

LA PENTOXIFYLLINE UNE MOLÉCULE POLYVALENTE EN MÉSOTHÉRAPIE : HÉMO-RHÉOLOGIQUE, VASOACTIVE, ANTI-INFLAMMATOIRE, IMMUNO-MODULANTE, ANTI-FIBROTIQUE, LIPOLYTIQUE

Dr Françoise GEORGE.

De toutes les molécules actuellement utilisées en mésothérapie, la *pentoxifylline* est probablement celle qui bénéficie, du plus grand nombre de travaux de recherche. Dans un premier temps, les recherches concernant cette molécule, se sont concentrées sur son action vasculaire et rhéologique. Mais depuis quelques années, c'est l'action sur les cytokines pro-inflammatoires et sur les phosphodiesterases qui suscite un grand intérêt.

La *pentoxifylline* est un dérivé de méthylxanthine connue pour le traitement des maladies vasculaires grâce à sa capacité à augmenter l'oxygénation des tissus. C'est un inhibiteur de phosphodiesterase non-spécifique, qui conduit à l'augmentation du niveau cellulaire d'AMPc, impliqué dans la signalisation cellulaire (75). Elle est également impliquée dans la régulation de l'expression du tumor necrosis factor alpha (TNF α) et d'autres cytokines pro-inflammatoires (23, 65, 71, 79). Elle est un anti-oxydant phytochimique qui pourrait agir par piégeage des radicaux libres (33,36).

Les actions de la *pentoxifylline* reconnues par voie générale sont celles de : vasodilatateur périphérique (action principale), stimulant du SNC (action secondaire certaine), bronchodilatateur (action secondaire certaine), diurétique xanthique (*à confirmer*). Mais, ce qui intéresse le mésothérapeute est l'action locale de la molécule. Nous présenterons ici des travaux ayant un intérêt pour l'action locale et pouvant guider notre pratique de mésothérapeute.

I – La pentoxifylline : une action vasculaire reconnue.

Une action sur l'artérite des membres inférieurs oblitérante (stade 2) et en particulier la claudication intermittente a été mise en évidence par des essais cliniques en double aveugle contre placebo (17). Une méta-analyse de vingt-deux essais cliniques randomisés, confirme l'efficacité sur la claudication intermittente (10).

L'action de la *pentoxifylline* au niveau vasculaire a plu-

sieurs composantes :

1) Action rhéologique.

La *pentoxifylline* a un effet antisludge, en diminuant la viscosité sanguine, grâce à l'augmentation de la déformabilité des érythrocytes (66,1). Elle réduit également l'adhésivité des érythrocytes aux cellules endothéliales (29).

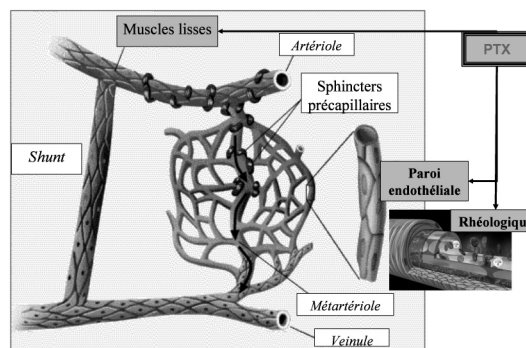
2) Action vasomotrice.

La *pentoxifylline* améliore la microcirculation, sans changer l'irrigation des zones saines (effet anti-TNF α). Elle provoque une relaxation des fibres musculaires lisses des vaisseaux (28).

3) Action sur la perméabilité de la paroi endothéliale.

La *pentoxifylline* lutte contre le stress oxydatif au niveau des phospholipides membranaires et contre les dommages subits par les membranes endothéliales (33,36).

Action vasculaire de la PTX (F George)



II – La pentoxifylline : inhibiteur non spécifique des phosphodiesterases.

Les différentes actions de la *pentoxifylline*, hors du champ vasculaire, sont la conséquence directe de l'inhibition des phosphodiesterases (PDE). Précisons que ce mode d'action intervient également dans l'activité vasculaire de la molécule.

On décrit 11 sortes de PDE. Le caractère « non spé-

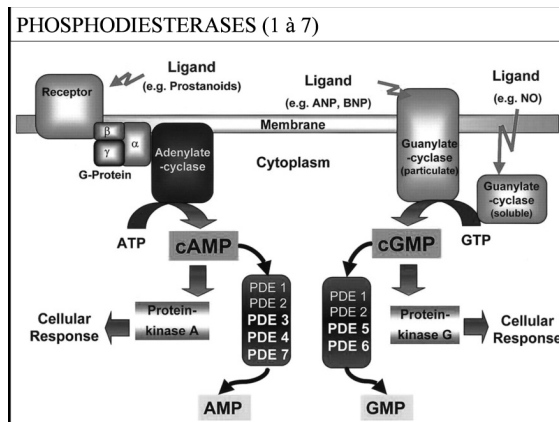
cifique » de l'inhibition des PDE par la pentoxifylline, rend la molécule efficace sur différents types de cellules (fibroblaste, adipocyte, cellule musculaire, etc ...).

Les recherches récentes ont permis de sélectionner des inhibiteurs spécifiques d'un type donné de phosphodiesterase. Ces inhibiteurs spécifiques ont un effet optimal dans chacune des pathologies que nous aborderons, plus loin. Par exemple :

Les phosphodiesterases de type 3 sont présentes essentiellement au niveau du myocarde. En dehors de leurs effets cardiaques, les inhibiteurs des PDE3 sont vasodilatateurs, bronchodilatateurs et lipolytiques.

Les phosphodiesterases de type 4 sont présentes dans diverses cellules impliquées dans l'inflammation et l'immunité. Elles inactivent préférentiellement l'AMP cyclique. Les inhibiteurs des PDE4 sont utilisés dans le traitement de l'asthme et des bronchopathies obstructives chroniques, ainsi que des maladies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde.

Les phosphodiesterases de type 5 sont présentes essentiellement au niveau des corps caverneux du pénis. Les inhibiteurs de la PDE5 inhibent de façon spécifique la dégradation du GMPc, et sont utilisés dans le traitement des troubles érectiles.



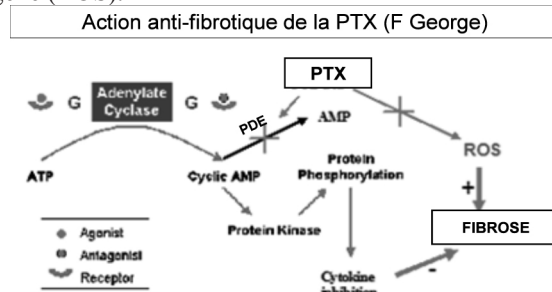
Les inhibiteurs des PDE sont une classe médicamenteuse aux **propriétés anti-inflammatoires**. On a démontré que les inhibiteurs des PDE de type 3 et 4 supprimaient la sécrétion du TNF α et de diverses cytokines pro-inflammatoires (78,67).

Des études ont été conduites sur l'inhibition de la réponse inflammatoire par la pentoxifylline, dans diverses situations pathologiques : choc septique (13), rhumatismes inflammatoires, maladie de Behcet (77), sclérose en plaque (76); montrant un intérêt à utiliser la pentoxifylline pour contrôler la production de cytokines.

D'autres auteurs ont souligné l'efficacité de la pentoxifylline dans le syndrome d'« hyperalgésie morphino-induite ». Dans les suites immédiates d'interventions chirurgicales de patients sous morphiniques au long court, on décrit classiquement des douleurs nociceptives, liées à une ascension au niveau cutané des cytokines IL-1 β , IL-6, G-CSF, KC et TNF α . L'administration pré-opératoire de pentoxifylline chez ces patients,

neutralise l'ascension des cytokines et empêche l'apparition des douleurs post-opératoires (54). Si la pentoxifylline neutralise l'hyperalgésie morphino-induite, il semble que, par ailleurs, elle potentialise l'action de la morphine dans le traitement des douleurs neuropathiques (59). Notons l'intérêt de l'association Morphine-Pentoxifylline en mésothérapie (52).

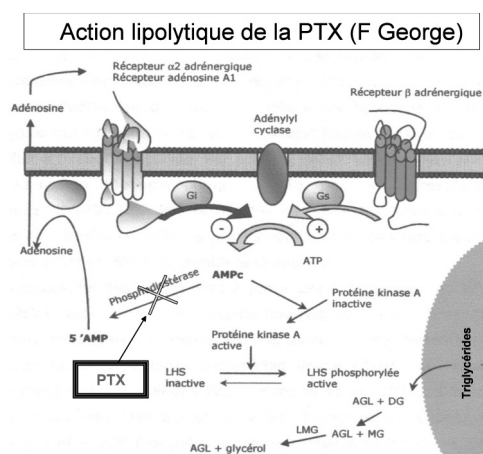
Outre l'action antalgique et anti-inflammatoire, la pentoxifylline a des **propriétés antifibrotiques**. Elle inhibe la prolifération des fibroblastes et régule la synthèse du collagène (4,5,26,27). Elle agit également comme antioxydant en piégeant les espèces réactives de l'oxygène (ROS).



La pentoxifylline agit également sur l'**immunité cellulaire et humorale**, grâce à son action sur les cytokines (42). Une étude réalisée in vitro, objective la diminution de la réplication du virus HIV1 grâce à la pentoxifylline (31), ainsi que diverses études sur la diminution du TNF α induite par la pentoxifylline dans les cancers (22). Le TNF α est, en effet, augmenté dans divers cancers et chez les patients cachectiques atteints du VIH. Selon certains auteurs, la pentoxifylline pourrait avoir un intérêt dans l'évolution vers la cachectie, qui est une conséquence directe de la faillite immunitaire (6, 60). Rappelons que le TNF α est également appelé cachectine.

Une étude sur la myasthénie auto-immune a révélé que la pentoxifylline inhibait la progression de la maladie. Cette inhibition est associée à une action sur l'immunité cellulaire et humorale, ainsi qu'à une down-regulation des PDE de type 4, TNF α , IL-18, IL-12, et IL-10 dans les ganglions lymphatiques et des PDE de type 1, 4 et 7, et du TNF α au niveau musculaire (3).

L'**action lipolytique** de la pentoxifylline est liée à l'inhibition des PDE de type 3, responsable d'une déviation du cycle adipocytaire vers la voie de la lipolyse. Cette action est identique, en terme de mode d'action, à celle de la caféine et de la théophylline, qui sont également des inhibiteurs non spécifiques des PDE. Il nous reste à évaluer si l'intensité de l'action lipolytique de la pentoxifylline est comparable à celle des molécules de référence en mésothérapie.



Les PDE de type 3 dégradent l'AMPc en 5'AMP, mais c'est la seule famille de PDE qui est bloquée par l'action du GMPc (63). Les PDE3 sont dites GMPc-inactivées. La famille des PDE3 possède deux gènes d'enzymes, soit la PDE 3A et la PDE 3B. On retrouve la PDE3B dans les adipocytes, favorisant leur différenciation (69) et dans les cellules β du pancréas (44). La PDE3 est donc impliquée dans les mécanismes de lipolyse et de glycolyse. Les PDE3 A et B se trouvent aussi impliquées dans la relaxation des muscles vasculaires lisses (63,72).

Ainsi, l'inhibition des phosphodiésterases confère à la *pentoxifylline*, outre ces propriétés vasculaires, une action anti-inflammatoire, anti-fibrotique, immunomodulante et lipolytique.

III – Perspectives d'utilisation de la pentoxifylline en mésothérapie.

Il est impossible de faire une revue exhaustive des possibilités thérapeutiques de la *pentoxifylline* en mésothérapie, tant l'éventail de ces possibilités est large. Nous ne citerons que quelques exemples, dans des domaines variés, pour illustrer l'ubiquité thérapeutique de la molécule.

1) – Pentoxifylline et Fibrose.

L'utilisation de la *pentoxifylline* dans le traitement de la fibrose est d'un intérêt majeur, car peu de thérapeutiques se sont révélées efficaces dans cette indication. La plupart des publications validant l'utilisation de la *pentoxifylline* dans le traitement de la fibrose par voie générale, utilisent l'association : *pentoxifylline* + vitamine E. Cependant, des expérimentations in vitro, montrent que la *pentoxifylline*, utilisée seule, serait efficace pour traiter la fibrose (4). Il nous a semblé à la lecture des diverses publications, que le problème résidait dans la dose de *pentoxifylline* utilisée. En effet, il semble que les doses efficaces pour traiter la fibrose soient supra-physiologiques et que, dans les études utilisant la voie générale, l'adjonction de vitamine E aie permis de potentialiser l'action de la *pentoxifylline*, alors utilisée à dose physiologique. L'administration de la *pentoxifylline* en mésothérapie permet de contourner ce problème.

a) – Pentoxifylline et cicatrices pathologiques.

Les cicatrices pathologiques sont caractérisées par un phénomène de fibrose. Ce phénomène peut-être visible de l'extérieur et être responsable d'un aspect inesthétique ; mais la fibrose peut-être intra-cicatricielle et ne se révéler pathologique que par son action sur les extérocepteurs cutanés. Des cicatrices d'aspect esthétique peuvent ainsi avoir des conséquences douloureuses (localement ou à distance) et/ou des conséquences posturales, liées à l'action de la fibrose sur les extérocepteurs. Le traitement par mésothérapie permet de dissocier la fibrose cicatricielle (38). Dans cette indication, la *pentoxifylline* (5) peut-être associée à une autre molécule anti-fibrotique : la lidocaïne 1%.

b) – Pentoxifylline et fibrose épidermale.

Il s'agit là encore d'un problème pour lequel peu de solutions existent à ce jour. Nous disposons d'une seule publication, qui ne présente qu'un seul cas, traité pendant 3 ans ½ avec l'association *pentoxifylline* + vitamine E, rapportant une régression de 50% de la zone de fibrose (40). Nous attendons la publication des résultats en mésothérapie avec le même protocole, en espérant qu'ils révéleront une efficacité plus rapide.

c) – Pentoxifylline et fibrose radioinduite.

La fibrose radioinduite, est considérée comme un processus cicatriciel pathologique. Elle a fait l'objet de nombreuses publications ces dernières années (11,20,34,50,53) et c'est encore le protocole associant *pentoxifylline* + vitamine E qui s'est avéré le plus efficace, par voie générale (21).

La *pentoxifylline* affecte la réponse cellulaire après exposition aux rayonnements ionisants, dans des études effectuées in vitro. In vivo, l'administration de *pentoxifylline* réduit les lésions tardives radio-induites cutanées chez la souris (25) et au niveau du poumon chez le rat (49). Chez des patients souffrant de nécrose ou de fibrose tardive radio-induite, la *pentoxifylline* utilisée seule a permis la guérison ou l'amélioration de l'état des tissus mous (24, 61, 14).

Une étude en mésothérapie sur ce sujet est en cours.

d) – Pentoxifylline et maladie de Lapeyronie

L'origine précise de la maladie est inconnue mais on avance une hypothèse immunologique. On a également émis l'hypothèse d'une fibrose par des phénomènes d'oxydation («stress oxydatif»). La maladie de Dupuytren et la maladie de Ledderhose sont volontiers associées à la maladie de Lapeyronie.

La *pentoxifylline* fait partie des traitements non chirurgicaux ayant démontré une certaine efficacité dans le traitement per-os de la maladie (70,7). La *pentoxifylline* entraîne 80-95% de réduction des dimensions des plaques de fibrose et du ratio collagène/fibroblaste. Elle stimule l'apoptose des fibroblastes et des myofibroblastes.

L'administration au long court d'inhibiteurs de PDE,

peut renverser le processus de fibrose dans la maladie de Lapeyronie (74).

e) – Pentoxifylline et autres pathologies fibrosantes.

Même s'il n'existe actuellement pas de publication concernant ces pathologies, nous avons pu constater l'efficacité de la *pentoxifylline* dans la Maladie de Dupuytren, la maladie de Ledderhose, le Syndrome du Canal Carpien récidivant par fibrose, etc

2) – Pentoxifylline et Rhumatismes inflammatoires.

Des études ont été conduites sur l'inhibition de la réponse inflammatoire grâce à la *pentoxifylline*, dans les pathologies rhumatismales inflammatoires. Certains auteurs ont même rebaptisé la *pentoxifylline* « l'anti-TNF du pauvre », en évoquant son action per os sur diverses maladies inflammatoires : connectivites (PR et LED) ; maladie de Behcet et autres vascularites ; Granulomatoses (sarcoïdose, MICI).

La *pentoxifylline* a prouvé dans plusieurs études qu'elle apportait une amélioration dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (48,58), par ses propriétés anti-inflammatoires et immuno-modulantes (2,45). Elle entraîne une baisse du TNF α chez les patients atteints d'arthrite rhumatoïde.

L'effet anti-TNF α de la *pentoxifylline* est également utile dans le traitement en mésothérapie de la spondylarthrite ankylosante.

Nous avons obtenu des résultats antalgiques et fonctionnels excellents, avec un mélange : **Lidocaïne 1% + Kétoprofène + Pentoxifylline.**

Dans les formes rebelles : **Lidocaïne 1% + Morphine + Pentoxifylline.**

3 – Pentoxifylline et Arthrose.

La *pentoxifylline* a une action anti-inflammatoire et antalgique lors des poussées congestives (73), mais également une action sur la résorption cartilagineuse.

La poussée congestive est une phase où s'accélère la destruction du cartilage, elle est donc un enjeu diagnostique et thérapeutique majeur. Malheureusement peu de médecins intensifient le traitement anti-inflammatoire des patients arthrosiques lors de ces poussées, ce qui conduit à une majoration de la pathologie. Par action sur le TNF α , on agit sur le déséquilibre des cytokines impliquées dans le remodelage trabéculaire de l'os sous-chondral. Ces modifications de l'os sous-chondral sont présentes dès les stades précoces de l'évolution arthrosique.

La *pentoxifylline* en mésothérapie présente donc un intérêt majeur dans les poussées congestives d'arthrose, ainsi que dans l'arthrose érosive des doigts où les anti-TNF α ont révélé leur efficacité (43).

4 – Pentoxifylline et Immunomodulation.

On a évalué l'intérêt de la *pentoxifylline* chez les enfants prématurés, nés avec une infection bactérienne gé-

néralisée. Dans une étude randomisée en double aveugle contre placebo ; on a effectué les dosages de TNF α , IL-1, et IL-6 de 100 nouveaux nés prématurés infectés. Dans le groupe *pentoxifylline* il y a eu une diminution significative des taux de TNF α et d'IL-6 (aucun effet sur l'IL-1), une réduction de la mortalité de 85% et une moindre évolution infectieuse (51). Il apparaît donc que la neutralisation du terrain inflammatoire via la *pentoxifylline* limite l'évolution infectieuse. D'autres auteurs ont démontré que l'inhibition spécifique de l'activation induite de l'apoptose des cellules T, transitoirement au début de l'immunisation, augmentait la persistance des réponses vaccinales TCD4 et TCD8. Grâce à cette propriété, les modulateurs pharmacologiques de la voie AMPc, comme la *pentoxifylline*, peuvent être utilisés comme adjuvants immunologiques (64,68).

Les protocoles de mésovaccination, pourraient donc bénéficier de l'adjonction de *pentoxifylline*. Nous avons également obtenu de bons résultats en introduisant la *pentoxifylline* dans le mésacné, grâce au contrôle de l'inflammation cutanée (8).

5 – Pentoxifylline et Pathologies bronchopulmonaires : asthme, bronchite chronique.

Dans la pathologie bronchopulmonaire chronique, la *pentoxifylline* est utile pour son action immuno-modulante et anti-inflammatoire, mais également pour son action bronchodilatatrice.

La *pentoxifylline* et la théophylline, ont une action bronchodilatatrice par inhibition des PDE4 (15). La prolifération des cellules musculaires lisses des voies aériennes peut entraîner une hyperréactivité bronchique. La *pentoxifylline* inhibe la prolifération des cellules musculaires lisses des voies aériennes supérieures (12).

On a comparé les puissances immunomodulantes de la théophylline et de la *pentoxifylline*. Chez des patients asthmatiques ayant reçu un traitement de 14 jours, la *pentoxifylline* a prouvé qu'elle inhibait la sécrétion du TNF α plus efficacement (44.3%) que la théophylline (7.5%) (30).

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique classiquement caractérisée par un excès de cytokines Th2 (IL-13, IL-4) et un déficit de cytokines Th1 (IFN-gamma, IL-12). La *pentoxifylline*, inhibe la production de Th1 ; or les Th1 ont une responsabilité dans l'hyperréactivité bronchique. Le traitement par *pentoxifylline*, pendant la période de sensibilisation allergique chez les asthmatiques, diminue donc l'hyperréactivité bronchique, mais sans modifier l'inflammation allergique (32). L'utilisation de la *pentoxifylline* en mésothérapie aura un intérêt dans le traitement adjuvant de l'asthme et dans la prévention des surinfections de bronchite chronique.

6 – Pentoxifylline et Psoriasis.

Une étude in vitro et in vivo, a montré que la *pentoxifylline* inhibait la prolifération des kératinocytes humains normaux en culture et la formation de la couche cornée,

La revue de Mésothérapie

de façon significative et dose-dépendante (35), grâce à son effet anti-TNF α (41). Une autre étude in vivo a comparé l'évolution clinique et histopathologique du psoriasis, avec un traitement par *pentoxifylline* versus placebo, administré pendant 8 semaines, à 61 patients ayant un psoriasis en poussée. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes (57). Nous pensons que cela provient de la dose trop faible de *pentoxifylline* administrée per os (400mg/j); car les résultats sont dose-dépendants. Nous pouvons ainsi imaginer à nouveau l'intérêt, dans cette pathologie, de la mésothérapie qui permet l'apport de doses supérieures in situ.

7 – Pentoxifylline et Endométriose.

L'immunomodulation avec la *pentoxifylline* est considérée comme une nouvelle stratégie potentiellement utile dans le traitement de l'endométriose (62). On a évalué l'efficacité de la *pentoxifylline* dans la prévention de récurrence d'endométriose, après chirurgie conservatrice, dans une étude randomisée, durant 3 mois en post-opératoire. La douleur sur l'échelle EVA a diminué, de façon significative chez les patientes recevant la *pentoxifylline*, à 2 et 3 mois en post-opératoire. La nécessité d'un geste chirurgical complémentaire a été retardée (46). Une étude randomisée en simple aveugle contre placebo avec 98 patientes a retrouvé un taux de grossesse à 6 mois de 28 et 14% dans les groupes *pentoxifylline* et placebo, respectivement (16).

La voie mésothérapique se révèle intéressante dans un premier temps sur la douleur, mais également en complément d'une chirurgie.

D'autres développements prometteurs sont en cours sur ce sujet.

8 – Pentoxifylline et Ulcère variqueux.

L'action de la *pentoxifylline* sur l'ulcère variqueux a fait l'objet de travaux contradictoires. Pour certains auteurs, la *pentoxifylline* accélère la cicatrisation (37); alors que pour d'autres, il n'y a pas de différence statistiquement significative avec le placebo dans un essai randomisé en double aveugle (19).

En fait, il semble aujourd'hui établi que la *pentoxifylline* n'intervient pas directement sur le versant vasculaire de la pathologie, mais comme adjuvant du traitement, par un effet anti-inflammatoire. La suppression de l'inflammation chronique au niveau de la région ulcérée accélère la cicatrisation (9). D'une façon plus générale, tous les processus inflammatoires cutanés peuvent bénéficier de l'apport de la *pentoxifylline* en mésothérapie (8).

9 – Pentoxifylline et Hydrolipodystrophie.

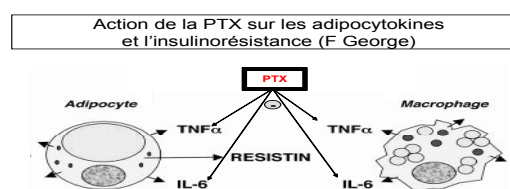
L'hydrolipodystrophie constitue un modèle d'utilisation de la *pentoxifylline* dans la diversité de ces fonctions (39). En effet, la *pentoxifylline* agit sur les trois composantes de l'hydrolipodystrophie (adipose, rétention hydrique et fibrose), en utilisant à la fois son action vasculaire, anti-inflammatoire, lipolytique et fibrolytique.

a) – Action sur l'adipose :

L'adipocyte longtemps considéré comme une simple cellule de stockage, est aujourd'hui reconnu comme étant également une cellule endocrine, sécrétant des adipocytokines. Ceci est vrai au niveau de la graisse viscérale et de ses conséquences métaboliques; mais également au niveau de la graisse cellulitique. La *pentoxifylline* a une action sur ces deux fonctions adipocytaires :

- Sur la cellule de stockage, elle favorise la voie de la lipolyse, en neutralisant l'hydrolyse de l'AM-Pc par la phosphodiesterase (cf action lipolytique).

- Sur la cellule endocrine, elle diminue voire inhibe la sécrétion des adipocytokines (TNF α et IL-6) et diminue l'inflammation et l'insulinorésistance. Ceci prévient l'évolution vers une cellulite fibreuse inflammatoire.

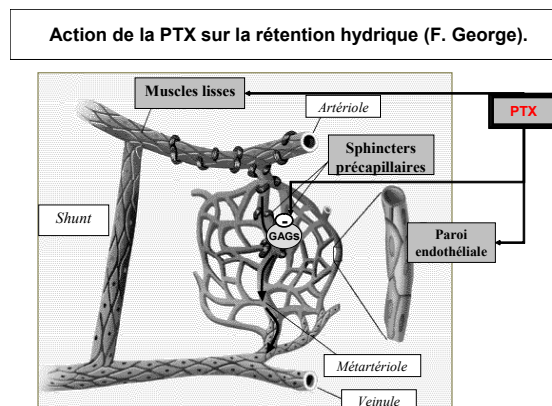


b) – Sur la rétention hydrique, la *pentoxifylline* agit sur les différentes causes possibles :

- Elle dissout les GAGs polymérisés qui s'accumulent au niveau des sphincters précapillaires. Ces molécules hydrophiles ont tendance à se gonfler d'eau et à diminuer le retour veineux (55).

- La rétention hydrique peut également résulter d'une hyperperméabilité endothéliale; dans le cadre d'une hyperoestrogénie relative. La *pentoxifylline* rétablit la fonction microcirculatoire.

- La *pentoxifylline* a également une action vasomotrice, lorsque les vaisseaux inter-adipocytaires sont comprimés par des adipocytes hypertrophiés (18).



c) – Action sur la fibrose :

La *pentoxifylline* contrôle la production excessive de collagène et améliore le contrôle glycémique (56). Elle limite la stagnation des molécules de glucose dans les

espaces interadipocytaires et donc la glycation du collagène. De ce fait, elle prévient l'évolution péjorative vers une cellulite fibreuse. Dans le cas d'une cellulite évoluée ayant déjà atteint le stade fibreux, la *pentoxifylline* agira par ses propriétés fibrolytiques.

Conclusion.

La *pentoxifylline* est donc une molécule utile dans tous les domaines de la mésothérapie, de la douleur, à l'immunologie et à la dermatologie. Elle offre matière à échanger entre tous les artisans de la mésothérapie, quelque soit leur champ d'action.

Il conviendra de lui associer les bons partenaires pour confectionner des mélanges adaptés à chaque projet thérapeutique.

Références Bibliographiques

- Ambrus JL, Anain JM, Anain SM, Anain PM, Anain JM Jr, Stadler S, Mitchell P, Brobst JA, Cobert BL, Savitsky JP. : Dose-response effects of pentoxifylline on erythrocyte filterability: clinical and animal model studies. *Clin Pharmacol Ther.* 1990 Jul;48(1):50-6.
- Anaya JM, Espinoza LR : Phosphodiesterase inhibitor pentoxifylline: an antiinflammatory/immunomodulatory drug potentially useful in some rheumatic diseases. *J Rheumatol.*;22(4):595-9. 1995.
- Aricha R, Feferman T, Souroujon MC, and Fuchs S : Overexpression of phosphodiesterases in experimental autoimmune myasthenia gravis: suppression of disease by a phosphodiesterase inhibitor. *FASEB Journal*;20(2):374-6. 2006.
- Berman B, Duncan M: Pentoxifylline inhibits normal human dermal fibroblast in vitro proliferation, collagen, glycosaminoglycan, and fibronectin production, and increases collagenase activity. *J Invest Dermatol* 92:605-610, 1989
- Berman B, Duncan M: Pentoxifylline inhibits the proliferation of human fibroblasts derived from keloid, scleroderma and morphea skin and their production of collagen, glycosaminoglycans and fibronectin. *Br J Dermatol* 123:339-346, 1990.
- Beutler B, Cerami A : Cachectin: More than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* 316:379,1987.
- Brant WO, Dean RC, Lue TF. : Treatment of Peyronie's disease with oral pentoxifylline. *Nat Clin Pract Urol.* 3(2):111-5; quiz 116. 2006.
- Bruynzeel, Stoof, Willemze : Pentoxifylline and skin inflammation. *Clinical and Experimental Dermatology* 1998. Vol 23 (4).168-172. 16.
- Carr SC. : Diagnosis and management of venous ulcers. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*;20(1):82-5. 2008.
- Charansonney OL, Spriet A. Pentoxifylline and intermittent claudication: critical analysis of clinical trials. *Therapie* 50(1):73-8. 1995.
- Chiao TB and Lee AJ : Role of pentoxifylline and vitamin E in attenuation of radiation-induced fibrosis. *Ann Pharmacother* 39(3): 516-22. 2005.
- Chiou YL, Shieh JJ, Lin CY : Blocking of Akt/NF-kappaB signaling by pentoxifylline inhibits platelet-derived growth factor-stimulated proliferation in Brown Norway rat airway smooth muscle cells. *Pediatr Res.*;60(6):657-62. 2006.
- Coimbra R, Melbostad H, Hoyt DB : Effects of phosphodiesterase inhibition on the inflammatory response after shock: role of pentoxifylline. *J Trauma* ; 56(2) :442-9. 2004.
- Cornelison T, Okunieff P, Naydich B, et al: Trial of Pentoxifylline in patients with functional disability caused by radiation-induced advanced regional fibrosis: Preliminary report. *Proc Am Assoc Cancer Res* 37:615, 1996
- Cortijo J, Bou J, Beleta J, Cardelús I, Llenas J, Morcillo E, Gristwood RW. Investigation into the role of phosphodiesterase IV in bronchorelaxation, including studies with human bronchus. *Br J Pharmacol.*: 108(2):562-8. Feb 1993
- Creus M, Fábregues F, Carmona F, Del Pino M, Manau D, Balasch J : Combined laparoscopic surgery and pentoxifylline therapy for treatment of endometriosis-associated infertility: a preliminary trial. *Hum Reprod.* 2008 May
- Crowder JE, Cohn JB, Savitsky JP, Morgan DL, Slywka J, Cobert BL, Hryniewicki SW, Piccirillo RT, Wilcox CS : Efficacy and safety of pentoxifylline in geriatric patients with intermittent claudication. *Angiology* 40(9):795-802. 1989.
- Curri B, Merlen JF : microvascular disorders of adipose tissue. *J. Mal. Vasc.* 11, 303-309. 1986.
- Dale JJ, Ruckley CV, Harper DR, Gibson B, Nelson EA, Prescott RJ : Randomised, double blind placebo controlled trial of pentoxifylline in the treatment of venous leg ulcers : *BMJ*;319:875-878. 1999.
- Delanian S, Balla-Mekias S et al. : Striking regression of chronic radiotherapy damage in a clinical trial of combined pentoxifylline and tocopherol. *J Clin Oncol* 17(10): 3283-90. 1999.
- Delanian S, Porcher et al. : Randomized, placebo-controlled trial of combined pentoxifylline and tocopherol for regression of superficial radiation-induced fibrosis. *J Clin Oncol* 21(13): 2545-50. 2003.
- Dezube BJ, Fridovich-Keil JL, Bouvard I, Lange RF, Pardee AB: Pentoxifylline and wellbeing in patients with cancer. *Lancet*335:662, 1990.
- D'hellencourt CL, Diaw L, Cornillet P et al : Differential regulation of TNF-a, IL-1b, IL-6, IL-8, TNF-b and IL-10 by pentoxifylline. *Int J Immunopharmacol* 18: 739-748. 1996.
- Dion MW, Hussey DH et al.: Preliminary results of a pilot study of pentoxifylline in the treatment of late radiation soft tissue necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19(2): 401-7. 1990.
- Dion MW, Hussey DH et al. : The effect of pentoxifylline on early and late radiation injury following fractionated irradiation in C3H mice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17(1): 101-7. 1989.
- Duncan M, Berger R, Berman B: Pentoxifylline and interferon regulated mechanisms in inhibition of dermal fibroblast collagen synthesis. *J Invest Dermatol* 100:549, 1993
- Duncan M, Hasan A, Berman B: Pentoxifylline and interferons decrease type I and III procollagen mRNA levels in dermal fibroblasts: Evidence for mediation by nuclear factor 1 down-regulation. *J Invest Dermatol* 104:282-286, 1995
- Ehrly AM : The effect of pentoxifylline on the deformability of erythrocytes and on the muscular oxygen pressure in patients with chronic arterial disease. *J Med* 10(5):331-8. 1979.
- Eleftheriadis E, Kotzampassi K, Koufogiannis D. Modulation of intravariceal pressure with pentoxifylline: a possible new approach in the treatment of portal hypertension. *Am J Gastroenterol.* 93(12):2431-5. 1998

30. Entzian P, Bitter-Suermann S, Burdon D, Ernst M, Schlaak M, Zabel P. : Differences in the anti-inflammatory effects of theophylline and pentoxifylline: important for the development of asthma therapy? *Allergy* : 53(8):749-54. 1998.
31. Fazely F, Dezube BJ, Allen-Ryan J, Pardee AB and RuprechtBlood RM: Pentoxifylline decreases the replication of the human immunodeficiency virus type 1 in human peripheral blood mononuclear cells and in cultured T cells. *Blood*, Vol77, No8: pp 1653-1656. (April 15), 1991.
32. Fleming CM, He H, Ciota A, Perkins D, Finn PW. : Administration of pentoxifylline during allergen sensitization dissociates pulmonary allergic inflammation from airway hyperresponsiveness. *J Immunol.* 1;167(3):1703-11. Aug 2001.
33. Freitas JP, Filipe P et al. : Potential antioxidative effects of pentoxifylline. *C R Seances Soc Biol Fil* 189(3): 401-5. 1995.
34. Futran N, Trotti A, Gwede C : Pentoxifylline in the treatment of radiation-related soft tissue injury: Preliminary observations. *Laryngoscope* 107:391-395, 1997.
35. Gilhar A, Grossman N, Kahanovitz S, Reuveni H, Cohen S, Eitan A. Antiproliferative effect of pentoxifylline on psoriatic and normal epidermis. In vitro and in vivo studies. *Acta Derm Venereol.* : 76(6):437-41. Nov 1996.
36. Horvath B, Marton Z and al. : In vitro antioxidant properties of pentoxifylline, piracetam, and vinpocetine. *Clin Neuropharmacol* 25(1): 37-42. 2002.
37. Gajraj H, Jopp-McKay A, Stacey MC : Oxypentoxifylline treatment of venous leg ulcers. *BMJ*;300:972-975.1990.
38. George F : Les cicatrices pathologiques : physiopathologie et propositions de traitement par mésothérapie. *Revue de la SFM N°127.* 2007.
39. George F : La cellulite, une maladie inflammatoire chronique de l'hypoderme superficiel à trois composantes : adipose, rétention hydrique et fibrose. *Physiopathologie et pharmacopée en mésothérapie. Cours du DIU de Mésothérapie. Université Bordeaux 2.* 2008.
40. Georges C, Lefaix JL, Delanian S : Case report: resolution of symptomatic epidural fibrosis following treatment with combined pentoxifylline-tocopherol. *Br J Radiol.* 77(922):885-7. 2004
41. Gilhar A, David M, Kalish RS, Weisinger G : In vivo effects of cytokines on psoriatic skin grafted on nude mice: involvement of the tumour necrosis factor (TNF) receptor. *Clin Exp Immunol.* 106(1):134-42 ; 1996.
42. Gorbunov AA, Zaporozhchenko BS : The change of the patients organism immune reactivity in complicated chronic pancreatitis while performance of complex treatment. *Klin Khir.;*(7):29-31. 2007.
43. Güler-Yüksel M, Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, van Groenendaal JH, Mallée C, de Bois MH, Breedveld FC, Dijkmans BA, Lems WF. Changes in hand and generalized bone mineral density in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 29 May 2008.
44. Harndahl L, Jing, XJ, Ivarsson R, Degerman E, Ahren B, Manganiello VC, Renstrom E, Holst LS : Important role of phosphodiesterase 3B for the stimulatory action of cAMP on pancreatic beta-cell exocytosis and release of insulin. *J Biol Chem* 277, 37446-55. 2002.
45. Huizinga TWJ, Dijkmans BAC : An open study of PTX and thalidomide as adjuvant therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* : 55 : 833-6.1996.
46. Kamencic H, Thiel JA. Pentoxifylline after conservative surgery for endometriosis: a randomized, controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol.*: 15(1):62-6. Jan-Feb 2008.
47. Kiely PD, Gillepsie KM, Oliveira DB: Pentoxifylline inhibits tumour necrosis factor alpha mRNA transcription and protects against arthritis in mercuric chloride treated Brown Norway rats. *Eur J Immunol.* 25:2899-906.1995.
48. Kiely PD, Johnson D, Bourke BE : An open study of pentoxifylline in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* Sep;37(9):1033-5.1998.
49. Koh WJ, Stelzer KJ and al. : Effect of pentoxifylline on radiation-induced lung and skin toxicity in rats. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31(1): 71-7. 1995.
50. Laurent C, Voisin P and al. : DNA damage in cultured skin microvascular endothelial cells exposed to gamma rays and treated by the combination pentoxifylline and alphatocopherol. *Int J Radiat Biol.* May;82(5):309-21. 2006.
51. Lauterbach R, Pawlik D, Kowalczyk D, Ksycinski W, Helwich E, Zembala M. : Effect of the immunomodulating agent, pentoxifylline, in the treatment of sepsis in prematurely delivered infants: a placebo-controlled, double-blind trial. *Crit Care Med.*;27(4):807-14. 1999.
52. Lecomte P : Morphine et mésothérapie. *Revue de la SFM N° 127.* 2007.
53. Lefaix JL, Delanian S and al. : Striking regression of subcutaneous fibrosis induced by high doses of gamma rays using a combination of pentoxifylline and alphatocopherol: an experimental study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43(4): 839-47. 94 I- Etudes préliminaires in vivo. 1999.
54. Liang D, Shi X, Qiao Y, Angst MS, Yeomans DC, Clark JD. : Chronic morphine administration enhances nociceptive sensitivity and local cytokine production after incision. *Mol. Pain.* 22 ; 4 :7.2008.
55. Lotti T et al: Proteoglycans in so-called cellulite. *Int J Dermatol.* 29(4), 272-274. 1990.
56. MacDonald MJ, Shahidi NT, Allen DB, Lustig RH, Mitchell TL, Cornwell ST : Pentoxifylline in the treatment of children with new-onset type I diabetes mellitus. *JAMA*;271(1):27-28.1994.
57. Magela Magalhães G, Coelho da Silva Carneiro S, Peisino do Amaral K, de Freire Cássia F, Machado-Pinto J, Cuzzi T. Psoriasis and pentoxifylline: a clinical, histopathologic, and immunohistochemical evaluation. *Skinmed.* 5(6):278-84. Nov-Dec 2006.
58. Maksymowych WP, Avina-Zubieta A, Luong MH, Russell AS : An open study of PTX in the treatment of severe refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.*; 22: 625-9. 1995
59. Mika J, Osikowicz M, Makuch W, Przewlocka B. Minocycline and pentoxifylline attenuate allodynia and hyperalgesia and potentiate the effects of morphine in rat and mouse models of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol.* 10 ;560 (2-3) : 142-9. 2007.
60. Myrianthefs PM, Batistaki C. : Cancer cachexia and immunomodulation. *J BUON.*;10(2):181-8. 2005.
61. Okunieff P, Augustine E, Hicks JE, Correlison TL, Altemus RM, Naydich BG, Ding I, Huser AK, Abraham EH, mith JJ, Coleman N and Gerber LH: Pentoxifylline in the treatment of radiation-induced fibrosis: *J Clin Oncol*, v. 22, p.2207-13. 2004.
62. Olive DL, Lindheim SR, Pritts EA : New medical treatments for endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* ; 18(2) :319-28.2004.
63. Reinhardt RR, Chin E, Zhou J, Taira M, Murata T, Manganiello VC, Bondy CA : Distinctive anatomical patterns of gene expression for cGMP-inhibited cyclic nucleotide phosphodiesterases [published erratum appears in *J Clin In-*

- vest 1997 Feb 1;99(3):551]. *J Clin Invest* 95, 1528-38. 1995
64. Rott, O., E. Cash, and B. Fleischer. Phosphodiesterase inhibitor pentoxifylline, a selective suppressor of T helper type 1- but not type 2-associated lymphokine production, prevents induction of experimental autoimmune encephalomyelitis in Lewis rats. *Eur. J. Immunol.* 23:1745. 1993.
65. Rube CE, Wilfert F et al. : Modulation of radiation-induced tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha) expression in the lung tissue by pentoxifylline. *Radiother Oncol* 64(2): 177-87. 2002.
66. Sowemimo-Coker SO, Turner P : The effect of pentoxifylline on filterability of normal red blood cells and their adhesiveness to cultured endothelial cells. *Eur J Clin Pharmacol.* 1985;29(1):55-9.
67. Strieter RM, Remick DG, Ward PA, Spengler RN, Lynch JP, Larrick J, Kunkel SL: regulation of tumor necrosis factor-alpha production by pentoxifylline. *Biochem Biophys Res Comm* 155:1230,1988.
68. Suresh R, Vig M, Bhatia S, Goodspeed EP, John B, Kandpal U, Srivastava S, George A, Sen R, Bal V, Durdik JM : Pentoxifylline functions as an adjuvant in vivo to enhance T cell immune responses by inhibiting activation-induced death. *J Immunol.* 15;169(8):4262-72. 2002
69. Taira M, Hockman SC, Calvo JC, Belfrage P, Manganiello VC : Molecular cloning of the rat adipocyte hormone-sensitive cyclic GMP-inhibited cyclic nucleotide phosphodiesterase. *J Biol Chem* 268, 18573-9. 1993
70. Taylor FL, Levine LA.: Non-surgical therapy of Peyronie's disease. *Asian J Androl.* 10(1):79- 87. 2008 Jan.
71. Tong Z, Dai H, Chen B, Abdoh Z, Guzman J, Costabel U : Inhibition of cytokine release from alveolar macrophages in pulmonary sarcoidosis by pentoxifylline. *Chest* 124 : 1526-1532. 2003.
72. Uckert S, Hedlund P, Waldkirch E, Sohn M, Jonas U, Andersson KE, Stief CG : Interactions between cGMP- and cAMP-pathways are involved in the regulation of penile smooth muscle tone. *World J Urol.* 2004
73. Vale M L, Benevides V M, Sachs D, Brito ACG : Antihyperalgesic effect of pentoxifylline on experimental inflammatory pain, *British Journal of Pharmacology* 143, 833-844.2004.
74. Valente EG, Vernet D, Ferrini MG, Qian A, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. : L-arginine and phosphodiesterase (PDE) inhibitors counteract fibrosis in the Peyronie's fibrotic plaque and related fibroblast cultures. *Nitric Oxide.* 9(4):229-44. 2003.
75. Ward A, Clissold SP : Pentoxifylline : a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic efficacy. *Drugs* 34: 40-97. 1987.
76. Weber F, Polak T, Günther A, Kubuschok B, Janovskaja J, Bitsch A, Poser S, Rieckmann P : Synergistic immunomodulatory effects of IF beta1b and the PDE inhibitors pentoxifylline in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*;44(1):27-34.1998.
77. Yasui K, Ohta K, Kobayashi M, Aizawa T, Komiyama A : Successful treatment of Behcet disease with pentoxifylline. *Ann Intern Med*;124(10):891-893. 1996.
78. Yoshikawa M, Suzumura A, Tamaru T, Takayanagi T, Sawada M : Effects of phosphodiesterase inhibitors on cytokine production by microglia. *Multiple Sclerosis, Vol. 5, No. 2,* 126-133. 1999.
79. Zabel P, Schade U, Schlaak M : Inhibition of endogenous TNF formation by pentoxifylline. *Immunobiology* 187:447-463. 1993.