curr Pharm Des* 2011; 17(33):3729-3740.
105. Theoharides TC. Effect of psychological stress on mast cells. *Annals Allergy, Asthma, Immunology* 125[4], 388-392. 8-10-2020. Ref Type: Generic

106. Kandere-Grzybowska K, Gheorghe D, Priller J et al. Stress-induced dura vascular permeability does not develop in mast cell-deficient and neurokinin-1 receptor knockout mice 1. *Brain Res* 2003; 980(2):213-220.
107. Matsumoto I, Inoue Y, Shimada T, Aikawa T. Brain mast cells act as an immune gate to the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in dogs. *J Exp Med* 2001; 194:71-78.
108. Bugajski AJ, Chlap Z, Gadek-Michalska A, Borycz J, Bugajski J. Degranulation and decrease in histamine levels of thalamic mast cells coincides with corticosterone secretion induced by compound 48/80. *Inflamm Res* 1995; 44 Suppl 1:S50-S51.
109. Kalogeromitos D, Syrigou EI, Makris M et al. Nasal provocation of patients with allergic rhinitis and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Annals Allergy, Asthma, Immunology* 2007; 98:269-273.
110. Scaccianoce S, Lombardo K, Nicolai R, Affricano D, Angelucci L. Studies on the involvement of histamine in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation induced by nerve growth factor. *Life Sci* 2000; 67:3143-3152.
111. Mastorakos G, Chrousos GP, Weber JS. Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:1690-1694.
112. Theoharides TC, Tsilioni I, Bawazeer M. Mast Cells, Neuroinflammation and Pain in Fibromyalgia Syndrome. *Front Cell Neurosci* 2019; 13:353.
113. Xu H, Shi X, Li X et al. Neurotransmitter and neuropeptide regulation of mast cell function: a systematic review. *J Neuroinflammation* 2020; 17(1):356.
114. Okada T, Hirayama Y, Kishi S, Miyayasu K, Hiroi J, Fujii T. Functional neurokinin NK-1 receptor expression in rat peritoneal mast cells. *Inflamm Res* 1999; 48:274-279.
115. Asadi S, Alysandratos KD, Angelidou A et al. Substance P (SP) induces expression of functional corticotropin-releasing hormone receptor-1 (CRHR-1) in human mast cells. *J Invest Dermatol* 2012; 132(2):324-329.
116. Alysandratos KD, Asadi S, Angelidou A et al. Neurotensin and CRH interactions augment human mast cell activation. *PLoS One* 2012; 7(11):e48934.
117. Xu H, Bin NR, Sugita S. Diverse exocytic pathways for mast cell mediators. *Biochem Soc Trans* 2018; 46(2):235-247.
118. Gilfillan AM, Tkaczyk C. Integrated signalling pathways for mast-cell activation. *Nat Rev Immunol* 2006; 6(3):218-230.
119. Gaudenzio N, Sibillano R, Marichal T et al. Different activation signals induce distinct mast cell degranulation strategies. *J Clin Invest* 2016; 126(10):3981-3998.
120. Sibillano R, Frossi B, Pucillo CE. Mast cell activation: a complex interplay of positive and negative signaling pathways. *Eur J Immunol* 2014; 44(9):2558-2566.
121. Crivellato E, Nico B, Gallo VP, Ribatti D. Cell secretion mediated by granule-associated vesicle transport: a glimpse at evolution. *Anat Rec (Hoboken)* 2010; 293(7):1115-1124.
122. Ogulur I, Pat Y, Ardicli O et al. Advances and highlights in biomarkers of allergic diseases. *Allergy* 2021.
123. Siebenhaar F, Redegeld FA, Bischoff SC, Gibbs BF, Maurer M. Mast Cells as Drivers of Disease and Therapeutic Targets. *Trends Immunol* 2018; 39(2):151-162.
124. Gallenga CE, Pandolfi F, Caraffa A et al. Interleukin-1 family cytokines and mast cells: activation and inhibition. *J Biol Regul Homeost Agents* 2019; 33(1):1-6.
125. Marone G, Galli SJ, Kitamura Y. Probing the roles of mast cells and basophils in natural and acquired immunity, physiology and disease. *Trends Immunol* 2002; 23:425-427.
126. Galli SJ, Grimbaldston M, Tsai M. Immunomodulatory mast cells: negative, as well as positive, regulators of immunity. *Nat Rev Immunol* 2008; 8(6):478-486.
127. Hakim-Rad K, Metz M, Maurer M. Mast cells: makers and breakers of allergic inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9(5):427-430.
128. Theoharides TC, Alysandratos KD, Angelidou A et al. Mast cells and inflammation. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822(1):21-33.
129. He L, Yi W, Huang X, Long H, Lu Q. Chronic Urticaria: Advances in Understanding of the Disease and Clinical Management. *Clin Rev Allergy Immunol* 2021.
130. Saini S, Shams M, Bernstein JA, Maurer M. Urticaria and Angioedema Across the Ages. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8(6):1866-1874.
131. Goncalo M, Gimenez-Arnau A, Al-Ahmad M et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society. *Br J Dermatol* 2021; 184(2):226-236.
132. Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunol Rev* 2018; 282(1):232-247.
133. Altrichter S, Frischbutter S, Fok JS et al. The role of eosinophils in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145(6):1510-1516.
134. Kolkhir P, Andre F, Church MK, Maurer M, Metz M. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy* 2017; 47(1):19-36.
135. Deza G, Ricketti PA, Gimenez-Arnau AM, Casale TB. Emerging Biomarkers and Therapeutic Pipelines for Chronic Spontaneous Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6(4):1108-1117.
136. Wong MM, Keith PK. Presence of positive skin prick tests to inhalant allergens and markers of T2 inflammation in subjects with chronic spontaneous urticaria (CSU): a systematic literature review. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2020; 16:72.
137. Cao TBT, Cha HY, Yang EM, Ye YM. Elevated MRGPRX2 Levels Related to Disease Severity in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol Res* 2021; 13(3):498-506.
138. Kolkhir P, Elieh-Ali-Komi D, Metz M, Siebenhaar F, Maurer M. Understanding human mast cells: lesson from therapies for allergic and non-allergic diseases. *Nat Rev Immunol* 2021.
139. Vadas P, Gold M, Perelman B et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med* 2008; 358(1):28-35.
140. Gill P, Jindal NL, Jagdis A, Vadas P. Platelets in the immune response: Revisiting platelet-activating factor in anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(6):1424-1432.
141. Vadas P, Perelman B, Liss G. Platelet-activating factor, histamine, and tryptase levels in human anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(1):144-149.
142. Arias K, Baig M, Colangelo M et al. Concurrent blockade of platelet-activating factor and histamine prevents life-threatening peanut-induced anaphylactic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(2):307-14, 314.
143. Palgan K, Bartuzi Z. Platelet activating factor in allergies. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2015; 28(4):584-589.
144. Furukawa M, Ogura M, Tsutsumi T, Tsuji H, Yamashita T. Presence of platelet-activating factor in nasal polyps and eosinophils. *Acta Otolaryngol* 2002; 122(8):872-876.
145. Munoz-Cano RM, Casas-Saucedo R, Valero SA, Bobolea I, Ribo P, Mullol J. Platelet-Activating Factor (PAF) in Allergic Rhinitis: Clinical and Therapeutic Implications. *J Clin Med* 2019; 8(9).
146. Rihoux JP, Fadel R, Juhlin L. Platelet-activating factor-induced immediate and late cutaneous reactions. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991; 94(1-4):299-300.
147. Ulambayar B, Yang EM, Cha HY, Shin YS, Park HS, Ye YM. Increased platelet activating factor levels in chronic spontaneous urticaria predicts refractoriness to antihistamine treatment: an observational study. *Clin Transl Allergy* 2019; 9:33.
148. Tedeschi A, Palumbo G, Milazzo N, Miadonna A. Nasal neutrophilia and eosinophilia induced by challenge with platelet activating factor. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93(2):526-533.
149. Kato M, Kita H, Tachibana A, Hayashi Y, Tsuchida Y, Kimura H. Dual signaling and effector pathways mediate human eosinophil activation by platelet-activating factor. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 134 Suppl 1:37-43.
150. Zoratti EM, Sedgwick JB, Vrtis RR, Busse WW. The effect of platelet-activating factor on the generation of superoxide anion in human eosinophils and neutrophils. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88(5):749-758.
151. Austin CE, Foreman JC. The effect of platelet-activating factor on the responsiveness of the human nasal airway. *Br J Pharmacol* 1993; 110(1):113-118.
152. Gutierrez S, Palacios I, Egido J et al. IL-1 beta and IL-6 stimulate the production of platelet-activating factor (PAF) by cultured rabbit synovial cells. *Clin Exp Immunol* 1995; 99(3):364-368.
153. Biffi WL, Moore EE, Moore FA, Barnett CC, Jr., Silliman CC, Peterson VM. Interleukin-6 stimulates neutrophil production of platelet-activating factor. *J Leukoc Biol* 1996; 59(4):569-574.
154. Thivierge M, Rola-Pleszczynski M. Platelet-activating factor enhances interleukin-6 production by alveolar macrophages. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90(5):796-802.
155. Keglowlch L, Baraket M, Tamm M, Borger P. Hypoxia exerts dualistic effects on inflammatory and proliferative responses of healthy and asthmatic primary human bronchial smooth muscle cells. *PLoS ONE* 2014; 9(2):e89875.

156. Hamel-Cote G, Lapointe F, Veronneau S, Mayhew M, Rola-Pleszczynski M, Stankova J. Regulation of platelet-activating factor-mediated interleukin-6 promoter activation by the 48 kDa but not the 45 kDa isoform of protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2. *Cell Biosci* 2019; 9:51.
157. Krause K, Gimenez-Arnau A, Martinez-Escala E et al. Platelet-activating factor (PAF) induces wheal and flare skin reactions independent of mast cell degranulation. *Allergy* 2013; 68(2):256-258.
158. Saini SS, Kaplan AP. Chronic Spontaneous Urticaria: The Devil's Itch. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6(4):1097-1106.
159. Kim HJ. Pruritus in autoimmune connective tissue diseases. *Ann Transl Med* 2021; 9(5):441.
160. Gibbs BF, Patsinakidis N, Raap U. Role of the Pruritic Cytokine IL-31 in Autoimmune Skin Diseases. *Front Immunol* 2019; 10:1383.
161. Datsi A, Steinhoff M, Ahmad F, Alam M, Buddenkotte J. Interleukin-31: The "itchy" cytokine in inflammation and therapy. *Allergy* 2021; 76(10):2982-2997.
162. Murdaca G, Greco M, Tonacci A et al. IL-33/IL-31 Axis in Immune-Mediated and Allergic Diseases. *Int J Mol Sci* 2019; 20(23).
163. Chaowattanapanit S, Choonhakarn C, Salao K et al. Increased serum IL-31 levels in chronic spontaneous urticaria and psoriasis with pruritic symptoms. *Heliyon* 2020; 6(12):e05621.
164. Golpanian RS, Kim HS, Yosipovitch G. Effects of Stress on Itch. *Clin Ther* 2020; 42(5):745-756.
165. Huang Y, Xiao Y, Jing D et al. Association of Chronic Spontaneous Urticaria With Anxiety and Depression in Adolescents: A Mediation Analysis. *Front Psychiatry* 2021; 12:655802.
166. Ayasse MT, Buddenkotte J, Alam M, Steinhoff M. Role of neuroimmune circuits and pruritus in psoriasis. *Exp Dermatol* 2020; 29(4):414-426.
167. Nakashima C, Ishida Y, Kitoh A, Otsuka A, Kabashima K. Interaction of peripheral nerves and mast cells, eosinophils, and basophils in the development of pruritus. *Exp Dermatol* 2019; 28(12):1405-1411.
168. Nakasaki T, Masuyama K, Fukui H et al. Effects of PAF on histamine H1 receptor mRNA expression in rat trigeminal ganglia. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 1999; 58(1):29-41.
169. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383(2):120-128.
170. Calabretta E, Moraleda JM, Iacobelli M et al. COVID-19-induced endothelitis: emerging evidence and possible therapeutic strategies. *Br J Haematol* 2021; 193(1):43-51.
171. Wang J, Doran J. The Many Faces of Cytokine Release Syndrome-Related Coagulopathy. *Clin Hematol Int* 2021; 3(1):3-12.
172. Klein M, Dao V, Khan F. A Review of Platelet-Activating Factor As a Potential Contributor to Morbidity and Mortality Associated with Severe COVID-19. *Clin Appl Thromb Hemost* 2021; 27:10760296211051764.
173. Theoharides TC. COVID-19, pulmonary mast cells, cytokine storms, and beneficial actions of luteolin. *Biofactors* 2020; 46(3):306-308.
174. Theoharides TC, Conti P. COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome, or is it Mast Cell Activation Syndrome? *J Biol Regul Homeost Agents* 2020; 34(5):1633-1636.
175. Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ. Covid-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int J Infect Dis* 2020; 100:327-332.
176. Hafezi B, Chan L, Knapp JP et al. Cytokine Storm Syndrome in SARS-CoV-2 Infections: A Functional Role of Mast Cells. *Cells* 2021; 10(7).
177. Lam HY, Tergaonkar V, Kumar AP, Ahn KS. Mast cells: Therapeutic targets for COVID-19 and beyond. *IUBMB Life* 2021; 73(11):1278-1292.
178. Tan J, Anderson DE, Rathore APS et al. Signatures of mast cell activation are associated with severe COVID-19. *medRxiv* 2021.
179. Gebremeskel S, Schanin J, Coyle KM et al. Mast Cell and Eosinophil Activation Are Associated With COVID-19 and TLR-Mediated Viral Inflammation: Implications for an Anti-Siglec-8 Antibody. *Front Immunol* 2021; 12:650331.
180. Rodriguez L, Pekkarinen PT, Lakshmikanth T et al. Systems-Level Immunomonitoring from Acute to Recovery Phase of Severe COVID-19. *Cell Rep Med* 2020; 1(5):100078.
181. Algaadi SA. Urticaria and COVID-19: A review. *Dermatol Ther* 2020; 33(6):e14290.
182. Moreno-Perez O, Merino E, Leon-Ramirez JM et al. Post-acute COVID-19 Syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study. *J Infect* 2021; 82(3):378-383.
183. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021; 27(4):601-615.
184. Montagne A, Nation DA, Sagare AP et al. APOE4 leads to blood-brain barrier dysfunction predicting cognitive decline. *Nature* 2020; 581(7806):71-76.
185. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 2021; 27(4):626-631.
186. Dennis A, Wamil M, Alberts J et al. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open* 2021; 11(3):e048391.
187. Baig AM. Chronic COVID Syndrome: Need for an appropriate medical terminology for Long-COVID and COVID Long-Haulers. *J Med Virol* 2020.
188. Higgins V, Sohaei D, Diamandis EP, Prassas I. COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2020; 1-23.
189. Huang C, Huang L, Wang Y et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021; 397(10270):220-232.
190. de Erausquin GA, Snyder H, Carrillo M, Hosseini AA, Brughla TS, Seshadri S. The chronic neuropsychiatric sequelae of COVID-19: The need for a prospective study of viral impact on brain functioning. *Alzheimers Dement* 2021; 17(6):1056-1065.
191. Baig AM. Deleterious Outcomes in Long-Hauler COVID-19: The Effects of SARS-CoV-2 on the CNS in Chronic COVID Syndrome. *ACS Chem Neurosci* 2020; 11(24):4017-4020.
192. Theoharides TC, Cholevas C, Polyzoidis K, Politis A. Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: Luteolin to the rescue. *Biofactors* 2021; 47(2):232-241.
193. Graham EL, Clark JR, Orban ZS et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 "long haulers". *Ann Clin Transl Neurol* 2021; 8(5):1073-1085.
194. Stefano GB, Buttiker P, Weissenberger S, Martin A, Ptacek R, Kream RM. Editorial: The Pathogenesis of Long-Term Neuropsychiatric COVID-19 and the Role of Microglia, Mitochondria, and Persistent Neuroinflammation: A Hypothesis. *Med Sci Monit* 2021; 27:e933015.
195. Bell ML, Catalfamo CJ, Farland LV et al. Post-acute sequelae of COVID-19 in a non-hospitalized cohort: Results from the Arizona CoVHORT. *PLoS ONE* 2021; 16(8):e0254347.
196. Hugon J, Msika EF, Queneau M, Farid K, Paquet C. Long COVID: cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex. *J Neurol* 2021; Jun 18:1-3.
197. sadi-Pooya AA, Akbari A, Emami A et al. Long COVID syndrome-associated brain fog. *J Med Virol* 2021.
198. Zhang X, Dong H, Li N et al. Activated brain mast cells contribute to postoperative cognitive dysfunction by evoking microglia activation and neuronal apoptosis 1. *J Neuroinflammation* 2016; 13(1):127.
199. Moura DS, Sultan S, Georgin-Lavialle S et al. Evidence for cognitive impairment in mastocytosis: prevalence, features and correlations to depression. *PLoS ONE* 2012; 7(6):e39468.
200. Afrin LB, Pohlau D, Raitzel M et al. Mast cell activation disease: An underappreciated cause of neurologic and psychiatric symptoms and diseases. *Brain Behav Immun* 2015; 50:314-321.
201. Akin C, Valent P, Metcalfe DD. Mast cell activation syndrome: Proposed diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(6):1099-104.
202. Theoharides TC, Tsiloni I, Ren H. Recent advances in our understanding of mast cell activation - or should it be mast cell mediator disorders? *Expert Rev Clin Immunol* 2019; 15(6):639-656.
203. Motta Junior JDS, Miggiolaro AFRD, Nagashima S et al. Mast Cells in Alveolar Septa of COVID-19 Patients: A Pathogenic Pathway That May Link Interstitial Edema to Immunothrombosis. *Front Immunol* 2020; 11:574862.
204. Theoharides TC, Alysandratos KD, Angelidou A et al. Mast cells and inflammation. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822(1):21-33.
205. Finn DF, Walsh JJ. Twenty-first century mast cell stabilizers 1. *Br J Pharmacol* 2013; 170(1):23-37.
206. Caslin HL, Kiwanuka KN, Haque TT et al. Controlling Mast Cell Activation and Homeostasis: Work Influenced by Bill Paul That Continues Today. *Front Immunol* 2018; 9:868.
207. Heinrich MC, Griffith DJ, Druker BJ, Wait CL, Ott KA, Zigler AJ. Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor 1. *Blood* 2000; 96(3):925-932.

208. Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med* 2016; 374(26):2530-2541.
209. Theoharides TC, Sieghart W, Greengard P, Douglas WW. Antiallergic drug cromolyn may inhibit histamine secretion by regulating phosphorylation of a mast cell protein. *Science* 1980; 207(4426):80-82.
210. Oka T, Kalesnikoff J, Starkl P, Tsai M, Galli SJ. Evidence questioning cromolyn's effectiveness and selectivity as a 'mast cell stabilizer' in mice. *Lab Invest* 2012; 92(10):1472-1482.
211. Thangam EB, Jemima EA, Singh H et al. The Role of Histamine and Histamine Receptors in Mast Cell-Mediated Allergy and Inflammation: The Hunt for New Therapeutic Targets. *Front Immunol* 2018; 9:1873.
212. Duguay BA, Lu L, Arizmendi N, Unsworth LD, Kulka M. The Possible Uses and Challenges of Nanomaterials in Mast Cell Research. *J Immunol* 2020; 204(8):2021-2032.
213. Duan S, Arlian BM, Nycholat CM et al. Nanoparticles Displaying Allergen and Siglec-8 Ligands Suppress IgE-FcεpsilonRI-Mediated Anaphylaxis and Desensitize Mast Cells to Subsequent Antigen Challenge. *J Immunol* 2021; 206(10):2290-2300.
214. Podder I, Jaiswal S, Das A. Dietary strategies for chronic spontaneous urticaria: an evidence-based review. *Int J Dermatol* 2021.
215. Li Y, Cao Z, Guo J, Li Q, Su J. Effects of Serum Vitamin D Levels and Vitamin D Supplementation on Urticaria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18(9).
216. Theoharides TC. Vitamin D and Atopy. *Clin Ther* 2017; 39(5):880-883.
217. Zhao JW, Ping JD, Wang YF et al. Vitamin D suppress the production of vascular endothelial growth factor in mast cell by inhibiting PI3K/Akt/p38 MAPK/HIF-1α pathway in chronic spontaneous urticaria. *Clin Immunol* 2020; 215:108444.
218. Shi Y, Zhou S, Zheng Q et al. Systematic reviews of pharmacological and nonpharmacological treatments for patients with chronic urticaria: An umbrella systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(20):e15711.
219. Yanai K, Yoshikawa T, Church MK. Efficacy and Safety of Non-brain Penetrating H1-Antihistamines for the Treatment of Allergic Diseases. *Curr Top Behav Neurosci* 2021.
220. Iriarte SP, Armisen M, Usero-Barcena T et al. Efficacy and Safety of Up-dosing Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review of the Literature. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2021; 31(4):282-291.
221. Sarti L, Barni S, Giovannini M, Liccioli G, Novembre E, Mori F. Efficacy and tolerability of the up-dosing of second-generation non-sedating H1 antihistamines in children with chronic spontaneous urticaria. *Pediatr Allergy Immunol* 2021; 32(1):153-160.
222. Gonzalez-Nunez V, Bachert C, Mullol J. Rupatadine: global safety evaluation in allergic rhinitis and urticaria. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15(10):1439-1448.
223. Merlos M, Giral M, Balsa D et al. Rupatadine, a new potent, orally active dual antagonist of histamine and platelet-activating factor (PAF). *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280(1):114-121.
224. Church MK. Efficacy and tolerability of rupatadine at four times the recommended dose against histamine- and platelet-activating factor-induced flare responses and ex vivo platelet aggregation in healthy males. *Br J Dermatol* 2010; 163(6):1330-1332.
225. Sanchez-Borges M, Ansotegui I, Jimenez JM, Rojo MI, Serrano C, Yanez A. Comparative efficacy of non-sedating antihistamine up-dosing in patients with chronic urticaria. *World Allergy Organ J* 2014; 7(1):33.
226. Phinyo P, Koompawichit P, Nochaiwong S, Tovanabutra N, Chiewchanvit S, Chuamanochan M. Comparative Efficacy and Acceptability of Licensed Dose Second-Generation Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria: A Network Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9(2):956-970.
227. Vasiadi M, Kalogeromitros D, Kempuraj D et al. Rupatadine inhibits proinflammatory mediator secretion from human mast cells triggered by different stimuli. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 151(1):38-45.
228. Munoz-Cano R, insua-Enrich E, Torres-Atencio I et al. Effects of Rupatadine on Platelet-Activating Factor-Induced Human Mast Cell Degranulation Compared With Desloratadine and Levocetirizine (The MASPAF Study). *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017; 27(3):161-168.
229. Agache I, Rocha C, Pereira A et al. Efficacy and safety of treatment with omalizumab for chronic spontaneous urticaria: A systematic review for the EAACI Biologicals Guidelines. *Allergy* 2021; 76(1):59-70.
230. Amin K. The role of mast cells in allergic inflammation. *Respir Med* 2012; 106(1):9-14.
231. Bachelet I, Levi-Schaffer F, Mekori YA. Mast cells: not only in allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26(3):407-425.
232. Theoharides TC, Cochrane DE. Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. *J Neuroimmunol* 2004; 146(1-2):1-12.
233. Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation. *Nature* 2008; 454(7203):445-454.