

Mise au point  
**Tendon et tendinopathie***Tendon and tendinopathy*J.-F. Kaux<sup>a,\*</sup>, J.-M. Crielaard<sup>a,b</sup><sup>a</sup> Service de médecine physique et traumatologie du sport, CHU de Liège, avenue de l'Hôpital, B35, 4000 Liège, Belgique<sup>b</sup> Service pluridisciplinaire de médecine et traumatologie du sport (SPORTS<sup>2</sup>), CHU de Liège, avenue de l'Hôpital, B35, 4000 Liège, Belgique

Disponible sur Internet le 10 août 2014

**Résumé**

Le tendon, tissu conjonctif fibreux, mécaniquement responsable de la transmission de la force des muscles vers les os, constitue une entité dynamique qui, en fonction des contraintes, se restructure en permanence et, ce, grâce à diverses modifications métaboliques et mécaniques. Cette revue décrit l'histologie, la vascularisation et l'innervation du tendon sain. De plus, la biomécanique et les réponses physiologiques tendineuses, ainsi que la physiopathologie de la tendinopathie y sont abordées.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés** : Tendon ; Tendinopathie ; Physiologie ; Biomécanique**Abstract**

The tendon, connective fibrous tissue, mechanically responsible for the transmission of strength of muscles to bones, is a dynamic entity which, according to the constraints, restructures permanently and, thanks to various metabolic and mechanical changes. This review describes the histology, vascularization and innervation of the healthy tendon. In addition, the biomechanics and tendinous physiological responses, as well as the pathophysiology of tendinopathy are exposed.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Keywords**: Tendon; Tendinopathy; Physiology; Biomechanics**1. Introduction**

Le tendon, tissu conjonctif fibreux, mécaniquement responsable de la transmission de la force des muscles vers les os, constitue une entité dynamique qui, en fonction des contraintes, se restructure en permanence et ce, grâce à diverses modifications métaboliques et mécaniques [1,2]. Il exerce un rôle important dans la proprioception et, ce, grâce à la présence de divers récepteurs sensoriels (organes tendineux de Golgi), impliqués lors du réflexe myotatique inverse, permettant le relâchement musculaire lors d'une contraction trop intense [1,2].

**2. Histologie**

Le tendon normal, macroscopiquement blanc-brillant, se caractérise par sa texture fibro-élastique [1–3]. Il possède une structure hiérarchisée [4] : le collagène s'assemble en microfibrilles, s'unissant elles-mêmes en fibrilles qui, une fois réunies, donnent naissance aux fibres. Plusieurs fibres intriquées forment des faisceaux (primaires, secondaires et tertiaires) (Fig. 1) ; ces derniers, alignés dans l'axe longitudinal, améliorent la résistance du tendon à la traction [4].

Le tendon comporte principalement une matrice extracellulaire (MEC : divers collagènes, protéoglycanes, glycoprotéines) au sein de laquelle se situent les éléments cellulaires.

Le tendon humain se compose de 30 % de masse sèche et de 70 % d'eau, contenus majoritairement dans la MEC [5].

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [jfkaux@chu.ulg.ac.be](mailto:jfkaux@chu.ulg.ac.be) (J.-F. Kaux).

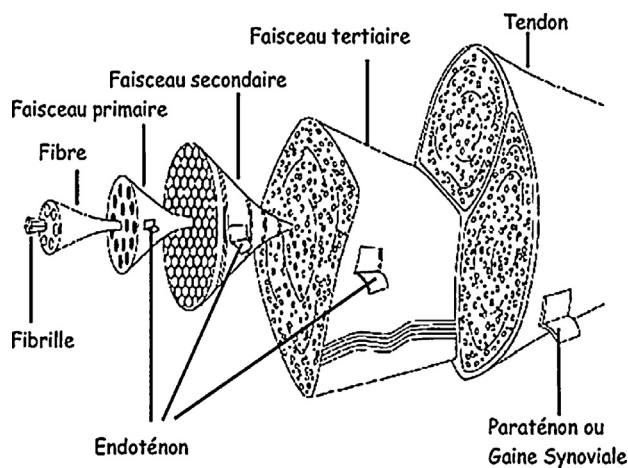


Fig. 1. Structure tendineuse, d'après Kannus [4].

L'élément principal de la MEC est le collagène de type I (60 % de la masse sèche et 95 % du collagène) ; le collagène de type III (5 %) intervient lors de la cicatrisation tendineuse [5]. Environ 2 % de la masse sèche se compose d'élastine, conférant au tendon son élasticité originale [6]. Le reste de la masse sèche comporte essentiellement d'autres types de collagène (il en existe 27) [7]. Les glycosaminoglycans (GAG) représentent environ 0,2 %, les composants anorganiques (calcium, magnésium, cadmium, cobalt. . .) 0,2 %, impliqués dans la croissance et le métabolisme du tendon [5]. Le collagène se structure en différents niveaux hiérarchiques, du tropocollagène jusqu'au tendon lui-même en passant par les fibres, les fascicules (respectivement les faisceaux primaires et secondaires) et enfin les faisceaux tertiaires. La majorité des fibres sont longitudinales mais certaines présentent une orientation transversale, voire même horizontale permettant la formation de spirales et de sortes de tresses [3].

Les ténoblastes et ténocytes (90–95 % des éléments cellulaires du tendon) se situent entre le réseau de fibres de collagène [4]. Les ténoblastes, cellules immatures fusiformes, comportent de nombreuses organelles cytoplasmiques, témoignant de leur intense activité métabolique. Ces ténoblastes se transforment progressivement en ténocytes, caractérisés par une plus faible activité métabolique. Les ténocytes, responsables de la synthèse de collagène et des composants de la matrice extracellulaire, peuvent produire de l'énergie ; en raison de la présence du cycle de Krebs, de la glycolyse anaérobie et du shunt des pentoses phosphates, la consommation d'oxygène au sein des tendons apparaît plus faible (7,5 fois) que celle des muscles squelettiques [3].

Avec l'âge, la production énergétique sera préférentiellement assurée par les processus anaérobies [4]. En raison de leur relative faible activité métabolique et du développement de leurs processus énergétiques anaérobies, les tendons peuvent supporter des tensions élevées pendant de longues périodes, tout en évitant le risque d'ischémie et de nécrose subséquente [4].

Les autres éléments cellulaires (5–10 %) sont constitués de chondrocytes, principalement localisés au niveau des zones d'insertion, de cellules synoviales et endothéliales [8].

La MEC recouvrant le collagène et les ténocytes se compose de protéoglycannes, de GAG, de glycoprotéines et d'autres petites molécules. La nature hydrophile des protéoglycannes favorise la diffusion rapide des molécules d'eau solubles et la migration cellulaire. Les glycoprotéines adhésives participent au processus de régénération du tendon. La ténascine-C, autre composant abondant de la MEC, contient des répétitions de fibronectine et se comporte comme une protéine élastique [6].

L'épitenon, gaine lâche et mince, recouvre le tendon et s'enfonce profondément entre les faisceaux tertiaires et l'endoténon, un fin tissu réticulaire interconnecté entourant chaque fibre ; il assure le système vasculaire, lymphatique et nerveux du tendon. L'épitenon est recouvert par le paraténon, tissu aréolaire composé de fibres de collagène de type I et III, de fibres élastiques et de cellules synoviales [3].

Au niveau de la jonction myotendineuse, les fibres de collagène s'enfoncent profondément dans les espaces formés par les myocytes, assurant la transmission de la tension musculaire aux fibres collagènes du tendon. Ce complexe architectural, lors de la contraction musculaire, diminue effectivement la tension exercée sur le tendon ; cette jonction myotendineuse reste particulièrement fragile [3].

La jonction ostéo-tendineuse ou enthèse comporte quatre zones : le tendon dense, le fibrocartilage, le fibrocartilage minéralisé et enfin l'os ; cette structure spécifique évite que le collagène ne soit plié, effiloché ou coupé [6].

### 3. Vascularisation

La vascularisation tendineuse est assurée par trois sources principales : deux systèmes intrinsèques, au niveau des jonctions myotendineuse et ostéo-tendineuse, et un système extrinsèque via le paraténon ou la gaine synoviale [3,6]. Au niveau de la jonction myotendineuse, des vaisseaux issus du muscle pénètrent entre les faisceaux tendineux sans s'étendre au-delà du tiers proximal du tendon. La vascularisation de la jonction ostéo-tendineuse reste limitée à la zone d'insertion du tendon.

En l'absence de gaine synoviale entourant le tendon (ex. le tendon patellaire), le paraténon assure la vascularisation extrinsèque [6]. Les vaisseaux pénètrent transversalement le paraténon et forment (de manière répétitive) divers embranchements permettant le développement d'un réseau vasculaire complexe. Les branches artérielles du paraténon pénètrent l'épitenon, formant un réseau vasculaire intratendineux comportant d'abondantes anastomoses [6].

La vascularisation tendineuse apparaît compromise au niveau des zones de jonction, des sites de sollicitation (torsion, friction ou compression) [1,2]. Le flux sanguin se réduit avec l'âge et l'intensité des sollicitations mécaniques ; lors d'un exercice maximum, le flux sanguin péri-tendineux se réduit à 20 % de la vascularisation régionale maximale [3,4,6].

### 4. Innervation

L'innervation du tendon provient des troncs cutanés, musculaires et péri-tendineux [6]. Au niveau de la jonction myotendineuse, les fibres nerveuses se croisent et pénètrent dans l'endoténon. Elles forment un plexus important dans le parate-

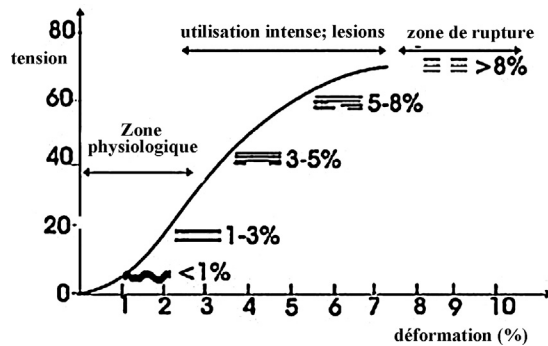


Fig. 2. Courbe stress contraintes, d'après Rees et al. [10].

non et des branches pénètrent l'épitenon. La plupart des fibres nerveuses restent à la périphérie du tendon.

Les terminaisons des fibres myélinisées peuvent apprécier les changements de pression intratendineuse [6] ; ces mécanorécepteurs, les organes tendineux de Golgi, apparaissent plus nombreux au niveau de la jonction myotendineuse [6]. Les terminaisons des fibres non myélinisées se comportent comme des nocicepteurs, capables de percevoir et de transmettre la douleur ; des fibres sympathiques et parasympathiques sont également présentes dans le tendon [6].

## 5. Biomécanique

Le tendon transmet la force générée par le muscle au niveau de l'os [4]. Il se caractérise par sa résistance mécanique élevée et sa grande élasticité. Ce tissu visco-élastique subit l'influence de forces susceptibles de modifier l'organisation de ses fibres. Le comportement biomécanique du tendon dépend du nombre et du type de liens inter- et intramoléculaires. La courbe de déformation d'un tendon lors d'un étirement progressif comporte 3 phases (Fig. 2) [4].

L'élongation initialement réversible des fibres de collagène s'explique par une élongation moléculaire ; si la tension augmente, l'espace entre les molécules s'agrandit, entraînant éventuellement un décalage par rapport aux molécules voisines. Des lésions complètes apparaissent rapidement et les fibres se rétractent, formant un bourgeon enchevêtré au niveau de la rupture. La force de résistance d'un tendon apparaît proportionnelle à son diamètre et à sa densité de collagène ; le tendon patellaire d'un haltérophile serait capable de supporter une pression de 500 à 1000 Pa. [4,6,9]. Le risque de rupture augmente si la tension est appliquée de manière rapide et/ou oblique ; rappelons que les forces les plus élevées sont observées lors de contractions excentriques [6]. Les trois phases sont [10] :

- phase 1 : nommée *toe region* ou « pied de la courbe », elle se caractérise par une courbe exponentielle, traduisant la mise en tension progressive et réversible des fibres tendineuses ;
- phase 2 : lorsque toutes les fibres sont tendues, une phase linéaire s'installe et se maintient jusqu'à environ 4 % d'élongation ; au-delà, le tendon se déforme irréversiblement et, au terme de cet étirement, ne retrouvera jamais sa forme initiale ;

- phase 3 : cette phase, extra-physiologique, débute à partir de 4 % d'élongation (limite maximale avant microruptures) jusqu'à 8–10 %, niveau auquel apparaissent les premières lésions macroscopiques, entraînant rapidement la rupture.

## 6. Réponses physiologiques

Chez l'animal, l'entraînement améliore respectivement la force de tension, l'élasticité, le poids et la section du tendon [11] et, ce, en raison d'une augmentation de la synthèse de collagène et d'ECM par les ténocytes. Les propriétés mécaniques s'améliorent plus particulièrement dans les suites d'un entraînement excentrique [12].

Après immobilisation (relative ou totale), le contenu en eau et en protéoglycanes diminue, le nombre de croisements de collagène augmente [11]. L'immobilisation provoque une lente atrophie du tendon et, ce, en raison de sa faible activité métabolique et de sa faible vascularisation [11].

Avec l'âge, en raison de la perte de collagène et des croisements résultants qui augmentent la raideur, les propriétés visco-élastiques et biomécaniques du tendon se détériorent ; la tension et la puissance diminuent [11]. L'entraînement en résistance chez les personnes âgées compense partiellement ces effets [6].

## 7. La tendinopathie

La tendinopathie se caractérise cliniquement par une triade douloureuse lors de la palpation, de l'étirement et de la contraction isométrique [13].

De multiples classifications existent. La plus utilisée, celle de Blazina et al. [14], modifiée par Laedbetter et al. [15], distingue 5 stades en fonction de la gravité de l'atteinte :

- stade 1 : douleurs essentiellement après l'effort et disparaissant au repos ;
- stade 2 : douleurs pendant l'effort, disparaissant après l'échauffement et réapparaissant avec la fatigue ;
- stade 3 : douleurs permanentes lors des activités sportives, entraînant soit :
  - 3a : une limitation de l'entraînement,
  - 3b : une gêne dans la vie quotidienne ;
- stade 4 : rupture tendineuse.

D'autres classifications, telles que celles de Ferretti et al. [16] ou Nirschl et Ashman [17], ont également été développées. Ce dernier propose une classification originale basée sur l'histologie tendineuse (4 stades) et la douleur (7 stades).

Il apparaît utile d'apprécier la chronologie des symptômes selon 3 stades [2] :

- phase aiguë : symptômes présents depuis moins de 6 semaines ;
- phase subaiguë : symptomatologie évoluant depuis 6 à 12 semaines ;
- chronicité : persistance des symptômes au-delà de 3 mois.

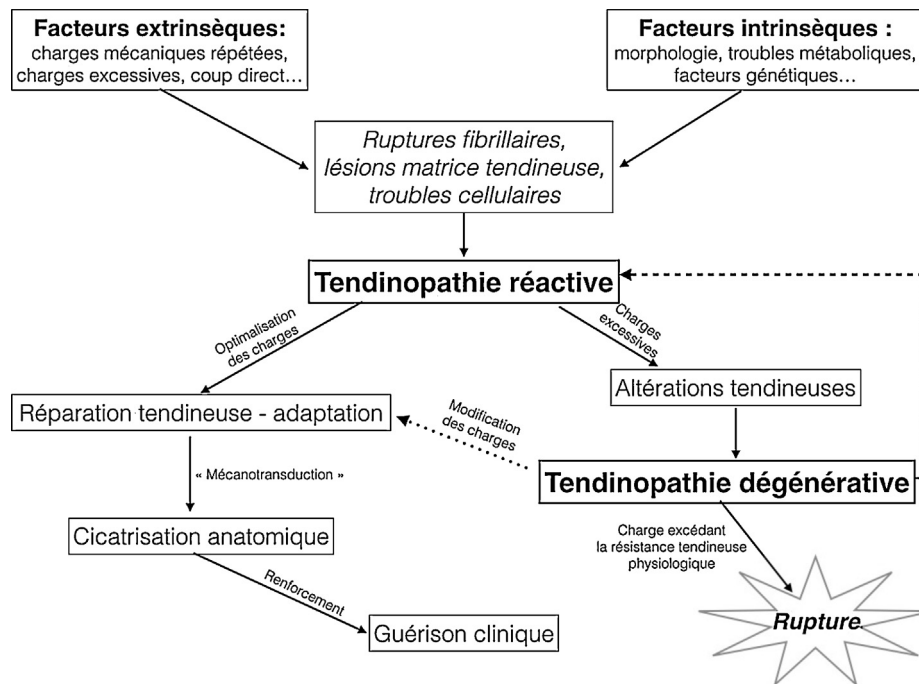


Fig. 3. Physiopathologie de la tendinopathie [2].

La tendinopathie, pathologie d'origine multifactorielle, touche une population active, sportive ou non [18]. Elle survient généralement suite à une hyperutilisation et elle évolue régulièrement vers la chronicité [19] (Fig. 3). Tout tendon peut effectivement développer une tendinopathie mais certains, tels le supra-épineux, l'extenseur commun du poignet, le quadriceps, le patellaire et le calcanéen apparaissent plus régulièrement atteints [18].

Les facteurs de risque seront intrinsèques ou extrinsèques, cette catégorisation n'excluant aucune interaction entre les composants des 2 catégories [2,6,18].

Les facteurs intrinsèques peuvent être modifiables ou non. L'âge, le sexe (prévalence masculine) et l'hérédité sont des facteurs non modifiables. Le gène *MIR608* ainsi qu'un polymorphisme du COL5A1 3-UTR seraient associés aux tendinopathies [20]. Parmi les facteurs susceptibles de se modifier, citons l'obésité, l'hypercholestérolémie, l'hyperuricémie et la dysthyroïdie [19–24].

Les principaux facteurs extrinsèques sont une charge de travail trop élevée, une mauvaise planification de l'entraînement, la déshydratation, le matériel sportif non adapté (chaussures, surface...), la prise de médicaments : corticoïdes, fluoroquinolones, statines ou anabolisants (essentiellement dans un contexte médico-sportif) [18,19,21,22,25].

Cook et Purdman [26] ont décrit un modèle évolutif (3 stades) de la tendinopathie. Lors d'une atteinte chronique, l'application d'une force supérieure à la résistance physiologique du tendon peut provoquer sa rupture [8].

Les tendinopathies peuvent toucher les différentes structures anatomiques. L'enthésopathie correspond à une lésion de la jonction ostéo-tendineuse. Lorsque l'atteinte se situe au niveau du corps du tendon, la tendinopathie sera qualifiée de

« corporéale ». Enfin, la ténosynovite définit l'inflammation des structures péri-tendineuses.

Certaines localisations développent préférentiellement l'une ou l'autre forme d'atteinte ; ainsi, les tendons du sus-épineux, extenseur commun du poignet et rotulien présentent plus particulièrement des enthésopathies [19]. Le tendon calcanéen peut présenter les 3 formes de tendinopathies, différentes sur le plan clinique et de leur prise en charge thérapeutique [19].

Comparée au tendon normal (blanc et brillant), caractérisé par une texture fibro-élastique ferme, la tendinopathie se manifeste par une apparence grisâtre ou jaune-brune et une texture tendre, friable, plus mince ou œdémateuse [3,26].

D'un point de vue microscopique, la tendinopathie se caractérise par :

- des altérations du tissu collagène avec des fibres plus fines et une perte de la structure hiérarchique classique [2,3,27–29]. Une augmentation de l'expression des facteurs stimulant le turnover du tissu conjonctif est observée au sein de la zone pathologique [28]. Les ténocytes produisent une quantité anormale de collagène de type III, normalement associée à la guérison [30,31] ;
- une augmentation de la matrice avec concentrations importantes de GAG et de protéoglycanes [32,33]. Le turnover élevé des protéoglycanes permet de maintenir l'homéostasie du tendon normal. Des perturbations dans le métabolisme des protéoglycanes contribuent à la dysfonction du tissu, provoquant une différenciation chondrogénique, réduisant l'élasticité et la résistance du tendon à la tension [33,34] ;
- divers changements cellulaires avec une augmentation du nombre et de la taille des ténocytes, présentant un noyau plus arrondi et perdant leur aspect fusiforme [17,27–30] ;



- une apoptose cellulaire augmentée [35], liée au stress oxydatif [36] et à la perte de la tension cellulaire homéostasique [30,37];
- une expression ectopique de BMP-2, susceptible de provoquer une différenciation en tissus cartilagineux ou osseux, expliquant la dégénérescence structurelle en tendinopathie calcifiante [3,38,39];
- une néovascularisation (visible à l'écho-Doppler), associée soit à la réparation tendineuse [29,40], soit à la douleur chronique [41], son importance ne traduisant pas la sévérité de la symptomatologie [42]. La néo-innervation accompagnant cette néovascularisation pourrait expliquer la douleur par les médiateurs neurogènes de l'inflammation [27].

L'absence de cellules inflammatoires au sein de la tendinopathie n'exclut pas la participation de médiateurs de l'inflammation [3]. Des cellules inflammatoires telles que les macrophages et les lymphocytes sont effectivement présentes au sein des tissus avoisinant (bourses ou paratendon) les tendinopathies chroniques [44]. De plus, les cellules endothéliales peuvent exprimer ou répondre à divers médiateurs de l'inflammation tels que les interleukines (IL-1  $\beta$ , IL-6), les prostaglandines (PGE1, PGE2), l'oxyde nitrique synthétase (NOS), des facteurs de croissance (PDGF, TGF- $\beta$ , b-FGF, EGF, VEGF, IGF-1), des neuropeptides (substance P et CGRP) ou encore le glutamate [45]. Les neurotransmetteurs, les facteurs de croissance, les cytokines pro-inflammatoires ou d'autres facteurs augmentent la synthèse de COX-2 [43,46,47] qui, inversement, diminue après corticothérapie. Les cellules tendineuses, soumises à des tensions répétées, augmentent leur production de métalloprotéinases matricielles (MMP) (collagénases ou gélatinases). Une diminution importante de l'activité des inhibiteurs de métalloprotéinases (TIMP) a également été décrite [43,46,47]. La surcharge mécanique reste un facteur essentiel de cette réponse inflammatoire [27,44].

Des études animales ont identifié d'autres facteurs augmentant l'apoptose tels que les *flip inhibitory protein* (FLIP) ou encore les *heat shock-related protein* (HSP27 et HSP70) [48].

Une augmentation de l'expression des récepteurs muscariniques M2 ainsi que de la choline acétyltransférase (ChAT) pourrait modifier la fonction immunitaire, la prolifération et la différenciation cellulaire [49]. L'expression de récepteur cannabinoïdes 1 est plus élevée dans les tendinopathies suggérant une dysrégulation de ce système [50].

Le mécanisme de la douleur reste toujours partiellement méconnu. Les théories classiques suggèrent le rôle direct de l'inflammation et/ou de la séparation des fibres de collagène dans les formes sévères [6]. D'autres théories évoquent la stimulation (biochimique) des nocicepteurs liées à l'extravasation des GAG, spécialement le sulfate de chondroïtine, et d'autres irritants biochimiques (substance P, glutamate et son récepteur NMDAR1) [40,45]. Les ténocytes produisent de l'acétylcholine et des réactions immunes sont possibles avec les récepteurs à l'acétylcholine M2 [41,46]. Les prostaglandines, prostacyclines et thromboxanes participent au développement de la douleur au niveau central et périphérique; à ce dernier niveau, ils exercent un rôle majeur en augmentant la sensibilité des

terminaisons nerveuses. Ils augmentent l'excitabilité, abaissent le seuil de la douleur et potentialisent l'action des stimuli algiques. La production non neuronale de cathécholamines pourrait influencer la régulation vasomotrice et le mécanisme de la douleur [51].

## 8. Conclusion

Le tendon normal se caractérise par sa texture fibro-élastique hiérarchisée. Il s'agit d'une entité dynamique qui se restructure en permanence en fonction des contraintes grâce à diverses modifications métaboliques et mécaniques. Les tendinopathies, pathologies musculosquelettiques d'hyperutilisation, régulièrement observées chez les sportifs et travailleurs de force, sont caractérisées par une triade douloureuse (étirement, isométrie et palpation) et une réduction fonctionnelle, notamment de leurs performances sportives. Le diagnostic clinique sera confirmé par l'échographie (avec Doppler) et/ou l'IRM. L'étiologie multifactorielle des tendinopathies implique des facteurs intrinsèques (non modifiables) et extrinsèques (susceptibles d'être modifiés). Le rôle de l'inflammation n'apparaît pas clairement en raison de l'absence de cellule inflammatoire, ne signifiant pas nécessairement l'absence de médiateurs inflammatoires dans la genèse des tendinopathies. Différentes théories expliquent les mécanismes de la douleur et son passage à la chronicité; certains processus physiopathologiques restent encore mal élucidés.

## Déclaration d'intérêts

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

## Références

- [1] James R, Kesturu G, Balian G, Chhabra AB. Tendon: biology, biomechanics, repair, growth factors, and evolving treatment options. *J Hand Surg Am* 2008;33:102–12.
- [2] Kaux JF, Forthomme B, Le Goff C, Crielaard JM, Croisier JL. Current opinions on tendinopathie. *J Sports Sci Med* 2011;10:238–53.
- [3] Khan KM, Cook JL, Bonar F, Harcourt P, Astrom M. Histopathology of common tendinopathies. Update and implications for clinical management. *Sports Med* 1999;27:393–408.
- [4] Wang JH. Mechanobiology of tendon. *J Biomech* 2006;39:1563–82.
- [5] Kannus P. Structure of the tendon connective tissue. *Scand J Med Sci Sports* 2000;10:312–20.
- [6] Sharma P, Maffulli N. Biology of tendon injury: healing, modeling and remodeling. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006;6:181–90.
- [7] Riley GP. Gene expression and matrix turnover in overused and damaged tendons. *Scand J Med Sci Sports* 2005;15:241–51.
- [8] Sharma P, Maffulli N. Tendon injury and tendinopathy: healing and repair. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:187–202.
- [9] Wang JH, Iosifidis MI, Fu FH. Biomechanical basis for tendinopathy. *Clin Orthop Relat Res* 2006;443:320–32.
- [10] Rees JD, Wilson AM, Wolman RL. Current concepts in the management of tendon disorders. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:508–21.
- [11] Kannus P, Jozsa L, Natri A, Jarvinen M. Effects of training, immobilization and remobilization on tendons. *Scand J Med Sci Sports* 1997;7:67–71.
- [12] Kaux JF, Drion P, Libertaux V, Colige A, Hoffmann A, Nussgens B, et al. Eccentric training improves tendon biomechanical properties: a rat model. *J Orthop Res* 2013;31:119–24.

- [13] Khan KM, Cook JL, Kannus P, Maffulli N, Bonar SF. Time to abandon the “tendinitis” myth. *BMJ* 2002;324(7338):626–7.
- [14] Blazina ME, Kerlan RK, Jobe FW, Carter VS, Carlson GJ. Jumper’s knee. *Orthop Clin North Am* 1973;4:665–78.
- [15] Leadbetter WB, Mooar PA, Lane GJ, Lee SJ. The surgical treatment of tendinitis. Clinical rationale and biologic basis. *Clin Sports Med* 1992;11:679–712.
- [16] Ferretti A, Puddu G, Mariani PP, Neri M. The natural history of Jumper’s knee. Patellar or quadriceps tendonitis. *Int Orthop* 1985;8(4):239–42.
- [17] Nirschl RP, Ashman ES. Elbow tendinopathy: tennis elbow. *Clin Sports Med* 2003;22:813–36.
- [18] Reinking M. Tendinopathy in athletes. *Phys Ther Sport* 2012;13:3–10.
- [19] Maganaris CN, Narici MV, Almekinders LC, Maffulli N. Biomechanics and pathophysiology of overuse tendon injuries: ideas on insertional tendinopathy. *Sports Med* 2004;34:1005–17.
- [20] Abrahams Y, Laguet MJ, Prince S, Collins M. Polymorphisms within the COL5A1 3’-UTR that alters mRNA structure and the MIR608 gene are associated with Achilles tendinopathy. *Ann Hum Genet* 2013;77:204–14.
- [21] Fournier PE, Rappoport G. [Tendinopathy: physiopathology and conservative treatment]. *Rev Med Suisse* 2005;1(28), 1840–2, 5–6.
- [22] Andres BM, Murrell GA. Molecular and clinical developments in tendinopathy: editorial comment. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466:1519–20.
- [23] Abboud JA, Beason DP, Soslowsky LJ. Emerging ideas: the effect of hypercholesterolemia on tendons. *Clin Orthop Relat Res* 2012;470:317–20.
- [24] Oliva F, Berardi AC, Misiti S, Maffulli N. Thyroid hormones and tendon: current views and future perspectives. Concise review. *Muscles Ligaments Tendons J* 2013;3:201–3.
- [25] Durey A, Baek YS, Park JS, Lee K, Ryu JS, Lee JS, et al. Levofloxacin-induced Achilles tendinitis in a young adult in the absence of predisposing conditions. *Yonsei Med J* 2010;51:454–6.
- [26] Cook JL, Purdam CR. Is tendon pathology a continuum? A pathology model to explain the clinical presentation of load-induced tendinopathy. *Br J Sports Med* 2009;43:409–16.
- [27] Abate M, Silbernagel KG, Siljeholm C, Di Iorio A, De Amicis D, Salini V, et al. Pathogenesis of tendinopathies: inflammation or degeneration? *Arthritis Res Ther* 2009;11:235.
- [28] Pingel J, Langberg H, Skovgaard D, Koskinen S, Flyvbjerg A, Frystyk J, et al. Effects of transdermal estrogen on collagen turnover at rest and in response to exercise in postmenopausal women. *J Appl Physiol* (1985) 2012;113:1040–7.
- [29] Riley G. Tendinopathy—from basic science to treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4:82–9.
- [30] Cook JL, Khan KM, Purdam C. Achilles tendinopathy. *Man Ther* 2002;7:121–30.
- [31] Sodersten F, Hultenby K, Heinegard D, Johnston C, Ekman S. Immunolocalization of collagens (I and III) and cartilage oligomeric matrix protein in the normal and injured equine superficial digital flexor tendon. *Connect Tissue Res* 2013;54:62–9.
- [32] Sharma P, Maffulli N. Basic biology of tendon injury and healing. *Surgeon* 2005;3:309–16.
- [33] Rees JD, Maffulli N, Cook J. Management of tendinopathy. *Am J Sports Med* 2009;37:1855–67.
- [34] de Mos M, Koevoet W, van Schie HT, Kops N, Jahr H, Verhaar JA, et al. In vitro model to study chondrogenic differentiation in tendinopathy. *Am J Sports Med* 2009;37:1214–22.
- [35] Benson RT, McDonnell SM, Knowles HJ, Rees JL, Carr AJ, Hulley PA. Tendinopathy and tears of the rotator cuff are associated with hypoxia and apoptosis. *J Bone Joint Surg Br* 2010;92:448–53.
- [36] Millar NL, Wei AQ, Molloy TJ, Bonar F, Murrell GA. Cytokines and apoptosis in supraspinatus tendinopathy. *J Bone Joint Surg Br* 2009;91:417–24.
- [37] Egerbacher M, Arnoczky SP, Caballero O, Lavagnino M, Gardner KL. Loss of homeostatic tension induces apoptosis in tendon cells: an in vitro study. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466:1562–8.
- [38] Rui YF, Lui PP, Ni M, Chan LS, Lee YW, Chan KM. Mechanical loading increased BMP-2 expression which promoted osteogenic differentiation of tendon-derived stem cells. *J Orthop Res* 2011;29:390–6.
- [39] Zhang J, Wang JH. BMP-2 mediates PGE(2)-induced reduction of proliferation and osteogenic differentiation of human tendon stem cells. *J Orthop Res* 2012;30:47–52.
- [40] Schizas N, Lian O, Frihagen F, Engebretsen L, Bahr R, Ackermann PW. Coexistence of up-regulated NMDA receptor 1 and glutamate on nerves, vessels and transformed tenocytes in tendinopathy. *Scand J Med Sci Sports* 2010;20:208–15.
- [41] Knobloch K. The role of tendon microcirculation in Achilles and patellar tendinopathy. *J Orthop Surg Res* 2008;3:18.
- [42] Sengerij PM, de Vos RJ, Weir A, van Weelde BJ, Tol JL. Interobserver reliability of neovascularization score using power Doppler ultrasonography in midportion achilles tendinopathy. *Am J Sports Med* 2009;37:1627–31.
- [43] Xu Y, Murrell GA. The basic science of tendinopathy. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466:1528–38.
- [44] Rees JD, Stride M, Scott A. Tendons—time to revisit inflammation. *Br J Sports Med* 2013 [Epub ahead of print].
- [45] Ackermann PW. Neuronal regulation of tendon homeostasis. *Int J Exp Pathol* 2013;94:271–86.
- [46] Fredberg U, Stengaard-Pedersen K. Chronic tendinopathy tissue pathology, pain mechanisms, and etiology with a special focus on inflammation. *Scand J Med Sci Sports* 2008;18:3–15.
- [47] Lui PP, Chan LS, Fu SC, Chan KM. Expression of sensory neuropeptides in tendon is associated with failed healing and activity-related tendon pain in collagenase-induced tendon injury. *Am J Sports Med* 2010;38:757–64.
- [48] Pecina M, Bojanic I, Ivkovic A, Brčić L, Smoljanovic T, Seiwerth S. Patellar tendinopathy: histopathological examination and follow-up of surgical treatment. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 2010;77:277–83.
- [49] Danielson P, Alfredson H, Forsgren S. Immunohistochemical and histochemical findings favoring the occurrence of autocrine/paracrine as well as nerve-related cholinergic effects in chronic painful patellar tendon tendinosis. *Microsc Res Tech* 2006;69:808–19.
- [50] Bjorklund E, Forsgren S, Alfredson H, Fowler CJ. Increased expression of cannabinoid CB(1) receptors in Achilles tendinosis. *PLoS One* 2011;6:24731.
- [51] Forsgren S, Alfredson H, Bjur D, Rantapää-Dahlqvist S, Norrgård O, Dalen T, et al. Novel information on the non-neuronal cholinergic system in orthopedics provides new possible treatment strategies for inflammatory and degenerative diseases. *Orthop Rev (Pavia)* 2009;1:11.