

Direction des bibliothèques

AVIS

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

L'EFFET DE LA RÉADAPTATION PHYSIQUE POST-OPÉRATOIRE SUR LA
GUÉRISON TENDINEUSE: ÉTUDE CHEZ LE LAPIN EN TANT QUE MODÈLE
ANIMAL

par

JULIE LECAVALIER B.Sc., CCRT

Département de sciences cliniques

Faculté de médecine vétérinaire

Mémoire présenté à la Faculté de médecine vétérinaire

en vue de l'obtention du grade de

maître ès sciences (M.Sc.)

en sciences vétérinaires

option sciences cliniques

Juillet, 2009

© Julie Lecavalier, 2009

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé

**L'EFFET DE LA RÉADAPTATION PHYSIQUE POST-OPÉRATOIRE
SUR LA GUÉRISON TENDINEUSE: ÉTUDE CHEZ LE LAPIN EN
TANT QUE MODÈLE ANIMAL**

présenté par

JULIE LECAVALIER

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Christian Bolliger, président-rapporteur

Alexander de Oliveira El Warrak, directeur de recherche

Bertrand Lussier, membre du jury



Résumé

OBJECTIF: Évaluer si une différence significative sur la guérison du tendon peut être observée, selon que l'on applique différentes modalités (amplitude de mouvements passifs et cryothérapie) utilisées en réadaptation animale. Une comparaison entre l'effet anti-inflammatoire potentiel de la réadaptation seule avec la combinaison de la réadaptation et l'administration d'AINS sera aussi évaluée. **MÉTHODE :** Un défaut circulaire standardisé fut effectué sur les tendons patellaires de 12 lapins blancs de Nouvelle-Zélande. Les traitements de réadaptation furent effectués sur la patte gauche seulement. Les lapins furent aussi séparés de façon aléatoire en deux groupes, A et B. Le groupe A a reçu un AINS, tandis que le groupe B n'a reçu aucun anti-inflammatoire. Les lapins furent euthanasiés après deux semaines de traitement et les tendons patellaires furent prélevés. Les sections histologiques des tendons furent évaluées de façon semi-quantitative afin d'observer les différences entre la présence et l'alignement des fibres de collagène et la quantité de différents types de cellules. **RÉSULTATS :** Aucune différence significative ne fut observée entre la présence de cellules inflammatoires dans la patte gauche selon qu'il y avait administration d'AINS ou non. Quant aux autres paramètres, une tendance s'est distinguée pour la patte gauche, mais les différences n'étaient pas statistiquement significatives. **CONCLUSIONS :** Une guérison et un remodelage plus rapide du tendon n'ont pu être observés selon le modèle établi, dans la période de temps allouée. Le manque de différence significative dans la présence de cellules inflammatoires entre les groupes avec et sans AINS, indique que les protocoles de traitement pour les blessures tendineuses aiguës, incluant l'administration d'AINS, devraient possiblement être réévalués.

Mots clés : Réadaptation physique animale, tendon, AINS, inflammation, tendinopathie, lapins.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate if a significant difference on the healing of tendons can be observed if different animal physical rehabilitation modalities are applied (passive range of motion and cryotherapy). A comparison between the potential anti-inflammatory effects of physical rehabilitation used by itself, versus its use in combination with an NSAID will also be evaluated.

METHODS: A standardised circular defect was performed on the patellar tendons (left and right) of 12 New Zealand white rabbits. Physical rehabilitation was performed on the left limb only. The rabbits were also randomly divided into two groups, A and B. Group A received an NSAID whereas Group B didn't receive any anti-inflammatory drug. The rabbits were euthanized after two weeks of treatment and the patellar tendons were excised. Histological sections of the tendons were evaluated semi-quantitatively in order to observe any difference in the presence or alignment of collagen fibres, as well as for the amount of different types of cells.

RESULTS: No significant difference was observed in the presence of inflammatory cells in the left leg, whether there was an NSAID administered or not. As for the other parameters, a positive tendency was observed for the left leg, but yielded no significant differences whether there was application of treatment or not.

CONCLUSION: The established model did not show faster healing or remodelling of the injured tendon in the allocated time frame. The lack of significant difference in the infiltration of inflammatory cells between the groups with and without NSAID administration, suggests that treatment protocols that include NSAID for acute tendon injuries should possibly be re-evaluated.

Key words : Animal physical rehabilitation, tendon, NSAID, inflammation, tendinopathy, rabbits.

TABLE DES MATIÈRES

Liste des tableaux	ii
Liste des figures	iii
Liste des sigles et des abréviations	iv
Dédicace	v
Remerciements	vi
Introduction	1
Recension de la littérature	3
Anatomie des tendons.....	3
Ruptures tendineuses et tendinopathies.....	5
Guérison des tendons.....	6
Biomécanique des tendons.....	9
Effet de l'immobilisation sur les tendons.....	11
Réadaptation physique.....	11
Anti-inflammatoires et analgésiques.....	17
Méthodologie	23
Résultats	28
Discussion	34
Conclusions	41
Bibliographie	42

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Nombre d'individus répartis selon les résultats histologiques de l'observation microscopique de la vascularisation des tendons.

Tableau II: Nombre d'individus répartis selon les résultats histologiques de l'observation microscopique de la taille des fibres de collagène des tendons.

Tableau III: Nombre d'individus répartis selon les résultats histologiques de l'observation microscopique de l'orientation des fibres de collagène des tendons.

Tableau IV: Nombre d'individus répartis selon les résultats histologiques de l'observation microscopique des adipocytes présents dans les tendons.

Tableau V: Nombre d'individus avec traitement de réadaptation répartis selon l'administration de méloxicam.

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Organisation hiérarchique de la structure d'un tendon.

Figure 2: Courbe de contrainte et déformation d'un tendon normal.

Figure 3: Influence des corticostéroïdes et AINS sur les cyclooxygénases.

Figure 4: Localisation du défaut circulaire standardisé.

Figure 5: Tendons patellaires prélevés et fixés.

Figure 6: Coupe histologique d'un des tendons (25x).

Figure 7: Infiltration d'adipocytes dans le tendon en réparation (50x).

Figure 8: Intersection entre le tendon normal et le défaut (100x).

Figure 9: Centre du défaut dans le tendon (200x).

LISTE DES SIGLES ET DES ABRÉVIATIONS

AINS : Anti-inflammatoire non-stéroïdien

ARNm : Acide ribonucléique messagère

cm² : Centimètre carré

CINOD : *Cyclooxygenase Inhibitor Nitric Oxide Donors*

COX : Cyclooxygénase

DMSO : Sulfoxyde diméthyle topique

FGF : Facteur de croissance des fibroblastes

Fig. : Figure

GAG : Glycosaminoglycans

IGF : Facteur de croissance insulinique

IL : Interleukin

J : Joule

mg : Milligramme

nm : Nanomètre

NO : Oxyde nitrique

NOS : Synthase d'oxyde nitrique

PG : Prostaglandine

SENM : Stimulation électrique neuromusculaire

SETC : Stimulation électrique transcutanée

TGF : Facteur de croissance transformant

TNF : Facteur nécrosant des tumeurs

VEGF : Facteur de croissance vasculaire endothéliale

µm : Micromètre

DÉDICACE

Je dédie cet ouvrage à mes parents, Jacques et Louise, pour leur constant encouragement, leur soutien inconditionnel et pour avoir toujours cru en moi.

Merci pour tout!

"Twenty years from now you will be more disappointed by the things you didn't do than by the ones you did do. So throw off the bowlines, sail away from safe harbour. Catch the trade winds in your sails. Explore...Dream...Discover."

-Mark Twain

REMERCIEMENTS

Premièrement, j'aimerais remercier **Dr Alexander El Warrak**, directeur exceptionnel, pour son aide, son encouragement et sa passion;

Dre Christianne Girard pour avoir effectué l'évaluation histopathologique;

Guy Beauchamp, pour l'analyse statistique des résultats, et pour une rapidité incomparable;

Dr German Edwin Ferrer Aya pour son assistance lors des procédures chirurgicales;

Aux **techniciennes en chirurgie**, qui ont contribué énormément ont bon déroulement lors des chirurgies;

Et finalement, un gros merci à **Nikolas Bell**, pour la mise en page et pour son support émotionnel indispensable.

Merci!

INTRODUCTION

Les tendons sont des tissus biologiques très complexes dont la connaissance absolue sur leur fonctionnement exact et leur processus de guérison et de remodelage reste encore à être établie. Des recherches plus approfondies sur le fonctionnement de guérison des tendons permettraient de développer des traitements plus spécifiques suite aux blessures tendineuses (1). Jusqu'à récemment, la période de recouvrement post-opératoire, suite à une intervention chirurgicale ou une tendinopathie chronique, incluait souvent le repos en cage accompagné de l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (2). Malgré les bienfaits apportés par les AINS contre la douleur et l'inflammation, l'usage à long terme de ces drogues peut causer des effets secondaires sérieux chez les patients. Quant au repos en cage, des études ont démontré que l'immobilisation suite à une blessure tendineuse n'était pas favorable à la guérison du tendon (3, 4). Lors des dernières années, cependant, un traitement complémentaire de réadaptation physique pour les blessures tendineuses a pris de l'importance chez les animaux de compagnie.

Plusieurs protocoles ont été adaptés de la physiothérapie humaine afin d'être plus facilement applicables aux animaux de compagnie (2, 5). Ces protocoles comprennent un grand nombre de traitements différents tels que l'application de modalités physiques (la chaleur, le froid, etc.), des manipulations, ainsi que certains exercices thérapeutiques. Ces diverses techniques peuvent être utilisées seules, mais sont plus souvent utilisées en combinaison l'une avec l'autre, afin de promouvoir une guérison rapide et un prompt rétablissement (5). Par contre, l'effet de l'adaptation des protocoles humains chez les animaux domestiques n'a pas été étudié avec des situations cliniques répétables.

Un modèle animal d'une rupture tendineuse aiguë pourrait imiter une situation clinique, ce qui permettrait d'observer si l'utilisation d'un protocole de réadaptation physique adapté aiderait à la guérison et au remodelage du tendon.

La contribution possible de l'amplitude de mouvements passifs accompagnée de cryothérapie sur la guérison et le remodelage du tendon sera évaluée. Ces deux modalités ont été choisies puisqu'elles sont facilement accessibles aux clients qui désirent participer au programme de réadaptation de leur animal à la maison.

RECENSION DE LA LITTÉRATURE

Anatomie des tendons

Composition

Les tendons sont principalement composés de tissu conjonctif ainsi que de quelques cellules, les fibroblastes, et d'une matrice extracellulaire. Celle-ci est composée de protéoglycans, glycosaminoglycans (GAGs), de glycoprotéines et d'autres petites molécules. La présence de glycoprotéines adhésives, telles la fibronectine et la thrombospondine, aident à la réparation et la régénération des tendons (7). La force de tension des tendons est renforcée par l'interaction entre le collagène et les protéoglycans présents dans la matrice extracellulaire (8).

Les protéoglycans ne contribuent pas de façon significative à la force de tension des tendons, une des propriétés dominantes de ce tissu. Ils sont plutôt responsables de la propriété viscoélastique des tendons. Cette propriété permet au tendon d'agir en tant qu'amortisseur, de répartir les contraintes qui lui sont appliquées et d'améliorer son rendement (9,10). Le collagène, quant à lui, résiste grandement aux forces de tension, tout en accordant quand même un niveau de flexibilité (11).

L'innervation des tendons permet de détecter des changements de pression ou de tension grâce aux mécanorécepteurs qui sont plus abondants près de l'insertion du tendon dans le muscle (12). Les nocicepteurs, quant à eux, sont responsables de ressentir et de transmettre la douleur. On retrouve des fibres sympathiques et parasympathiques dans les tendons (13).

Structure

Les tendons comprennent surtout du collagène de type I, qui est responsable de la formation de fibrilles. D'autres types de collagènes, tels ceux de

type II, III, V, VI, IX, XI sont aussi présents dans la matrice extracellulaire (14, 15, 16). Les tendons sont anatomiquement organisés de façon hiérarchique. Les molécules de collagène sont formées par des chaînes de polypeptides. Ces chaînes sont réunies par trois pour former une molécule hélicoïdale de tropocollagène. Celles-ci sont ensuite rassemblées par groupes de cinq pour former une microfibrille, et les microfibrilles forment à leur tour une fibrille. Les fibrilles se regroupent en fibres, les fibres en faisceaux et ceux-ci en fascicules (Fig. 1) (17).

Les fascicules ont la capacité de glisser indépendamment l'une contre l'autre, permettant ainsi de transmettre les forces de tension, malgré la variation constante des angles formés par les articulations en mouvement (18). En plus des fascicules, ce glissement est aussi retrouvé entre les fibrilles et pourrait contribuer jusqu'à 50% de la déformation longitudinale du tendon (19).

Anatomiquement, les fibres de collagène de type I des tendons sont pratiquement exclusivement alignées de façon parallèle (20) malgré que l'on puisse retrouver des fibres d'orientation transversale et horizontale (21). Cette organisation structurée des fibres de collagène confère au tendon la formation idéale pour permettre la transmission de forces (20). Dans les articulations, comme les genoux et les carpes par exemple, ces fibres sont entourées de gaines qui consistent en une double épaisseur de membrane synoviale comprenant une petite quantité de synovie entre les deux, ce qui aide à réduire la friction autour des articulations (22).

Éléments cellulaires

Les fibroblastes retrouvés dans les tendons sont spécialisés; on les nomme ténocytes. Les ténocytes sont responsables de la sécrétion de la matrice extracellulaire ainsi que de l'assemblage des fibres de collagène. Les ténocytes matures ont des projections qui facilitent la communication intercellulaire par l'entremise des jonctions GAP (23).

Fonction

Les tendons transfèrent simplement et efficacement les forces produites par les cellules musculaires contractiles aux os auxquels ils se fixent (8). Les tendons sont des composés passifs de cette unité musculaire- tendineuse. Avec les ligaments et les capsules articulaires, ils ont comme rôles principaux d'augmenter la stabilité mécanique des articulations, de guider la mobilité des articulations ainsi que de prévenir une mobilité excessive (2). Ils agissent de façon proprioceptive et servent de sites d'entreposage d'énergie ainsi que d'absorbeurs de chocs (8).

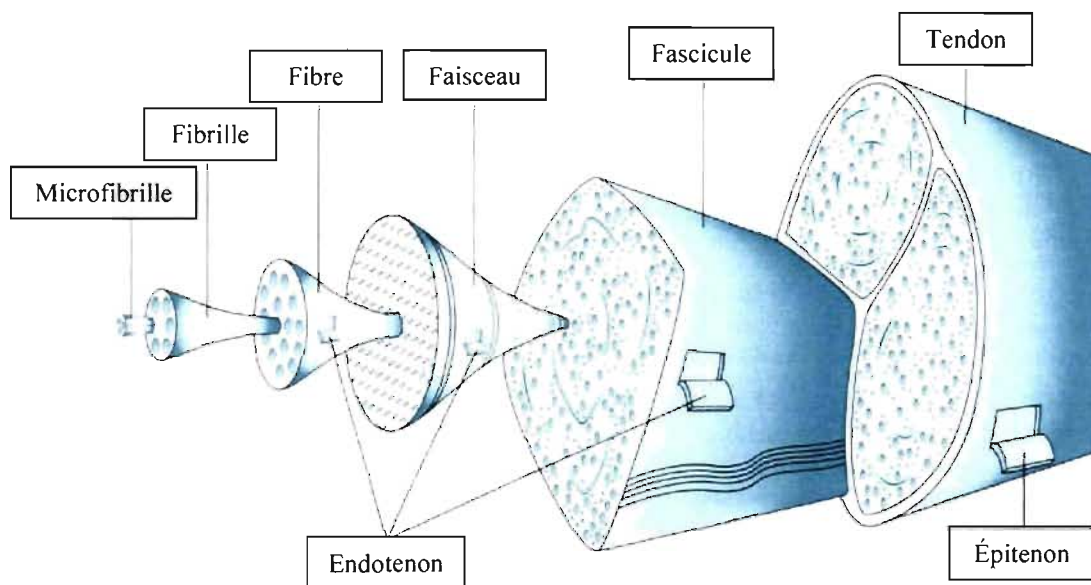


Figure 1 : Organisation hiérarchique de la structure d'un tendon ⁽⁸⁾

Ruptures tendineuses et tendinopathies

Les blessures tendineuses peuvent être aiguës ou chroniques, souvent causées par un traumatisme, soit majeur ou répétitif, ou bien suivant une intervention chirurgicale (1). Certaines conditions qui affectent le collagène, comme certaines endocrinopathies, peuvent aussi promouvoir la rupture du tendon (24).

Plusieurs facteurs peuvent contribuer aux blessures tendineuses, qu'elles soient chroniques ou aiguës. Les facteurs intrinsèques semblent prévaloir dans les tendinopathies chroniques, tandis que les facteurs extrinsèques sont dominants dans les blessures aiguës (25). Cependant, on observe tout de même une présence de facteurs intrinsèques, tels des défauts biomécaniques du tendon même, lors de ruptures tendineuses. Ceux-ci pourraient possiblement prédisposer le tendon à une blessure (26).

L'étiologie des tendinopathies n'est toujours pas complètement comprise. Malgré que plusieurs causes telles que l'hypoxie, l'ischémie, l'hyperthermie, la détérioration oxydative et l'inflammation pour en nommer quelques-unes, ont toutes été déjà impliquées dans la dégénérescence des tendons (27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35).

Guérison des tendons

Mécanismes cellulaires

La guérison d'un tendon blessé s'effectue en trois phases successives : la phase inflammatoire, la phase de prolifération et la phase de remodelage. Lors de la phase initiale, on remarque une infiltration de neutrophiles et d'érythrocytes au site de la blessure. Par la suite, une invasion de macrophages et de monocytes domine lors des premières 24 heures afin de phagocyter le tissu nécrosé déjà présent. Des facteurs vasoactifs sont relâchés et une augmentation de la perméabilité vasculaire est observée. L'angiogénèse est initiée et la prolifération de ténocytes est aussi remarquable (36).

Peu de temps après le début de la réponse inflammatoire, une autre succession de cytokines est produite afin que les phases de prolifération et de remodelage puissent être initiées. On peut alors observer une nouvelle vascularisation de la région blessée accompagnée de la formation de tissu granulaire ainsi que la migration et la prolifération de fibroblastes. Ces cellules permettent la déposition de collagène de type III qui forme en grande partie la

matrice extracellulaire (37). Une fois la phase de remodelage engendrée, environ 6 semaines plus tard, la présence cellulaire dans le tissu diminue et il devient aussi moins vascularisé (38). On y remarque une présence abondante de collagène de type I, qui se lie à la matrice non affectée autour du site de la blessure (39). Une fois le processus de guérison terminé, la cellularité, la vascularité ainsi que la présence abondante de collagène vont diminuer et retourner approximativement à la composition d'un tendon normal (40). Le tissu fibreux est graduellement remplacé par du tissu cicatriciel durant les douze mois suivants (41). Malgré tout, le nouveau tissu demeure moins résilient qu'un tendon normal du point de vue mécanique (42).

Un des problèmes les plus significatifs dans la guérison des tendons est la formation d'adhérences. Celles-ci sont formées par l'invasion du site de guérison par du tissu granulaire et de fibroblastes provenant de tissus adjacents. La gaine qui enveloppe le tendon blessé est souvent endommagée lors de la blessure ou de la chirurgie, ce qui permet l'infiltration des cellules exogènes et ainsi la formation d'adhérences (43).

Facteurs biochimiques

Comme il fut mentionné précédemment, le processus de guérison du tendon consiste en trois phases : l'inflammation, la prolifération et le remodelage.

Au début de la phase d'inflammation, il y a production de facteurs de croissance tels que le facteur de croissance transformant-beta ($TGF-\beta$), le facteur de croissance insulinique-1 (IGF-1), le facteur de croissance vasculaire endothéliale (VEGF) et le facteur de croissance des fibroblastes (FGF). On y retrouve aussi des cytokines telles que l'interleukine-1 beta ($IL-1\beta$), le facteur nécrosant des tumeurs-alpha ($TNF-\alpha$) et l'interleukine-6 (IL-6). Aussi présents sont des médiateurs locaux d'inflammation tels que les prostaglandines E2 (PGE2) et l'oxyde nitrique (NO) (24, 44, 45,46).

Le rôle principal des facteurs de croissance est de stimuler la croissance cellulaire en promouvant la synthèse de protéine tout en inhibant leur dégradation. Le TGF- β semble participer dans la régulation de la migration et de la prolifération cellulaire. En général, TGF- β va stimuler la synthèse de collagène tandis que IL-1 β et TNF- α vont inhiber la synthèse de collagène dans les fibroblastes (24). IL-6 est habituellement exprimé en corrélation avec la sévérité de l'inflammation lorsque dans cet état, et est aussi connu pour stimuler la différenciation des lymphocytes. Une étude a aussi démontré que IL-6 contribue aux arthropathies inflammatoires, et qu'avec TNF- α , ils ont été reconnus comme ayant un rôle important dans l'apoptose cellulaire (47). Il fut démontré que l'expression d'IGF-1 est élevée lors de la phase initiale d'inflammation chez les modèles de tendons d'animaux en guérison. De plus il semble contribuer à la prolifération et à la migration des fibroblastes, augmentant ainsi la production de collagène. Quant à VGEF, il est surtout exprimé suivant la phase inflammatoire; son rôle principal est de stimuler l'angiogénèse (44).

La PGE2 est synthétisée à partir de l'acide arachidonique via l'action de la cyclooxygénase (COX) (48). Malgré que la PGE2 ait un rôle clé dans la médiation de la réponse inflammatoire, il fut aussi démontré que ce facteur diminue la synthèse de collagène dans les ostéoblastes. Des études récentes sur la culture de ténocytes ont trouvé que la PGE2 diminue la prolifération cellulaire et la synthèse de collagène (45). Il semblerait aussi que la production de PGE2 dans les tendons contribuerait à la réduction de cellularité ainsi qu'à la désorganisation de la matrice observée dans des cas de tendinopathies induites lors d'exercices physiques (49).

Le NO est un radical libre sous forme de gaz, qui est très réactif. Il est produit par la synthèse d'oxyde nitrique (NOS) (50). Cette molécule messagère participe à la régulation de plusieurs propriétés physiologiques, telles que l'immunité et le tonus vasculaire, et elle sert aussi en tant que neurotransmetteur. En forte concentration, le NO peut inhiber la synthèse de collagène tandis que des concentrations plus faibles au site de la blessure et dans le corps vont augmenter la synthèse de collagène et diminuer la réponse inflammatoire (51). Le NO joue

donc un rôle important dans la guérison du tendon. L'inhibition de la NOS va à son tour inhiber la guérison du tendon (49). De plus, dans les cas de tendons et de capsules synoviales blessés, le NO semble contribuer à la protection de ces tissus contre une réponse inflammatoire non contrôlée (52).

Biomécanique des tendons

Comme il fut mentionné précédemment, les tendons sont des tissus viscoélastiques, qui agissent semblablement à des ressorts afin d'entreposer de l'énergie pour la locomotion (53). Les propriétés élastiques des tendons sont donc essentielles à la fonction musculaire. De plus, les tendons doivent transférer les forces de manière efficace, du muscle jusqu'à l'os, en perdant le moins d'énergie possible (54, 55). La réponse mécanique du tendon variera selon la charge qui lui est appliquée.

Les propriétés mécaniques des tendons peuvent être définies en termes de contrainte et de tension (8). Celles-ci résultent en partie de leurs caractéristiques matérielles ainsi que de l'organisation et de l'orientation des fibres de collagène (55). La courbe de réponse biomécanique des tendons est non linéaire dû au recrutement progressif des fibres ainsi qu'aux propriétés viscoélastiques de ce tissu mou. Initialement, le tendon s'étire lorsqu'il y a une légère augmentation de la charge qui lui est appliquée. Histologiquement parlant, les fibres de collagène changent leur orientation vers la direction de la charge appliquée. Au fur et à mesure que la charge appliquée au tendon augmente, les fibres s'orientent complètement vers celle-ci. On peut aussi observer une déformation élastique du tendon (56). Cependant, la déformation n'est pas permanente puisque la structure retourne à la normale une fois la charge retirée. Toutefois, si la charge appliquée est maintenue, la courbe de charge et de déformation entre alors dans une région de déformation plastique; c'est à ce point que le tendon peut céder (*yield point*) (Fig. 2). Du point de vue histologique, des microfissures peuvent apparaître avant même d'avoir atteint ce point, causant ainsi des dommages au tendon. Une fois atteint, l'aspect grossier du tendon est affecté et il y a alors dommage permanent, même lorsque la charge est retirée (1, 57).

Le comportement mécanique des tendons dépend des liens inter- et intramoléculaires. Une contrainte appliquée causant une déformation inférieure à 4% peut démontrer la propriété élastique des tendons grâce au glissement intramoléculaire des molécules hélicoïdales tropocollagène. C'est-à-dire que celui-ci retournera à sa longueur originale une fois que la contrainte sera retirée (58). Lorsque la contrainte appliquée cause une déformation surpassant 4%, on peut observer des microfissures. Au-delà de 8 à 10%, des dommages macroscopiques deviennent alors apparents. Le risque de rupture augmente autant, lorsque la tension est appliquée rapidement et à angle (59).

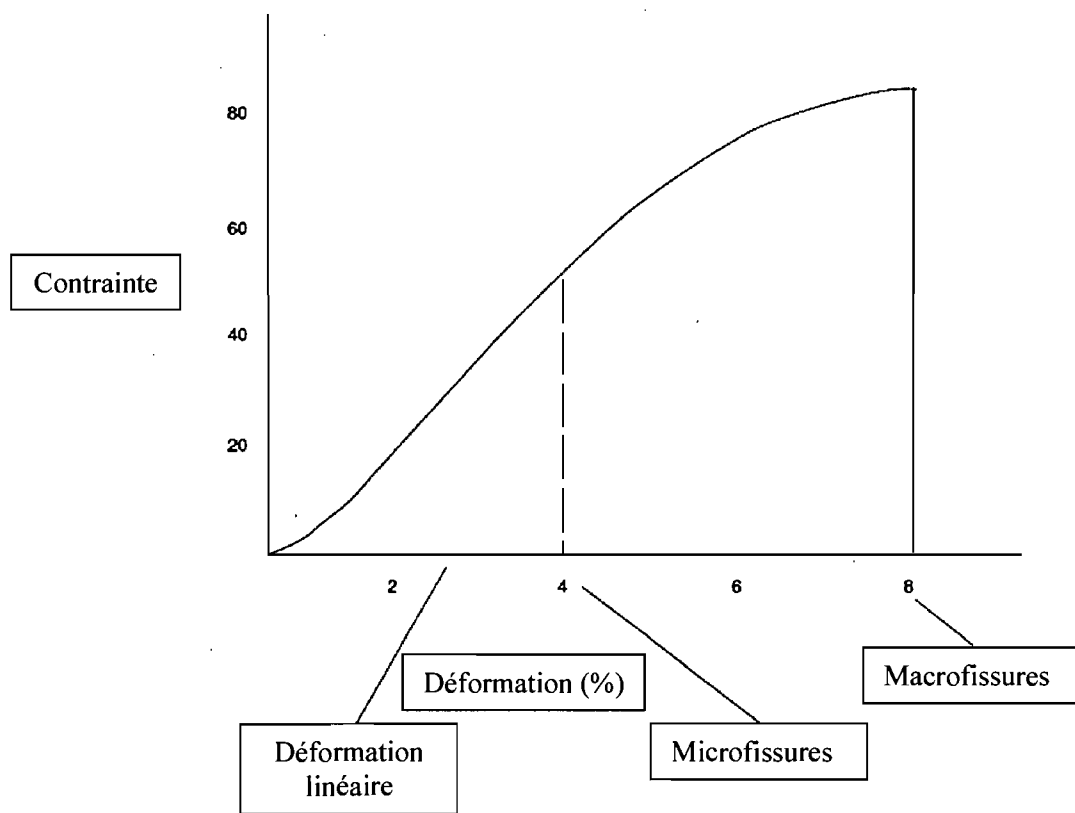


Figure 2 : Courbe de contrainte et déformation d'un tendon normal ⁽¹⁾

Effet de l'immobilisation sur les tendons

L'immobilisation a souvent des effets négatifs sur la structure et sur les propriétés matérielles des tendons. Une désorganisation de la structure parallèle des cellules et des fibres peut être observée, en plus d'une augmentation du taux de renouvellement du collagène (60). Une diminution de la masse nette du collagène, ainsi qu'une réduction des GAGs et de la teneur en eau sont aussi observées, suite à l'immobilisation prolongée (61). Avec le temps, la mobilisation permet un retour presque à la normale des propriétés mécaniques du tendon, mais le site d'insertion osseux demande une période de recouvrement prolongée. La connaissance des effets dommageables de l'immobilisation peut donc influencer le protocole de traitement des blessures tendineuses (60).

Il a récemment été suggéré que la mobilisation contrôlée effectuée au début de la période de guérison du tendon pourrait être bénéfique. Une amélioration de la résistance à la tension et la rigidité élastique sont observées probablement à cause de l'augmentation de production de collagène et de matrice extracellulaire (62). Une tension appliquée tôt suite à la blessure au tendon aiderait à orienter les nouvelles fibres, résultant ainsi en une guérison plus consistante (63). Une autre étude, effectuée sur les fléchisseurs digitaux superficiels de jeunes chevaux, a démontré qu'un programme d'exercices de basse intensité, combiné avec des intervalles de courte durée de haute intensité, résultait en des tendons plus épais et robustes en comparaison avec ceux de jeunes chevaux confinés au repos (64). D'autres résultats obtenus suite à une étude sur les ligaments et tendons de jeunes lapins, ont démontré que l'entraînement permet d'augmenter le seuil de force requis avant qu'il y ait rupture (65).

Réadaptation physique

La réadaptation physique animale est l'utilisation de techniques non invasives pour aider au rétablissement suite à différentes blessures chez les animaux. Ces techniques incluent des étirements, des massages, l'hydrothérapie, des exercices thérapeutiques, l'application de froid et de chaleur et la stimulation à

l'aide de différentes sources physiques telles l'électricité, la lumière et les ondes sonores. Les objectifs de la réadaptation animale sont de soulager la douleur, d'améliorer la fonction en générale, de restaurer les amplitudes de mouvements en plus d'aider à prévenir des blessures et de développer le potentiel physique de chaque patient (66).

La mobilisation, ou l'amplitude de mouvements passifs, peut modifier le processus de guérison du tendon en prévenant la formation d'adhérences et en accélérant le temps de guérison. Ce type d'exercice est aussi important pour améliorer la flexibilité, aider au remodelage de la fibrose périarticulaire lorsque présente ainsi que pour prévenir des blessures futures (57). Cependant, un protocole inapproprié peut avoir un effet nuisible sur la guérison. Idéalement, le protocole doit être adapté au patient, au tendon ainsi qu'à la phase de guérison (67).

La mobilisation peut être classifiée comme suit : passive, active assistée et active. On débute habituellement un protocole de réadaptation avec la mobilisation passive, et on progresse d'une classe à l'autre selon le niveau de rétablissement du patient. La mobilisation passive est effectuée à l'aide d'une force externe appliquée, sans qu'il n'y ait de contraction musculaire initiée. La principale indication clinique de cette méthode est immédiatement suivant une chirurgie, afin d'éviter la contracture de l'articulation et de maintenir la mobilité et la souplesse entre les tissus mous adjacents. Cette modalité est effectuée en fléchissant et en faisant l'extension du membre en question, sans dépasser son amplitude de mouvement. Lorsque celle-ci est surpassée, on parle alors d'étirement.

La mobilisation active assistée, quant à elle, comprend l'application d'une force externe, en plus d'un certain niveau de contraction musculaire de la part du patient. En plus des bienfaits apportés par l'amplitude de mouvements passifs, la mobilisation active assistée procure en plus un degré de raffermissement musculaire. On doit cependant prendre en considération qu'en réadaptation animale, il est difficile de contrôler le niveau de contraction produit par le patient.

Plus souvent qu'autrement, lorsqu'on effectue des exercices d'amplitudes de mouvements passifs, on y trouve habituellement un peu de contraction de la part du patient. Un bon exemple de l'utilisation de cette méthode en réadaptation animale est l'hydrothérapie; celle-ci sera traitée un peu plus loin.

Finalement, la mobilisation active est effectuée sans force externe appliquée. Le patient exécute lui-même l'amplitude de mouvement désirée; la marche sur divers types de terrains est un bon exemple de cette modalité. Il est important de faire une transition entre la mobilisation assistée et la mobilisation seule au fur et à mesure que le patient améliore sa flexion et son extension, afin d'assurer l'utilisation complète de l'amplitude de mouvement de l'articulation ou du membre en question (8, 57, 60, 61, 65).

Certaines études ont démontré les effets bénéfiques de l'application de la mobilisation, soit passive, active assistée ou active, et ce, sur différents modèles d'animaux. Il fut démontré que la réadaptation passive et la réadaptation active sont toutes les deux avantageuses par rapport à l'immobilisation suite à une lacération partielle d'un tendon (69). Une étude effectuée sur le tendon du fléchisseur digital chez un modèle de chien a démontré que l'effet combiné de l'amplitude de mouvement passif du doigt en plus du mouvement du poignet, était un traitement qui contribuait à la guérison du tendon. Le groupe ayant reçu l'amplitude de mouvement du doigt et du poignet présentait, de façon significative, moins d'adhérences à 3 et à 6 semaines suivant le début du traitement (68).

Une étude a aussi observé que l'amplitude de mouvement passif contrôlée a procuré une diminution de formation d'adhérences sur le tendon lorsque effectuée au début de la guérison (70). Une autre étude, celle-ci effectuée sur un groupe de chiens ayant subi une chirurgie pour un ligament croisé déchiré, a observé que ceux qui n'ont pas reçu l'amplitude de mouvements passifs, suite à la chirurgie, démontraient une réduction dans l'extension maximale de leur genou. De plus, cette perte d'amplitude semblait être permanente si l'extension ne pouvait être accomplie dans un délai de deux semaines suivant la chirurgie (57).

Cette modalité de base semble donc apporter de nombreux bienfaits et devrait être considérée pour faire partie du protocole de réadaptation dans la majorité des cas.

Les modalités de réadaptation utilisant diverses sources physiques ciblent un problème spécifique; ces modalités sont utilisées selon la condition. Cette prochaine section introduira les divers moyens physiques ainsi que leur application.

La **cryothérapie**, ou thérapie par le froid, est surtout utilisée lors de la phase inflammatoire. Son rôle principal est de diminuer le taux métabolique du tissu blessé, ce qui à son tour va réduire la production de métabolites ainsi que la chaleur métabolique (71). De plus, ceci permet au tissu de survivre l'hypoxie cellulaire qui a lieu suite à une blessure (72). Il est aussi supposé que la cryothérapie est efficace pour réduire la douleur (60).

La **thérapie par la chaleur** superficielle est utilisée après la phase inflammatoire aiguë, une fois que la phase de prolifération est entamée. L'application de chaleur peut aider à accélérer la guérison du tissu et augmenter l'extensibilité des tendons et ligaments qui sont localisés en superficie (66). Il semblerait que l'application de chaleur superficielle diminuerait la douleur en augmentant la température du tissu, encourageant ainsi la relaxation; cependant, le mécanisme exact n'est toujours pas connu (8).

La **stimulation électrique neuromusculaire (SENM)** est l'administration d'un courant électrique dans un muscle à l'aide d'électrodes placées sur la peau. Le courant causera une dépolarisation du nerf moteur qui à son tour, générera une contraction musculaire du muscle squelettique. La SENM a plusieurs propriétés thérapeutiques, dont le renforcement musculaire, le contrôle de la douleur et l'accélération de la guérison (73). En effet, les résultats de Park et Silva (2003) ont démontré que l'utilisation de la SENM aidait à la guérison de l'os en augmentant la formation de callosité et de minéralisation, améliorant ainsi ses propriétés biomécaniques (74). Une autre étude a su démontrer que l'application de la

SENM utilisée à un voltage et ampérage très bas, contribue à la guérison du tendon, lorsqu'appliquée 4 semaines après la blessure (75).

La **stimulation électrique transcutanée (SETC)** est utilisée pour le contrôle de la douleur en altérant sa perception (76). Le SETC semble avoir un effet sur l'activité des fibres rétrogrades C, des fibres principalement nociceptives. Lorsque stimulées, ces fibres relâchent des neuropeptides, telle la substance P, qui sont impliqués dans la guérison des tissus mous (77). Une étude a démontré chez l'humain que l'utilisation du SETC sur un tendon d'Achille rompu améliore la production et la maturation du collagène (78).

L'**ultrason thérapeutique**, l'application d'ondes sonores, est reconnu depuis longtemps pour ses bienfaits sur plusieurs conditions pathologiques. Parmi les effets principaux, on y retrouve la stimulation d'angiogénèse, la prolifération cellulaire ainsi que l'expression du collagène (79, 80, 81,82). Des études ont aussi démontré l'assistance de l'ultrason thérapeutique pour relâcher certains facteurs de croissance. De plus, l'ultrason agit de façon à augmenter l'élaboration de collagène en plus d'aider à la formation de tissu cicatriciel (83). Il fut démontré, sur un modèle de genou de mouton, que l'application d'ultrason non continu à basse intensité augmente l'activité cellulaire à l'interface osseuse tendineuse ainsi que l'amélioration générale de l'intégration et de la vascularité à la jonction du tendon et de l'os (84). L'ultrason thérapeutique est utilisé assez fréquemment dans les cas de blessures tendineuses traumatiques. Une étude a démontré que l'ultrason stimule de façon efficace l'expression du collagène de type I et III par un processus qui est probablement contrôlé par la régulation du facteur TGF- β (85). De plus, l'ultrason permet de stimuler la prolifération des cellules tendineuses lors de la guérison, grâce à un processus dont le médiateur est la régulation de l'antigène nucléaire cellulaire proliférant (86).

Il a déjà été suggéré que la **thérapie au laser** de faible intensité a un effet anti-inflammatoire sur la tendinite du tendon d'Achille humain (87). Il fut aussi démontré que la thérapie au laser augmente la prolifération cellulaire de fibroblastes et la synthèse de collagène, permettant ainsi d'accélérer la guérison

des tissus tendineux. De plus, le laser thérapeutique jouerait un rôle important au niveau cellulaire tel quel. Il fut déterminé qu'afin d'obtenir une guérison plus rapide des tissus tendineux endommagés, l'utilisation d'un laser de 685nm à une dose de 3 J/cm² est le plus efficace (88).

L'exercice dans l'eau, souvent nommé **hydrothérapie**, soit dans une piscine ou sur un tapis roulant, est très efficace pour améliorer la force et l'endurance musculaire, l'endurance cardiorespiratoire, l'amplitude de mouvement ainsi que pour aider à minimiser la douleur (89). L'eau chauffée a également plusieurs effets physiologiques tels que l'augmentation de la circulation sanguine dans les muscles, l'augmentation de la flexibilité articulaire et la diminution de la douleur dans les articulations (90).

Il est possible que les exercices effectués sous l'eau rendent le programme de réadaptation plus tolérable pour le patient. Une articulation ayant subi une intervention chirurgicale pourrait supporter une charge plus élevée. Il serait aussi possible de faciliter la progression d'exercices plus exigeants en effectuant ceux-ci dans l'eau. Tovin et al. (1994) ont effectué une étude comparative entre les exercices sur terre et ceux dans l'eau, suite à une réparation intra-articulaire du ligament croisé antérieur chez des humains. Cette étude a suggéré que les exercices effectués dans l'eau sont plus efficaces à réduire l'effusion articulaire et à faciliter le rétablissement de la fonction du membre inférieur. Les résultats ont aussi démontré que les exercices dans l'eau sont tout aussi efficaces que ceux effectués sur terre en ce qui concerne le prompt rétablissement de l'amplitude de mouvement du genou et de la force musculaire du *quadriceps femoris*. Cependant, il fut remarqué que les exercices dans l'eau n'étaient pas aussi efficaces pour rétablir la force musculaire du jarret (91).

Anti-inflammatoires et Analgésiques

Anti inflammatoire non-stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) font souvent partie de la thérapie médicale suite à des chirurgies orthopédiques et même dans la majorité des cas de douleur chronique. En effet, ils font partie des analgésiques les plus couramment utilisés en médecine vétérinaire (6). Ils ont comme but principal de réduire et de moduler la réaction inflammatoire qui suit une blessure ou une intervention chirurgicale afin de contrôler la douleur associée (92). Le mécanisme d'action des AINS est d'inhiber la régulation des cyclooxygénases 1 et 2 (COX-1 et -2), qui participent à la synthèse de prostaglandines. Plus spécifiquement, les COX sont responsables d'incorporer l'oxygène à l'acide arachidonique afin de créer des prostanoides, telles que la thromboxane, la prostacycline ainsi que les prostaglandines E2 et F2 (Fig. 3) (92, 93). Ces facteurs sont reconnus en tant que médiateurs de la réponse inflammatoire et pour leur rôle dans la transmission de la nociception. Donc lorsque les COX 1 et 2 sont inhibés, la synthèse de ces médiateurs est aussi inhibée (92).

Cependant, tous les AINS ont le potentiel d'être toxiques et sont souvent associés à plusieurs effets secondaires. Les effets qui sont le plus souvent observés sont des troubles gastro-intestinaux, rénaux, hépatiques ainsi que des problèmes de coagulation (6). Il a été suggéré que l'inhibition de la cyclooxygénase 2 est associée à l'effet anti-inflammatoire des AINS, tandis que l'inhibition de la cyclooxygénase 1 est responsable des effets secondaires gastro-intestinaux et rénaux (94). Le développement de drogues qui sont sélectives pour la COX-2 tente de résoudre les effets secondaires associés. Elles semblent procurer un effet anti-inflammatoire et analgésique, tout en réduisant les effets néfastes sur le système gastro-intestinal; cependant, il y a de plus en plus d'évidence supportant l'association des COX-2 avec des complications cardiovasculaires chez les humains (94, 95, 96,97).

Malgré ces développements récents en pharmacologie avec l'apparition des nouvelles drogues COX-2 spécifiques, l'usage à long terme des AINS cause toujours des effets secondaires chez les patients (57). La sélection d'un AINS devrait donc toujours être effectuée avec précaution, tout en informant le client des risques potentiels afin d'en maximiser l'efficacité et l'usage sécuritaire (6).

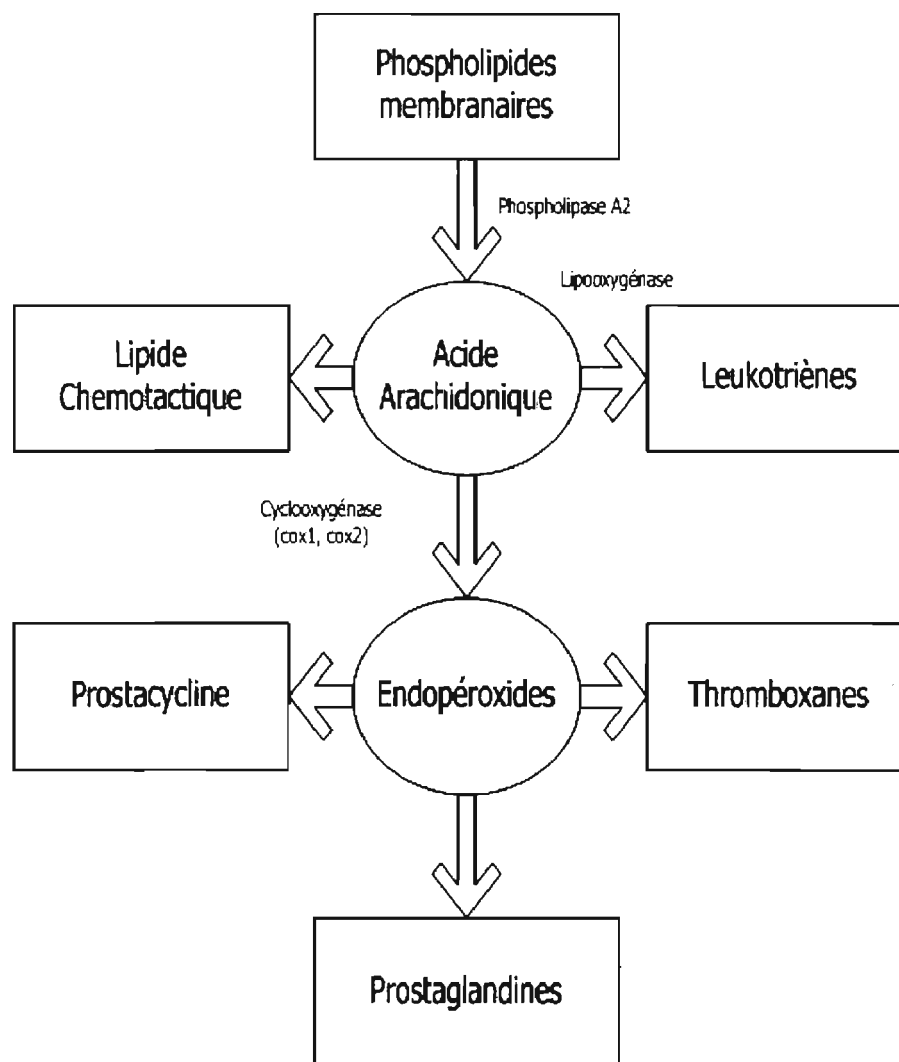


Figure 3 : Influence des corticostéroïdes et AINS sur les cyclooxygénases

Quant à l'utilisation d'AINS pour le contrôle de l'inflammation et de la douleur de blessures tendineuses, les résultats sont un peu contradictoires. On doit aussi considérer que l'effet des AINS sélectifs sur la guérison des tendons et ligaments n'a pas encore été étudié en profondeur. L'information disponible est aussi limitée en ce qui concerne leur effet spécifique sur les différentes phases de la guérison des tendons (98).

Une étude a suggéré que l'utilisation même des AINS pourrait potentiellement contribuer au développement d'une tendinopathie (99). Une autre étude, effectuée sur un modèle de tendon d'Achille de rat, a démontré que l'utilisation des AINS spécifiques était défavorable lorsqu'administrés au début de la guérison du tendon (1 à 5 jours suivant la blessure), mais bénéfique lors de la phase de remodelage. Cette même étude a aussi démontré que suite à l'administration d'AINS, qu'ils soient sélectifs pour la COX-2 ou non, les effets néfastes étaient remarquables sur la force de guérison du tendon ainsi que sur la production de collagène lorsqu'administrés tôt lors de période post-opératoire (100).

D'autres études effectuées sur des cultures de ténocytes suggèrent que l'administration d'AINS affecterait de façon négative la prolifération cellulaire lors de la guérison du tendon. Cette diminution de prolifération cellulaire pourrait contribuer à une réduction de la production des fibres de collagène, résultant ainsi en une guérison moins optimale. Comme il fut mentionné dans la recension de la littérature, la présence de collagène procure au tendon sa capacité de résister aux forces de tension qui lui sont appliquées, tout en lui accordant une flexibilité. Cette affliction empêcherait donc le tendon de retrouver complètement sa rigidité et ses propriétés intrinsèques qui lui confèrent ses qualités, lui permettant son fonctionnement normal (11, 100).

De plus, d'autres études de culture de ténocytes ont même démontré une diminution dans la production de protéoglycans lorsqu'on administrait des AINS simultanément. Puisque les protéoglycans confèrent au tendon sa propriété viscoélastique, une réduction dans leur production nuirait aux fonctions

biomécaniques du tendon (9, 10, 100). Il semble donc que les inhibiteurs de COX, qu'ils soient sélectifs ou non, ont autant d'effets favorables que néfastes sur la guérison des tendons (98).

L'usage des AINS pour le traitement de blessures aux tissus mous, comme les tendons, devrait possiblement être réservé au traitement de la douleur seulement, et non en vue de l'amélioration des différentes phases de la guérison. Un usage judicieux et à court terme des AINS, tout en considérant le type de blessure, le niveau de douleur et l'ampleur du niveau de réadaptation à atteindre, selon le patient, serait la meilleure façon de gérer les blessures tendineuses.

Glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes sont des hormones stéroïdiennes qui agissent en tant que médiateurs pour plusieurs réponses physiologiques (101). Elles sont aussi prescrites comme drogues anti-inflammatoires, surtout sous forme d'injection dans les cas de lésions tendineuses chroniques (102,103). Cependant, certaines études ont démontré que les injections de glucocorticoïdes pour le traitement de tendinopathies pouvaient mener à une rupture du tendon (103,104). Certains glucocorticoïdes ont même été associés avec l'inhibition de la prolifération de ténocytes et de la synthèse de collagène. Ceci pourrait donc possiblement expliquer une des raisons pour lesquelles les tendons sont si susceptibles aux traitements anti-inflammatoires (101,11).

Il fut démontré que l'injection de glucocorticoïdes à l'intérieur du tendon même a des effets néfastes. Une nécrose du collagène et une diminution de la force de tension du tendon furent observées. Les injections péri-tendineuses et l'administration systémique sont habituellement plus sécuritaires et présentent moins de contre-indications (105). Une étude effectuée sur des lapins a aussi démontré les effets indésirables des glucocorticoïdes au site d'insertion du tendon sur l'os. Lorsque l'injection de glucocorticoïdes était près du site d'insertion, ce dernier devenait poreux et fragile, résultant éventuellement en une fracture (106).

Autres anti-inflammatoires

Quelques drogues pourraient potentiellement contribuer au contrôle de l'inflammation tout en procurant moins d'effets secondaires. Le sulfoxyde diméthyle topique (DMSO) par exemple, ainsi qu'une nouvelle classe de drogues connues sous le nom de *Cyclooxygenase Inhibitor Nitric Oxide Donors* (CINOD's) sembleraient offrir des propriétés anti-inflammatoires significatives avec moins de troubles gastro-intestinaux. Cependant, ces drogues étant encore à l'étape expérimentale, des études plus approfondies sont nécessaires afin d'évaluer leur potentiel lors de la gestion des blessures tendineuses (107,108).

Résumé

En résumé, on peut remarquer que malgré la présentation commune des blessures tendineuses et des différents modes de traitement disponibles, plusieurs aspects demeurent toujours inconnus. Ceci démontre que des recherches plus poussées pour découvrir les mécanismes exacts des blessures et des processus de guérison des tendons sont nécessaires afin de pouvoir développer des protocoles de traitements multimodaux. Le projet suivant a ciblé la guérison du tendon suite à une blessure aigüe. Nous voulions observer si une différence serait remarquable entre les tendons sur lesquels la réadaptation physique fut effectuée et ceux sur lesquels aucune manipulation ne fut appliquée. Les détails de modèle expérimental suivent ci-dessous.

But : L'objectif de ce projet est d'évaluer si une différence significative sur la guérison du tendon, plus précisément la présence et l'orientation des fibres de collagène ainsi que la présence cellulaire, peut être observée, selon que l'on applique différentes modalités utilisées en réadaptation animale. De plus, en comparant l'effet anti-inflammatoire potentiel de la réadaptation seule avec la combinaison de la réadaptation et l'administration d'AINS, on pourrait observer si l'usage extensif des AINS procure un effet anti-inflammatoire significatif (6).

Hypothèse : La réadaptation va procurer une amélioration au niveau de la qualité et de la rapidité de la guérison du tendon. Celles-ci seront évaluées en observant et en comparant histologiquement l'orientation et la quantité de fibres de collagène, ainsi que la présence de cellules inflammatoires, entre un groupe avec réadaptation et un groupe contrôle.

MÉTHODOLOGIE

L'étude expérimentale fut conduite sur douze lapins blancs de Nouvelle Zélande. L'étude fut préalablement approuvée par le Comité de Déontologie de l'Expérimentation sur les Animaux (CDEA) de l'Université de Montréal. Six mâles et six femelles d'un poids moyen de 4.11kg (3.29kg-4.51kg), tous reproducteurs retirés, ont été transportés à l'animalerie de la faculté quelques jours avant la chirurgie afin de les acclimater à leur nouvel environnement. Les animaux étaient logés séparément dans une salle désignée.

Méthode chirurgicale

Préalablement à la chirurgie, les lapins ont été pré-médicamentés et induits avec de la kétamine (17mg/kg de poids corporel) et de la xylazine (3mg/kg de poids corporel) toutes deux administrées par voie intramusculaire. Les lapins ont ensuite été préparés de façon aseptique pour la chirurgie. Les deux genoux ont été rasés et nettoyés avec du gluconate de chlorexidine 4%. Les lapins furent intubés par voie endotrachéale et maintenus par isoflurane tout au long de la procédure chirurgicale. Une incision craniomédiale cutanée a été effectuée au niveau du genou et le tendon patellaire fut isolé suite à une dissection des tissus sous-cutanés. À l'aide d'un poinçon de biopsie de taille de 4 mm, un défaut circulaire fut effectué dans le tendon patellaire à distance moyenne entre son insertion patellaire et son insertion tibiale, sur les genoux droit et gauche de chaque sujet (Fig. 4).

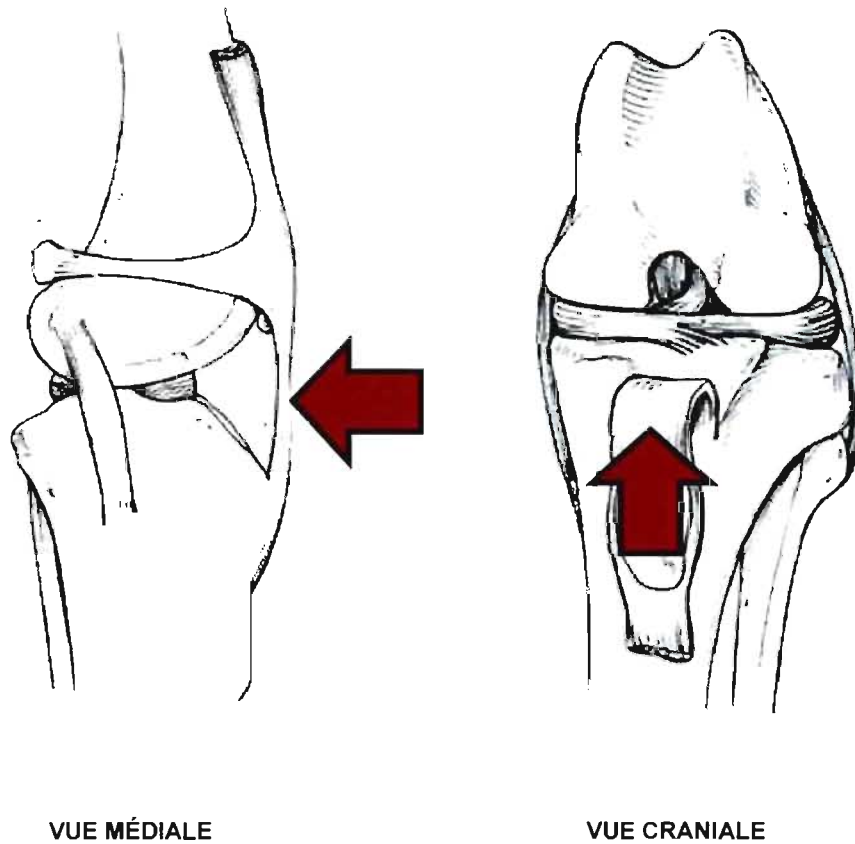


Figure 4 : Localisation du défaut circulaire standardisé ⁽¹⁴⁶⁾

Les lapins furent séparés en deux groupes de façon aléatoire pour l'administration d'AINS sous forme de méloxicam, soit 3 mâles et 3 femelles par groupe (Groupe A et B). Lors du réveil, nous avons administré du méloxicam (AINS) sous-cutané (0.3mg/kg) aux individus du Groupe A. Le méloxicam fut administré aux sujets de ce groupe à intervalles de 24 heures pour une période de 10 jours. Les individus du groupe B n'ont reçu aucun AINS.

Les lapins des deux groupes ont reçu un timbre de Fentanyl de 25mcg suivant la chirurgie. Une fois le réveil complété, les lapins furent extubés. Une fois en position sternale, ils furent retournés à l'animalerie dans leurs cages individuelles. Aucun traitement de réadaptation ne fut administré le jour même de la chirurgie. Les manipulations ont débuté le lendemain de la chirurgie.

Méthode de réadaptation

L'amplitude de mouvements passifs a été effectuée sur le membre pelvien gauche de chaque lapin, soit 2 fois par jour pendant 12 jours. Suite aux manipulations d'amplitude de mouvements, une compresse froide fut appliquée au même genou pour une durée de 5 minutes, et ce, deux fois par jour pendant 12 jours, soit la période de réadaptation. Les manipulations consistaient à fléchir le genou et le maintenir en flexion pour une période de 10 secondes. Par la suite, le genou était mis en extension pour une durée de 10 secondes aussi. Dix répétitions (une répétition consistant en une flexion et une extension) ont été effectuées lors de chaque séance. Suite à la période de réadaptation de 12 jours, les lapins furent euthanasiés par administration de barbituriques intraveineux (100mg/kg).

Histologie

Les tendons patellaires ont été disséqués et prélevés des genoux gauche et droit des 12 lapins. Ils furent fixés avec une solution de formaldéhyde tamponnée de 10% pour une période de 72 heures (Fig. 5). Par la suite, les tendons furent coupés longitudinalement afin d'isoler la partie centrale qui comprenait le défaut circulaire. Cette section fut utilisée pour effectuer les coupes histologiques.

Après avoir été enrobés dans la paraffine, les tendons furent coupés en sections d'une épaisseur de 4 μm . Une coloration d'hématoxyline et éosine (H&E) et safran fut utilisée et les lames furent analysées au microscope. Les observations histologiques furent effectuées à l'aveugle par un pathologiste selon une méthode d'évaluation déjà établie (109). Un champ de vision rectangulaire standardisé fut utilisé pour évaluer les six paramètres : les vaisseaux sanguins, les fibroblastes, les adipocytes, les cellules inflammatoires, les fibres de collagène ainsi que l'orientation de celles-ci. La quantité de vascularisation présente, la taille des fibres de collagène et la quantité d'adipocytes furent comptées par champ de vision. Toutes structures tubulaires qui étaient bordées par des cellules

endothéliales furent considérées comme des vaisseaux sanguins. L'alignement des fibres de collagène fut analysé par lumière polarisée; celle-ci est réfractée et brille lorsqu'elle est dirigée vers les fibres de collagène orientées. Les fibroblastes furent évalués selon leur absence ou leur présence, et les cellules inflammatoires selon qu'il y avait suffisamment d'inflammation pour influencer la réparation ou non. Les lames furent numérotées de façon aléatoire; l'identification réelle de chaque lame ne fut révélée à l'observatrice qu'une fois l'évaluation microscopique complétée.

Observation clinique

Suite à la chirurgie, les lapins étaient sous observation continue jusqu'à ce qu'ils puissent se lever et se nourrir. Par la suite, ils furent observés 3 fois par jour pour les 12 jours de traitement, pour tout signe de douleur. Cette évaluation fut effectuée de façon subjective, en observant s'il y avait changements dans l'appétit de l'animal, ainsi que dans le comportement. Les différences entre individus et entre chaque membre pelvien furent aussi notées lors de l'excision des tendons patellaires suite à l'euthanasie.

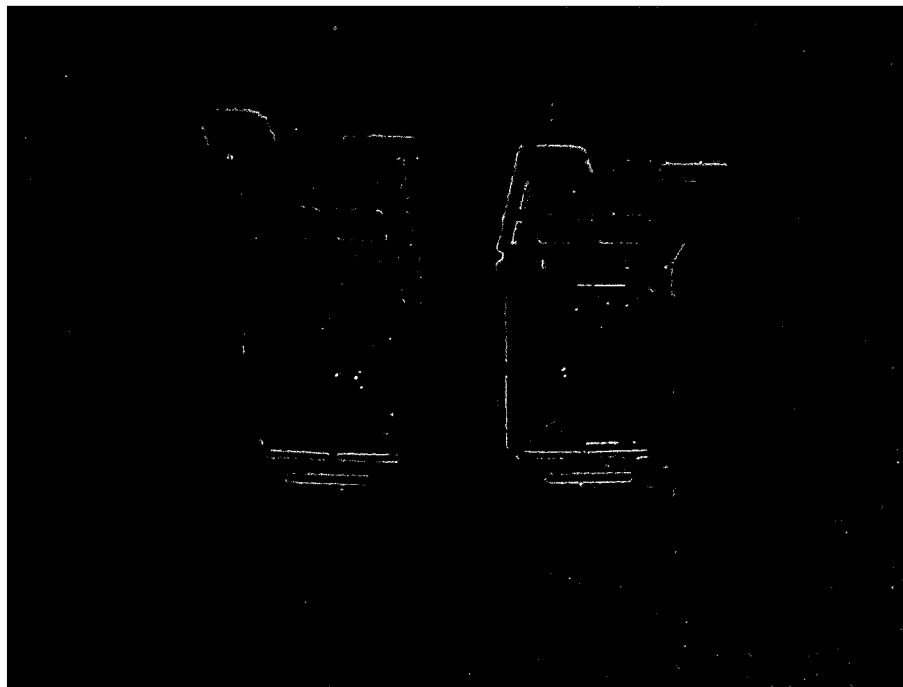


Figure 5 : Tendons patellaires prélevés et fixés : on peut observer le défaut standardisé qui a commencé à cicatriser au centre du tendon.

Évaluation histologique semi-quantitative

L'évaluation microscopique des tendons fut effectuée selon six paramètres différents : la vascularisation, l'infiltration de cellules inflammatoires, la présence de fibroblastes et d'adipocytes, la présence de fibres de collagène ainsi que l'orientation des fibres de collagène. Les paramètres furent évalués de façon semi-quantitative, suivant une échelle ordinale. La vascularisation : apparence normale (1), légère augmentation (2) et augmentation remarquable (3). L'infiltration de cellules inflammatoires : absence (0), présence individuelle de cellules inflammatoires (1), légère infiltration de cellules (2) et infiltration diffuse moyenne de cellules inflammatoires (3). Les fibroblastes et les adipocytes furent évalués selon leur absence (0) ou leur présence (1). Les fibres de collagène furent évaluées selon leur taille : aucune fibre présente (0), fibres de petite taille (1), fibres de taille moyenne (2), fibres de taille similaire au tendon normal (3); et selon leur orientation : normal (1), plus de 70% des fibres sont orientées normalement (2) et désorientées (3).

Les fibroblastes, les adipocytes, la vascularisation, la présence de collagène et l'orientation des fibres de collagène furent comparés entre les observations obtenues des pattes gauches (avec réadaptation) et des pattes droites (sans réadaptation). Quant à l'infiltration de cellules inflammatoires, la comparaison fut effectuée entre les observations des pattes gauches des individus du Groupe A (avec meloxicam) avec ceux du Groupe B (sans meloxicam).

Méthode d'analyse statistique

Pour les évaluations microscopiques, deux méthodes d'analyse non-paramétriques furent utilisées. Pour l'évaluation de la présence d'adipocytes, un test de McNemar pour échantillons appariés fut utilisé. Quant aux autres paramètres (vascularisation, présence et orientation des fibres de collagène et infiltration de cellules inflammatoires) le test de Cochran-Mantel-Haenszel pour mesures répétées fut utilisé.

RÉSULTATS

Chirurgie

Tous les lapins ont bien récupéré après l'anesthésie et aucune complication chirurgicale n'est survenue.

Observation clinique

Lors des deux semaines de traitements suivant la chirurgie, aucun changement de comportement ne fut observé comparativement aux jours précédant l'intervention chirurgicale. Les douze lapins ont pu subir les traitements de réadaptation tels que planifiés. L'amplitude de mouvement, évaluée subjectivement, ne semblait pas différer d'un individu à l'autre; aucun des individus n'éprouvait de la résistance envers la mobilisation appliquée à leur membre pelvien. En palpant et en manipulant les genoux, ceux-ci démontraient tous un peu d'enflure et étaient chauds au toucher. Le contour du genou même était difficile à délimiter dû à l'expansion de celui-ci. Aucune complication ne fut remarquée au niveau de l'incision cutanée.

Lors du prélèvement des tendons patellaires, une différence fut remarquée entre les genoux droits et gauches. L'épaisseur des tendons des genoux droits semblait supérieure à celle des tendons des genoux gauches, et leur excision était aussi moins souple.

Observation histologique

Comparaison avec et sans traitement de réadaptation

Les fibroblastes étaient présents chez tous les individus des deux groupes, donc aucun test statistique ne fut effectué sur ce paramètre.

Aucune différence statistiquement significative ne fut observée en comparant la vascularisation entre les deux groupes. Cependant on peut remarquer qu'un plus grand nombre d'individus sans traitement avaient une augmentation remarquée de la vascularisation ($p > 0.05$) (Tableau I).

Tableau I : Nombre d'individus répartis selon les résultats histologiques de l'observation microscopique de la vascularisation des tendons

	<i>Vascularisation</i>		<u>Total des individus</u>
	<u>Sans Mobilisation</u>	<u>Avec Mobilisation</u>	
Apparence Normale (1)	1	1	2
Légère Augmentation (2)	4	6	10
Augmentation Remarquée (3)	7	5	12
Total des individus	12	12	24

Aucune différence significative ne fut retrouvée entre les deux groupes concernant la taille des fibres de collagène ($p > 0.05$) (voir Tableau II).

Tableau II : Nombre d'individus répartis selon les résultats histologiques de l'observation microscopique de la taille des fibres de collagène des tendons

	<i>Présence de collagène</i>		<u>Total des individus</u>
	<u>Sans Mobilisation</u>	<u>Avec Mobilisation</u>	
Absence (0)	0	0	0
Fibres de petite taille (1)	4	4	8
Fibres de taille moyenne (2)	7	5	12
Fibres de taille normale (3)	1	3	4
Total des individus	12	12	24

Une observation vers l'orientation normale des fibres de collagène semble être présente en examinant le nombre d'individus des deux groupes, mais aucune différence significative ne fut trouvée ($p>0.05$) (Tableau III).

Tableau III : Nombre d'individus répartis selon les résultats histologiques de l'observation microscopique de l'orientation des fibres de collagène des tendons

<i>Orientation des fibres de collagène</i>			
	<u>Sans Mobilisation</u>	<u>Avec Mobilisation</u>	<u>Total des individus</u>
Normale (1)	2	1	3
>70% (2)	2	6	8
Désorientée (3)	8	5	13
Total des individus	12	12	24

Aucune différence statistiquement significative ne fut observée entre les groupes concernant la présence et l'absence d'adipocytes ($p>0.05$) (voir Tableau IV).

Tableau IV : Nombre d'individus répartis selon les résultats histologiques de l'observation microscopique des adipocytes présents dans les tendons

<i>Adipocytes</i>			
	<u>Sans Mobilisation</u>	<u>Avec Mobilisation</u>	<u>Total des individus</u>
Absence (0)	4	7	11
Présence (1)	8	5	13
Total des individus	12	12	24

Comparaison des Groupes A et B avec traitement de réadaptation et administration de meloxicam

Aucune différence significative ne fut remarquée quant à l'infiltration de cellules inflammatoires entre les individus du Groupe A qui ont reçu du meloxicam et ceux du Groupe B qui n'ont reçu aucun AINS ($p > 0.05$) (voir Tableau V).

Tableau V : Nombre d'individus avec traitement de réadaptation répartis selon l'administration de meloxicam

	<i>Infiltration de cellules inflammatoires</i>		
	<u>Groupe A (avec meloxicam)</u>	<u>Groupe B (sans meloxicam)</u>	<u>Total des individus</u>
Absence (0)	1	1	2
Présence de cellules individuelles (1)	4	5	9
Légère infiltration (2)	1	0	1
Moyenne infiltration diffuse (3)	0	0	0
Total des individus	6	6	12

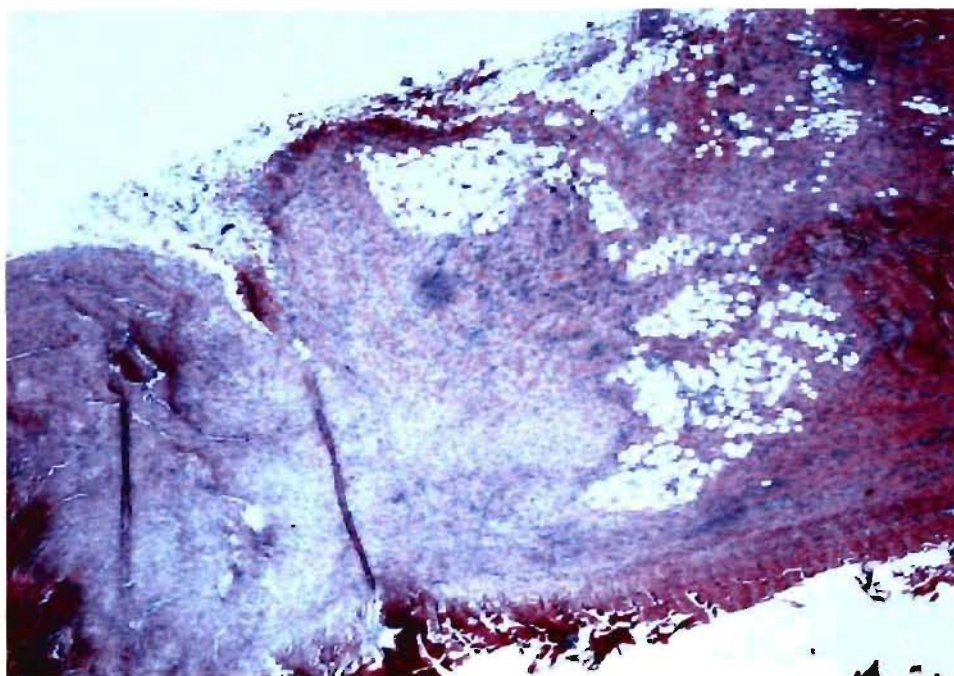


Figure 6 : Coupe histologique d'un des tendons (25x).

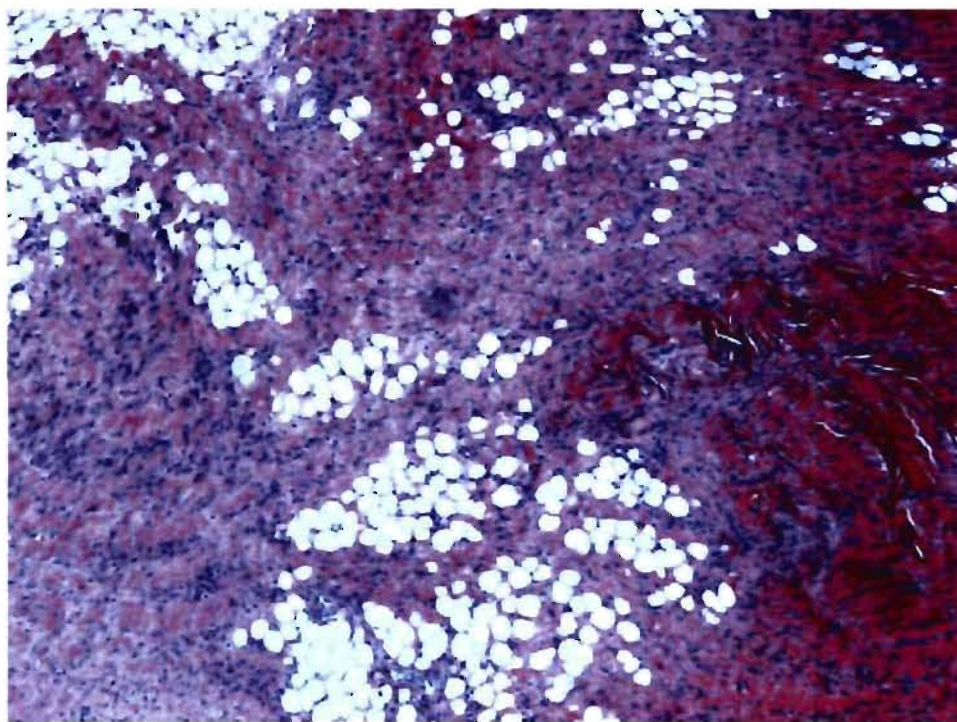


Figure 7 : Infiltration d'adipocytes dans le tendon en réparation (50x).

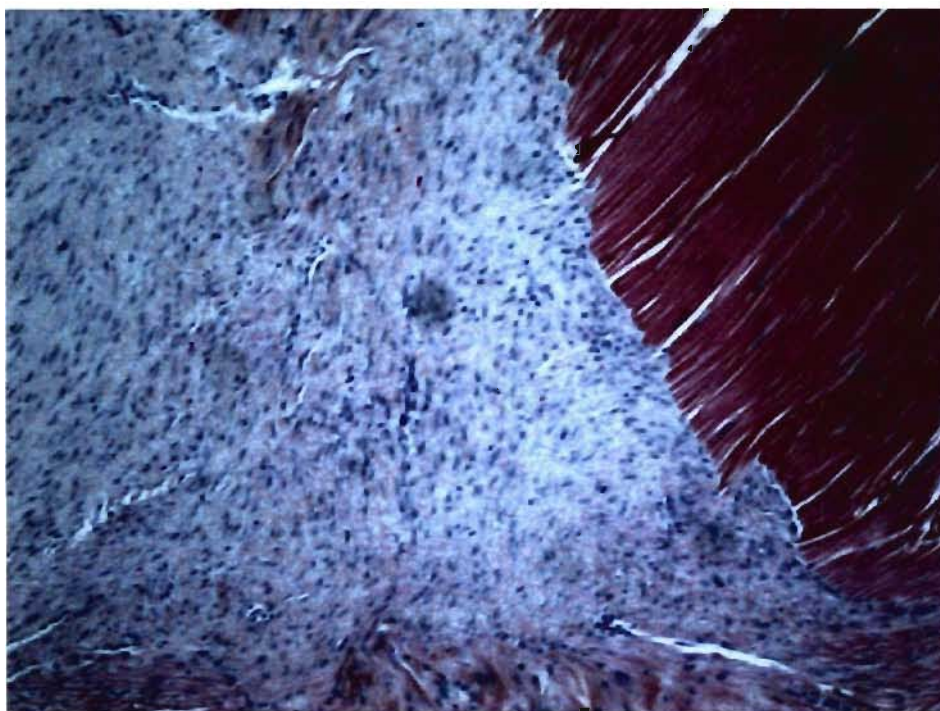


Figure 8 : Intersection entre le tendon normal et le défaut (100x).

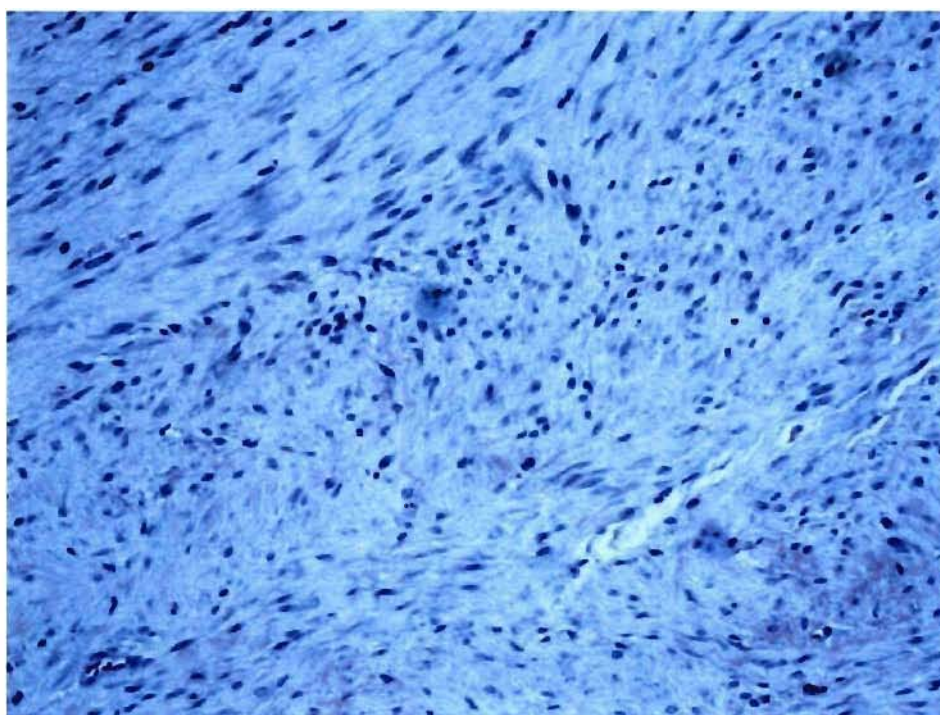


Figure 9: Centre du défaut dans le tendon: on peut observer la désorganisation des fibres de collagène (200x).

DISCUSSION

Les résultats obtenus ont donc démontré une petite tendance positive entre individus, malgré que les différences ne soient pas statistiquement significatives entre les groupes ayant subi le traitement de réadaptation et ceux qui n'ont reçu aucun traitement.

Les résultats obtenus entre les Groupes A et B n'ont démontré aucune différence significative. Cependant, dans ce cas-ci, on tentait d'observer si l'ajout d'un AINS diminuerait de façon significative la présence de cellules inflammatoires, ce qui n'est pas le cas. Ceci sera discuté en détail un peu plus loin.

Observation clinique

Comme il fut déjà mentionné dans la recension littérature, la membrane synoviale est endommagée lors de la chirurgie, permettant ainsi au tissu granulaire et aux ténocytes adjacents d'infiltrer la lésion. Le tissu adjacent peut donc s'ancrer au site de la blessure, créant ainsi des adhérences (1). Ertem et al. (2002) ont déjà démontré que l'amplitude de mouvements passifs appliqués suite à une rupture du tendon d'Achille chez le lapin, résultait en une différence favorable et significative concernant la présence d'adhérences au site chirurgical (110). C'est vraisemblablement ce que l'on a observé dans ce cas-ci.

Vascularisation et prolifération des adipocytes

On remarque qu'un plus grand nombre d'individus qui n'ont pas reçu de traitement démontrent une augmentation remarquée de la vascularisation du tendon. Malgré que la différence ne soit pas significative, la tendance demeure présente. Il en est de même pour la prolifération d'adipocytes dans le tendon blessé; un plus grand nombre d'individus qui n'ont pas subi de traitement démontrent une présence plus élevée d'adipocytes. Certaines études ont déjà suggéré que l'angiogénèse exagérée et que la prolifération d'adipocytes pouvaient

promouvoir la présence de microfissures, et ainsi contribuer à la faiblesse mécanique du tendon déjà blessé (109, 111). De plus, une hypervascularisation pourrait même contribuer à la formation d'un environnement non favorable à la guérison, en promouvant une réponse inflammatoire de longue durée ainsi qu'une quantité élevée de tissu cicatriciel (111). Plusieurs études ont aussi démontré qu'une présence accrue de vascularité affectait négativement les propriétés mécaniques du tendon en réparation (112, 113, 114, 115).

Orientation et présence des fibres de collagène

Un plus grand nombre d'individus n'ayant pas reçu de traitement ont démontré une désorganisation au niveau de l'orientation spatiale des fibres de collagène, tandis qu'un plus grand nombre d'individus ayant subi les traitements avaient plus de fibres de collagène orientées normalement, malgré que les différences ne soient pas statistiquement significatives. Néanmoins, une étude effectuée sur le tendon d'Achille rompu chez le lapin, a démontré une différence significative quant à l'orientation des fibres de collagène; l'alignement des fibres du groupe ayant reçu des traitements d'amplitude de mouvements passifs était de 70%, comparé au groupe contrôle qui était de 20% (110). L'alignement spatial des fibres de collagène aide à optimiser la transmission des forces de tension et de charge appliquées à travers le tendon, et contribue donc au fonctionnement normal du tendon (116, 117).

La littérature concernant la présence et la taille des fibres de collagène est cependant contradictoire. Une étude a démontré que les fibres de collagène ayant un diamètre supérieur offraient une plus grande résistance envers les forces de charge appliquées au tendon (118). Certaines études n'ont pu démontrer de corrélation entre le diamètre des fibres et la capacité du tendon à soutenir de plus grandes forces (119, 120, 121), tandis que d'autres ont remarqué le manque de constante entre les deux facteurs, et ont donc conclu que le diamètre des fibres ne contribue pas exclusivement aux propriétés mécaniques des tendons, et que divers facteurs doivent être en cause (122, 123, 124, 125, 126, 127).

Infiltration de cellules inflammatoires

Comme il fut mentionné précédemment, le manque de différence apparente dans le cas de l'infiltration de cellules inflammatoires est significatif en lui-même. C'est-à-dire que l'on tentait de déterminer si l'utilisation d'AINS procurait un effet supérieur lorsque combiné à l'amplitude de mouvements passifs, quant à l'infiltration de cellules inflammatoires, par rapport à la réadaptation seule. Il fut déjà démontré que l'application de différentes modalités de réadaptation physique augmentait l'efficacité des AINS dans les cas de douleur chronique (6).

Comme il fut déjà mentionné dans la revue de littérature, les anti-inflammatoires sont souvent cause de plusieurs effets secondaires, d'autant plus qu'ils n'aident pas le processus de guérison tel quel (6, 94, 95). De plus, des études récentes ont suggéré que dans le cas des tendinopathies chroniques, il y a présence minimale d'inflammation ou même l'absence complète. Les observations histologiques associées aux affections tendineuses comprennent la désorganisation et même la dégénérescence des fibres de collagène, une présence cellulaire accrue et une inflammation négligeable (128). Les protocoles de traitements pour ces conditions incluant l'administration d'AINS ou de corticostéroïdes devraient donc être reconsidérés (129).

Pour les tendinopathies chroniques, l'usage d'AINS d'une courte durée pourrait être potentiellement favorable en tant qu'analgésique. Dans le cas de blessures tendineuses aiguës, l'administration d'AINS procurerait un effet anti-inflammatoire dans les premiers jours suivant la blessure, mais n'offrirait aucun avantage à la guérison même du tendon (130).

Plusieurs études *in vivo* ont même illustré que l'administration d'AINS suivant la transection chirurgicale du tendon avait des effets désavantageux (131). Deux études différentes, une effectuée sur le tendon du *supraspinatus* chez le rat et l'autre sur le tendon d'Achille, aussi chez le rat, ont toutes deux démontré que l'administration d'AINS semblait diminuer le seuil de charge appliquée avant rupture, de même que le taux de réussite suite à la chirurgie (132, 133).

En recensant la littérature sur l'effet des drogues anti-inflammatoires en général chez les animaux, on remarque qu'il y a beaucoup de contradictions dans les résultats obtenus. Certaines études ont trouvé que l'utilisation d'AINS contribuait à la diminution des propriétés biomécaniques du tendon, tandis que d'autres ont remarqué une résilience accrue du tendon (132, 133, 134, 135, 136, 137). Aucun effet n'a été observé suite à l'administration d'AINS sur la guérison du tendon lors d'une autre étude (138).

Dans le cas présent, il semble qu'aucun effet bénéfique ne fut observé suivant l'administration d'un AINS (le meloxicam dans ce cas-ci) sur la présence de cellules inflammatoires. L'utilisation d'un AINS dans un protocole de traitement pour les cas de blessures tendineuses aiguës devrait donc être reconsidérée.

Limites de l'étude

Comme il fut mentionné précédemment, la guérison du tendon est un processus qui se déroule sur une certaine période de temps que l'on peut diviser en trois phases. La phase inflammatoire débute lors des premières 24 heures; quelques jours plus tard, la phase de prolifération commence. Ce n'est que 6 semaines après la blessure, que l'on peut observer la phase de remodelage telle quelle. C'est durant cette phase que la production maximale de collagène est atteinte (36, 37). Donc, après seulement deux semaines de traitement, on n'a pu observer la phase de remodelage en entier. Si la durée de l'étude avait été prolongée de quelques semaines, il aurait peut-être été possible d'observer des changements significatifs entre les différents paramètres, soit par la durée prolongée du traitement lui-même, le temps supplémentaire accordé à la guérison des tendons, ou même la combinaison de ces deux facteurs.

La taille de l'échantillon n'a peut-être pas permis de constater une différence d'un point de vue statistique. Un plus grand nombre d'individus auraient possiblement pu démontrer de plus grandes différences; plusieurs études sur la

guérison du tendon ont utilisé au moins une vingtaine d'individus (109, 139, 140). De plus, quelques lames n'ont pu être incluses dans l'interprétation à cause de présence d'artéfacts.

La modalité de réadaptation principale à l'étude était l'amplitude de mouvements passifs. Malgré qu'aucune modalité ne fut appliquée à la patte droite des lapins, aucune de celles-ci n'étaient immobilisées complètement pour des raisons d'éthique. Les lapins étaient toujours confinés à leur cage, excepté durant les sessions de réadaptation et lorsque les animaliers nettoyaient les cages. Ils ont donc eu la possibilité de mobiliser eux-mêmes leur patte droite. Si les pattes droites avaient toutes été immobilisées à l'aide d'un bandage ou d'un plâtre, il est possible qu'une différence plus significative aurait été observée. Une étude similaire à celle-ci, mais comportant sur le tendon d'Achille du lapin, a établi que l'amplitude de mouvements passifs offrait des différences macroscopiques et histologiques significatives, par rapport à l'immobilisation complète (110).

En ce qui concerne les méthodes d'évaluations utilisées, l'ajout de l'histomorphométrie aurait définitivement apporté une méthode d'évaluation quantitative à l'étude. Cette méthode aurait été idéale pour porter plus de précision sur les différences observées entre individus, quitte à observer une différence significative.

Quant au modèle, le lapin est convenable pour l'étude de blessures tendineuses; il est de taille supérieure au rat et à la souris, qui sont souvent utilisés comme modèle animal. Leur plus grande taille permet de travailler avec des tendons de taille supérieure aussi (141). Bien que l'objet de cette étude était les animaux de compagnie, l'utilisation d'un modèle de chien aurait été difficile; car même si les chiens sont naturellement sujets aux tendinopathies, les considérations éthiques et monétaires ne sont pas favorables à ce modèle (141).

Différentes modalités à considérer

Plusieurs études ont démontré les bienfaits de l'application du laser thérapeutique dans la guérison du tendon. Chen et al. (2009) ont démontré une augmentation significative de la prolifération de fibroblastes ainsi que de l'expression de l'ARNm du collagène de type I suite à l'irradiation du tendon au laser thérapeutique. Malgré que cette étude fût effectuée *in vitro*, il a été conclu que l'utilisation du laser thérapeutique pouvait accélérer la guérison des blessures tendineuses *in vivo*, dû à la prolifération des fibroblastes et la production de matrice extracellulaire (142).

Demir et al. ont aussi démontré que l'utilisation du laser thérapeutique ainsi que l'application de l'ultrason thérapeutique aidaient à la guérison du tendon. Suite à l'application des modalités, il a été démontré qu'une différence significative était présente dans la guérison du tendon, biochimiquement et biomécaniquement, comparativement au groupe contrôle. Ces deux modalités aident donc à accélérer le processus de guérison du tendon (143).

La prolifération cellulaire ainsi que l'expression du collagène de type I et de type II, sont essentielles à la guérison du tendon (37, 39,82). Il fut démontré que l'utilisation de l'ultrason thérapeutique stimule la prolifération cellulaire, ainsi que la production de collagène de types I et II. Cette modalité démontre donc beaucoup de potentiel quant au traitement de tendinopathies (82).

L'application de la stimulation électrique neuromusculaire (SENM) et la stimulation électrique transcutanée (SETC) pourrait aussi contribuer à la réadaptation du tendon. Comme il fut mentionné dans la revue de littérature, l'application de SENM à bas voltage peut contribuer à la guérison du tendon (75). L'application de SETC de courte durée a su illustrer une influence statistiquement significative au niveau de la production du collagène et de la maturation des nouvelles fibres de collagène, ainsi qu'une meilleure organisation de ces fibres (77).

Une autre modalité à considérer pour la guérison du tendon est la prolothérapie, qui consiste en l'injection de stimulants de production de facteurs de croissance, afin d'induire la croissance de tissus et de cellules normales (144). Malgré qu'aucune étude contrôlée ne soit encore publiée, la possibilité d'utiliser cette modalité pour traiter les blessures aux tissus mous devrait être considérée (144, 145).

Considérations futures

Un modèle d'étude semblable pourrait être utilisé afin d'observer l'effet d'autres modalités thérapeutiques, de même qu'un modèle établi avec une durée prolongée de l'étude pourrait être évalué. La prise de mesures goniométriques permettrait d'évaluer l'amplitude de mouvement tandis que la circonférence de la patte affectée pourrait être comparée à la patte normale afin d'évaluer s'il y avait présence d'atrophie musculaire. Ces deux méthodes d'évaluation permettraient de rajouter une base de comparaison quantitative. D'autres méthodes d'évaluation pourraient aussi être considérées, telles que cultures cellulaires, analyse de différents facteurs comme PGE2, NO, TGF, analyse biochimique et histomorphométrie pour en nommer quelques-unes.

CONCLUSIONS

L'application d'amplitude de mouvements passifs n'a pas semblé offrir une guérison ou un remodelage plus rapide suite à une blessure tendineuse dans ce cas-ci. Les considérations mentionnées précédemment auraient pu contribuer au manque de différences remarquables. Malgré que cette étude n'ait pu démontrer de différences significatives, le modèle établi pourrait être modifié afin d'être utilisé pour des recherches futures. Quant à l'inflammation, une autre étude comprenant un AINS différent devrait être effectuée, afin de confirmer ou de rejeter les résultats obtenus. De telles recherches pourraient permettre de trouver diverses façons d'approcher l'évaluation de blessures tendineuses, et possiblement d'optimiser les protocoles de traitements, tel un meilleur contrôle de l'usage extensif des AINS en médecine vétérinaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sharma, P., Maffulli, N., *Biology of tendon injury: healing, modeling and remodelling*. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2006; 6 (2):p.181-190.
2. Dunning, D., Marcellin-Little, D.J., Gloyd, K.S. *Physical rehabilitation of companion animals. The Next Frontier in Pain Management*. NAVC Clinician's Brief, 2005; p.2-8.
3. Fahie, M.A., *Healing,Diagnosis, Repair and Rehabilitation of Tendon Conditions*. Vet Clin Small Anim., 2005; 35: p.1195-1211.
4. Yasuda, T. et al., *Unfavourable effect of knee immobilization on Achilles tendon healing in rabbits*. Acta Orthop Scand 2000; 71 (1): p. 69–73.
5. Marcellin-Little, D. et al., *Logistics of companion animal rehabilitation*. Vet Clin Small Anim, 2005; 35: p. 1473-1484.
6. Lascelles, B.D., McFarland, J.M., Swann, H., *Guidelines for safe and effective use of NSAIDs in dogs*. Vet Ther 2005; 6 (3): p. 237-251.
7. Jozsa L, et al., *Three-dimensional ultrastructure of human tendons*. Acta Anat (Basel) 1991; 142: p.306-312.
8. Kolt, G.S., Snyder-Mackler, L., *Physical Therapies in Sports and Exercise*, Churchill Livingstone, Edinburgh, 2003.p.27-29.
9. Puxkandl R, Zizak I, Paris O, et al. *Viscoelastic properties of collagen: synchrotron radiation investigations and structural model*. Phil Trans R Soc Lond B Biol Sci 2002; 357: p. 191–197.
10. Robinson PS, Lin TW, Reynolds PR, Derwin KA, Iozzo RV, Soslowky LJ *Strain-rate sensitive mechanical properties of tendon fascicles from mice with genetically engineered alterations in collagen and decorin*. J Biomech Eng 2004; 126: p. 252–257.
11. Benjamin, M., et al., *Structure-function relationships in tendons: a review*. J Anat 2008; 212: p.211–228.
12. Lephart, S.M., Pincivero, D.M., Giraldo, J.L., Fu, F.H., *The role of proprioception in the management and rehabilitation of athletic injuries*. Am J Sports Med 1997; 25: p.130-137.
13. Ackermann, P.W., Li, J., Finn, A., Ahmed, M., Kreicbergs, A., *Autonomic innervation of tendons, ligaments and joint capsules. A morphologic and quantitative study in the rat*. J Orthop Res 2001; 19: p. 372-378.

14. Fukuta S., et al., *Identification of types II, IX and X collagens at the insertion site of the bovine achilles tendon*. Matrix Biol 1998; 17: p. 65–73.
15. Ottani V., et al., *Hierarchical structures in fibrillar collagens*. Micron 2002; 33: p. 587–596.
16. Kjaer M., *Role of extracellular matrix in adaptation of tendon and skeletal muscle to mechanical loading*. Physiol Rev 2004; 84: p. 649–698.
17. Jozsa L, Kannus P., *Human Tendon: Anatomy, Physiology and Pathology. Human Kinetics*. Champaign 1997.
18. Fallon, J., Blevins, F.T., Vogel, K., Trotter, J., *Functional morphology of the supraspinatus tendon*. J Orthop Res 2002; 20: p. 920–926.
19. Screen, H.R., Lee, D.A., Bader, D.L., Shelton, J.C., *An investigation into the effects of the hierarchical structure of tendon fascicles on micromechanical properties*. Proc Inst Mech Eng [H] 2004; 218: p.109–119.
20. Woo, S.L.Y. et al., *Anatomy, biology, and biomechanics of tendon, ligament and meniscus*. Orthopaedic basic science, American Academy of Orthopaedic Surgeon 1994; p. 45–88.
21. Jozsa, L., Kannus, P., Balint, J.B., Reffy, A., *Three-dimensional ultrastructure of human tendons*. Acta Anat 1991; 142: p. 306-312.
22. Y Woo, S. *Contribution of biomechanics to clinical practice in orthopaedics*. Conf Proc IEEE Med Biol Soc. 2004; 7: p.5455.
23. Birk DE, Zycband E., *Assembly of the tendon extracellular matrix during development*. J Anat 1994; 184: p. 457–463.
24. Slatter, D., *Textbook of small animal surgery, 3rd Edition, Vol.2*, Saunders, Philadelphia, 2003; pp.1776-1777, 2268-2270.
25. Kvist, M., *Achilles tendon overuse injuries in athletes*. Sports Med 1994; 18: p. 173-201.
26. Soldatis, J.J., Goodfellow, D.B., Wilber, J.H., *End-to-end operative repair of Achilles tendon rupture*. Am J Sports Med 1997; 25: p. 90-95.
27. Sharma, P., Maffulli, N., *Tendon injury and tendinopathy: healing and repair*. J Bone Joint Surg Am 2005; 87: p.187-202.
28. Goodship, A.E., Birch, H.L., Wilson, A.M., *The pathobiology and repair of tendon and ligament injury*. Vet Clin North Am Equine Pract 1994; 10: p.323-349.

29. Bestwick, C.S., Maffulli, N., *Reactive oxygen species and tendon problems: review and hypothesis*. Sports Med Arthroscopy Rev 2000; 8: p. 6-16.
30. Birch, H.L., Wilson, A.M., Goodship, A.E., *The effect of exercise-induced localised hyperthermia on tendon cell survival*. J Exp Biol 1997; 200(Pt 11): p.1703-1708.
31. Yuan, J., Wang, M.X., Murrell, G.A., *Cell death and tendinopathy*. Clin Sports Med 2003; 22: p. 693-701.
32. Stone, D., Green, C., Rao, U., Aizawa, H., Yamaji, T., Niyibizi, C., Carlin, G., Woo, S.L., *Cytokine-induced tendinitis: a preliminary study in rabbits*. J Orthop Res 1999; 17: p.168-177.
33. Sullo, A., Maffulli, N., Capasso, G., Testa, V., *The effects of prolonged peritendinous administration of PGE1 to the rat Achilles tendon: a possible animal model of chronic Achilles tendinopathy*. J Orthop Sci 2001; 6: p.349-357.
34. Corps, A.N., Harrall, R.L., Curry, V.A., Fenwick, S.A., Hazleman, B.L., Riley, G.P., *Ciprofloxacin enhances the stimulation of matrix metalloproteinase 3 expression by inter leukin-1beta in human tendon-derived cells. A potential mechanism of fluoroquinolone-induced tendinopathy*. Arthritis Rheum 2002; 46: p. 3034-3040.
35. Riley, G.P., et al., *Matrix metalloproteinase activities and their relationship with collagen remodelling in tendon pathology*. Matrix Biol 2002; 21: p.185-195.
36. Murphy, P.G., Loitz, B.J., Frank, C.B., Hart, D.A., *Influence of exogenous growth factors on the synthesis and secretion of collagen types I and III by explants of normal and healing rabbit ligaments*. Biochem Cell Biol 1994; 72: p. 403-409.
37. Oakes, B.W., *Tissue healing and repair: tendons and ligaments*. In: Frontera WR (ed) Rehabilitation of Sports Injuries: Scientific Basis. Blackwell Science, Oxford, UK; 2003: p. 56-98.
38. Tillman, L.J., Chasan, N.P., *Properties of dense connective tissue and wound healing*. In: Hertling D, Kessler RM (eds) Management of Common Musculoskeletal Disorders. Lippincott, Philadelphia, USA; 1996; p. 8-21.
39. Abrahamsson, S.O., *Matrix metabolism and healing in the flexor tendon. Experimental studies on rabbit tendon*. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg Suppl 1991; 23: p. 1-51.
40. Amiel, D., Akeson, W., Harwood, F.L., Frank, C.B., *Stress deprivation effect on metabolic turnover of medial collateral ligament collagen*. Clin Orthop 1987; 172: p.25-27.

41. Hooley, C.J., Cohen, R.E., *A model for the creep behaviour of tendon*. Int J Biol Macromol 1979; 1: p. 123-132.
42. Darmani, H., et al., *Single dose of inductible nitric oxide synthase inhibitor induces prolonged inflammatory cell accumulation and fibrosis around injured tendon and synovium*. Mediators Inflamm, 2004; 13 (3): p.157-64.
43. Manske, P.R., *Flexor tendon healing*. J Hand Surg (Br) 1988; 13: p. 237-245.
44. Sjaastad, O.V., Hove, K., Sand, O., *Physiology of domestic animals*. Scandinavian Veterinary Press, Oslo, 2003; p. 256-272.
45. Uchida, H., et al., *Stress deprivation simultaneously induces over-expression of interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha, and transforming growth factor-beta in fibroblasts and mechanical deterioration of the tissue in the patellar tendon*. Journal of Biomechanics, 2005; 38: p.791-798.
46. Molloy, T., et al., *The roles of growth factors in tendon and ligament healing*. Sports Med, 2003; 33 (5): p. 381-394.
47. Flick, J., et al., *Cyclic loading alters biomechanical properties and secretion of PGE2 and NO from tendon explants*. Clinical Biomechanics, 2006; 21: p.99-106.
48. Hsu, C., Chang, J., *Clinical implications of growth factors in flexor tendon wound healing*. J Hand Surg, 2004; 29A (4): p.551-563.
49. Cilli, F., et al. *Prostaglandin E2 affects proliferation and collagen synthesis by human patellar tendon fibroblasts*. Clin J Sport Med, 2004; Jul; 14(4): p.232-6
50. Skutek, M., et al., *Cyclic mechanical stretching enhances secretion of Interleukin 6 in human tendon fibroblasts*. Knee Surg, Sports Traumatol, Arthrosc, 2001; 9: p. 322-326.
51. Khan, M.H., et al., *Repeated exposure of tendon to Prostaglandin-E2 leads to localized tendon degeneration*. Clin J Sport Med, 2005; 15 (1): p. 27-33.
52. Darmani, H., Crossan, J.C., Curtis, A., *Single dose of inductible nitric oxide synthase inhibitor induces prolonged inflammatory cell accumulation and fibrosis around injured tendon and synovium*. Mediators Inflamm., 2004; 13 (3): p. 157-64.
53. Alexander, R.M., *Elastic mechanisms in primate locomotion*. Z Morphol Anthropol 1991; 78: p. 315-320.
54. Best, T.M., Garrett, W.E., *Basic science of soft tissue: muscle and tendon*. In: DeLee JC, Drez D (eds) Orthopaedic Sports Medicine: Principles and Practice. WB Saunders, Philadelphia, USA; 1994; p. 25-45.

55. O'Brien, M., *Functional anatomy and physiology of tendons*. Clin Sports Med 1992; 11: p. 505-520.
56. Mosler, E., et al., *Stress-induced molecular rearrangement in tendon collagen*. J Mol Biol 1985; 182: p. 589-596.
57. Millis, D.L., Levine, D., Taylor, R.A., *Canine Rehabilitation and Physical Therapy*. Saunders, Missouri, 2004; p.5-6.
58. Curwin, S.L., Stanish, W.D., *Tendinitis: Its Etiology and Treatment*. Collamore Press, Lexington, USA; 1984.
59. Sasaki, N., Shukunami, N., Matsushima, N., Izumi, Y., *Time-resolved X-ray diffraction from tendon collagen during creep using synchrotron radiation*. J Biomech 1999; 32: p. 285-292.
60. Yasuda, K., Hayashi, K., *Changes in biomechanical properties of tendons and ligaments from joint disuse*. Osteoarthritis Cartilage, 1999; 7 (1): p.122-9.
61. Akeson, W.H., et al., *Collagen cross-linking alterations in joint contractures: changes in the reducible cross-links in periarticular connective tissue collagen after nine weeks of immobilization*. Connect Tissue Res 1977; 5: p.15-19.
62. Kannus, P., Jozsa, L., Natri, A., Jarvinen, M., *Effects of training, immobilization and remobilization on tendons*. Scand J Med Sci Sports 1997; 7: p.67-71.
63. Montgomery, R.D., *Healing of muscle, ligaments, and tendons*. Semin Vet Med Surg (Small Anim), 1989; 4 (4): p. 304-11.
64. Cherdchutham, W., et al., *Effects of exercise on biomechanical properties of the superficial digital flexor tendon in foals*. Am J Vet Res, 2001; 62 (12): 1859-64.
65. Tipton, C.M., et al., *The influence of physical activity on ligaments and tendons*. Med Sci Sports, 1975; 7(3): p.165-75.
66. Szomor, Z.L., et al., *Overexpression of nitric oxide synthases in tendon overuse*. J Orthop Res, 2006; 24: p.80-86.
67. Shukla, A., et al., *Nitric oxide inhibits wound collagen synthesis*. Mol Cell Biochem, 1999; 200: p.27-33.
68. Zhao, C., et al., *Short-term assessment of optimal timing for postoperative rehabilitation after flexor digitorum profundus tendon repair in a canine model*. J Hand Ther, 2005; 18 (3): p. 322-329.
69. Grewal, R., et al., *Evaluation of passive and active rehabilitation and of tendon repair for partial tendon lacerations after three weeks of healing in canines*. Clin Biomech (Bristol, Avon), 2006; 21 (8): p. 804-9.

70. Chow, J.A., et al., *Controlled motion rehabilitation after flexor tendon repair and grafting. A multi-centre study.* J Bone Joint Surg [Br], 1988; 70-B: p. 591-5.
71. Ho, S.S., et al., *The effects of ice on blood flow and bone metabolism in knees.* Am J Sports Med, 1994; 22 (4): p. 537-40.
72. Knight, K.L., *Temperature changes resulting from cold application.* Cryotherapy in sport injury management, Champaign I11, 1995; Human Kinetics Publishers.
73. Krauspe, R., et al., *Sensory innervation of the anterior cruciate ligament. An electrophysiological study of the response properties of single identified mechanoreceptors in the cat .* J Bone Joint Surg Am, 1992; 74 (3): p. 390-7.
74. Park, S.H., Silva, M., *Neuromuscular electrical stimulation enhances fracture healing: Results of an animal model.* J Ortho Res, 2003; 22 (2): p. 382-387.
75. Chan, H.K., Fung, D.T., Ng, G.Y., *Effects of low-voltage microamperage stimulation on tendon healing in rats.* J Orthop Sports Phys Ther, 2007; 37(7): p. 399-403.
76. Sherry, J.E., et al., *Effect of burst-mode Transcutaneous electrical nerve stimulation on peripheral vascular resistance.* Phys Ther, 2001; 81 (6): p. 1183-91.
77. Burssens, P., et al., *Influence of bursts TENS stimulation on collagen formation after Achilles tendon suture in man. A histological evaluation with Movat's pentachrome stain.* Acta Orthop Belg, 2005; 71(3): p. 342-6.
78. Murrell, G.A., et al., *Modulation of tendon healing by nitric oxide.* Inflamm Res, 1997; 46 (1): p.19-27.
79. Young, S.R., Dyson, M., *The effect of therapeutic ultrasound on angiogenesis.* Ultrasound Med Biol, 1990; 16 (3): p.261-9.
80. Young, S.R., Dyson, M., *Macrophage responsiveness to therapeutic ultrasound.* Ultrasound Med Biol, 1990; 16 (8):p. 809-16.
81. Frieder, S., Weisberg, J., *A pilot study: the therapeutic effect of ultrasound following partial rupture of Achilles tendons in male rats.* J Orthop Sports Phys Ther, 1988; 10:p.39-46.
82. Tsai, Wen-Chung, Chen, Jannie Ying-Syuan, Pang, Jong-Hwei S., Hsu, Chih-Chin, Lin, Miao-Sui and Chieh, Liang-Wei, *Therapeutic Ultrasound Stimulation of Tendon Cell Migration.* Connective Tissue Research 2008; 49:5: p. 367-373
83. Carvalho, P.T.C., et al., *Histological study of tendon healing in malnourished Wistar rats treated with ultrasound therapy.* Acta Cir Bras, 2006; 21 Suppl 4.

84. Walsh, W.R., et al., *Effects of low-intensity pulsed ultrasound on tendon-bone healing in an intra-articular sheep knee model*. J Arthro Rel Surg, 2007; Feb; 23 (2):p. 197-204.
85. Tsai, W.-C., et al., *Ultrasound stimulation of types I and III collagen expression of tendon cell and upregulation of transforming growth factor β* . J Orthop Res, 2006; 24 (6):p. 1310-1316.
86. Tsai, W.-C., et al., *Ultrasound stimulation of tendon cell proliferation and upregulation of proliferating cell nuclear antigen*. J Orthop Res, 2004; 23 (4):p. 970-976.
87. Molloy, T., et al., *Microarray analysis of healing rat Achilles tendon:evidence for glutamate signalling mechanisms and embryonic gene expression in healing tendon tissue*. J Orthop Res, 2006; 24: p. 842-855.
88. Carrhino, P.M., et al., *Comparative study using 685-nm and 830-nm lasers in the tissue repair of tenotomized tendons in the mouse*. Photomedicine and Laser Surgery, 2006; 24 (6):p. 754-758.
89. Bravo, G., et al., *A weight bearing, water-based exercise program for osteopenic women: its impact on bone, functional fitness, and well-being*. Arch Phys Med Rehabil, 1997; 78 (12):p. 1375-80.
90. Templeton, M.S., Booth, D.L., O'Kelly, W.D., *Effects of aquatic therapy on joint flexibility and functional ability in subjects with rheumatic disease*. J Orthop Sports Phys Ther, 1996; (23 (6):p. 376-81.
91. Tovin, B.J., et al., *Comparison of the effects of exercise in water and on land on the rehabilitation of patients with intra-articular anterior cruciate ligament reconstructions*. Phys Ther, 1994; 74 (8):p. 710-719.
92. Furst, D.E., *Meloxicam: selective COX-2 inhibition in clinical practice*. Semin Arthritis Rheum 1997; 26 (6 Suppl 1): p. 21-27.
93. Khanapure, S.P., et al., *Eicosanoids in inflammation :biosynthesis, pharmacology, and therapeutic frontiers*. Current Topics in Medicinal Chemistry, 2007; 7 (3):p. 311-340.
94. Furst, D.E., *Meloxicam: selective COX-2 inhibition in clinical practice*. Semin Arthritis Rheum 1997; 26 (6 Suppl 1): p. 21-27.
95. Vane, J.R., Botting, R.M., *New insights into mode of action of anti-inflammatory drugs*. Inflamm Res 1995; 44: p.1-10.
96. Schnitzer, T.J., *Update on guidelines for the treatment of chronic musculoskeletal pain*. Clin Rheumatol 2006; 25 (Suppl 1): p. S22–S29.
97. Langford, R.M., *Pain management today-what have we learned?* Clin Rheumatol 2006; 25 (Suppl 1): p. S2–S8.

98. Radi, Z.A., *Pathophysiology of cyclooxygenase inhibition in animal models*. Toxicologic Pathology 2009; 37: p. 34-46.
99. Li, Z., et al., *Inflammatory response of human tendon fibroblasts to cyclic mechanical stretching*. The American Journal of Sports Medicine 2004; 32 (2):p. 435-440.
100. Marsolais, D., Cote, C. H., and Frenette, J., *Nonsteroidal anti-inflammatory drug reduces neutrophil and macrophage accumulation but does not improve tendon regeneration*. Lab Invest 2003; 83: p. 991-99.
101. Scutt, N., Rolf, C.G., Scutt, A., *Glucocorticoids inhibit tenocyte proliferation and tendon progenitor cell recruitment*. J Orthop Res, 2006; Feb; p. 173-182.
102. Yudt, M.R., Cidlowski, J.A., *The glucocorticoid receptor: coding a diversity of proteins and responses through a single gene*. Mol Endocrinol 2002; 16: p.1719- 1726.
103. Bamji, A.N. et al.. *What do rheumatologists do? A pilot audit study*. Br J Rheumatol 1990; 29: p. 295-298.
104. Gottlieb, N.L., Riskin, W.G., *Complications of local corticosteroid injections*. JAMA 1980; 243:1547-1548.
105. Fredberg, U., *Local corticosteroid injection in sport: review of literature and guidelines for treatment*. Scand J Med Sci Sports, 1997; 7 (3): p. 131-9.
106. Seneviratne, A.M., et al., *The effect of corticosteroid induced osteoporosis on tendon insertion sites in a rabbit model*. Proceedings of the 45th Annual Meeting, Orthopedic Research Society, 1999; p.68.
107. Stefano, et al., *Cyclo-oxygenase (COX) inhibiting nitric oxide donating (CINODs) drugs: a review of their current status*. Current Topics in Medicinal Chemistry, 2007; 7 (3):p. 277-282.
108. Albrechtsen, S.J., Harvey, J.S. Jr., *Dimethyl sulfoxide. Biomechanical effects on tendons*. Am J SPORTS Med, 1982; 10 (3):p. 177-9.
109. Zhou, J., et al., *Quantitative histology and ultrastructure fail to explain weakness of immobilised rabbit Achilles' tendons*. Arch Phys Med Rehabil 2007; 88 (9): p. 1177-1184.
110. Ertem, K., et al., *The effect of continuous passive motion after repair of Achilles tendon ruptures: an experimental study in rabbits*. Acta Orthop Traumatol Turc 2002; 36: p. 141-146.
111. Nakamura, K., et al., *Effect of eccentric exercise on the healing process of injured patellar tendon in rats*. J Orthop Sci 2008; 13: p. 371-378.

112. Ohno, K., et al., *Effects of complete stress-shielding on the mechanical properties and histology of in situ frozen patellar tendon*. J Orthop Res 1993; 14: p. 592–602.
113. Keira, M., et al., *Mechanical properties of the anterior cruciate ligament chronically relaxed by elevation of the tibial insertion*. J Orthop Res 1996; 14: p. 157–166.
114. Weiler, A., et al., *Biomechanical properties and vascularity of an anterior cruciate ligament graft can be predicted by contrast-enhanced magnetic resonance imaging A two-year study in sheep*. Am J Sports Med 2001; 29: p. 751–761.
115. Yoshikawa, T., Tohyama, H., Katsura, T., et al., *Effects of local administration of vascular endothelial growth factor on mechanical characteristics of the semitendinosus tendon graft after anterior cruciate ligament reconstruction in sheep*. Am J Sports Med 2006; 12:p. 1918–1925.
116. Yamamoto, N., et al, *Effects of stress shielding on the mechanical properties of rabbit patellar tendon*. J Biomech Eng 1993; 115 pp. 23–28.
117. Klein, L., Dawson, M.H., Heiple, K.G., *Turnover of collagen in the adult rat after denervation*. J Bone Joint Surg Am 1977; 59 pp. 1065–1067.
118. Parry, D.A.D., Craig, A.S., *Quantitative electron microscopic observations of the collagen fibrils in rat tail-tendon*. Biopolymers 1977; 16: p. 1013–1015.
119. Amiel, D., et al., *Tendons and ligaments: A morphological and biochemical comparison*. J Orthop Res 1984; 1: p. 257–265.
120. Fratzl, P., et al., *Fibrillar structure and mechanical properties*. J Struct Biol 1998; 122: p. 119–122.
121. Derwin, K.A., et al., *Proteoglycans and glycosaminoglycan fine structure in the mouse tail tendon fascicle*. J Orthop Res 2001; 19:p. 269–277.
122. Lavagnino, M. et al., *Collagen fibril diameter distribution does not reflect changes in the mechanical properties of in vitro stress-deprived tendons*. J Biomech 2005; 38:p. 69–75.
123. Amiel, D. et al., *The effect of immobilization on collagen turnover in connective tissue: a biochemical-biomechanical correlation*. Acta Orthop Scand 1982; 53:p. 325–332.
124. Newton, P.O. et al., *Immobilization of the knee joint alters the mechanical and ultrastructural properties of the rabbit anterior cruciate ligament*. J Orthop Res 1995; 13:p. 191–200.

125. Derwin K.A., Soslowsky, L.J., *A quantitative investigation of structure-function relationships in a tendon fascicle model*. J Biomech Eng 1999; 121:p. 598–604.
126. Christiansen, D.L., Huang, E.K., Silver, F.H., *Assembly of type I collagen: fusion of fibril subunits and the influence of fibril diameter on mechanical properties*. Matrix Biol 2000; 19: p. 409–420.
127. Derwin, K.A., Soslowsky, L.J., Kimura, J.H., Plaas, A.H., *Proteoglycans and glycosaminoglycan fine structure in the mouse tail tendon fascicle*. J Orthop Res 2001; 19:p. 269–277.
128. Khan K.M. et al., *Histopathology of common tendinopathies. Update and implications for clinical management*. Sports Med. 1999; 27: p.393–408.
129. Andres, B.M., Murrell, G.A.C., *Treatment of tendinopathy*. Clin Orthop Relat Res 2008; 466: p. 1539-1554.
130. Mehallo, C.J., Drezner, J.A., Bytomski, J.R., *Practical management: nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use in athletic injuries*. Clin J Sport Med 2006; 16: p.170–174.
131. Ferry, S.T. et al., *The effects of common anti-inflammatory drugs on the healing rat patellar tendon*. Am J Sports Med 2007; 35 (8): p. 1326-1333.
132. Cohen, D.B., Kawamura, S., Ehteshami, J.R., Rodeo, S.A., *Indomethacin and celecoxib impair rotator cuff tendon to bone healing*. Am J Sports Med 2006; 34: p.1-8.
133. Virchenko, O., Skoglund, B., Aspenberg, P., *Parecoxib impairs early tendon repair but improves later remodeling*. Am J Sports Med 2004; 32: p.1743-1747.
134. Kulik, M.I., Smith, S., Hadler, K., *Oral ibuprofen: evaluation of its effect on peritendinous adhesions and the breaking strength of a tenorrhaphy*. J Hand Surg [Am] 1986; 11:p.110-120.
135. Carlstedt, C.A., Madsen, K., Wredmark, T., *The influence of indomethacin on tendon healing: a biomechanical and biochemical study*. Arch Orthop Trauma Surg 1986;105:p.332-336.
136. Forslund, C., Bylander, B., Aspenberg, P., *Indomethacin and celecoxib improve tendon healing in rats*. Acta Orthop Scand 2003; 74: p.465-469.
137. Vogel, H.G., *Mechanical and chemical properties of various connective tissue organs in rats as influenced by non-steroidal antirheumatic drugs*. Connect Tissue Res 1977; 5:p.91-95.
138. Thomas, J., Taylor, D., Crowell, R., Assor, D., *The effect of indomethacin on Achilles tendon healing in rabbits*. Clin Orthop Relat Res 1991; 272: p.308-311.

139. Hadjicostas, P.T., et al., *Morphologic and histologic comparison between the patella and hamstring tendon grafts: a descriptive and anatomic study*. *Arthroscopy* 2007; 23 (7): p.751-756.
140. Dovan, T.T. et al., *Flexor Digitorum Profundus Tendon to Bone Tunnel Repair: A Vascularization and Histologic Study in Canines*. *J Hand Surg* 2005; 30A(2): p. 246-257.
141. Warden, S.J., *Animal models for the study of tendinopathy*. *Br J Sports Med* 2007; 41: p.232–240.
142. Chen, C-H. et al., *Low-Level Laser Irradiation Promotes Cell Proliferation and mRNA Expression of Type I Collagen and Decorin in Porcine Achilles Tendon Fibroblasts In Vitro*. *J Orthop Res* 2009; 27(5): p.646-50.
143. Demir, H. et al., *Comparison of the effects of laser, ultrasound, and combined laser + ultrasound treatments in experimental tendon healing*. *Lasers Surg Med* 2004; 35(1): p.84-9.
144. Fullerton, B.D., *High-resolution ultrasound and magnetic resonance imaging to document tissue repair after prolotherapy: a report of 3 cases*. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89(2): p. 377-385.
145. Paoloni, P.A., Orchard, J.W., *The use of therapeutic medications for soft-tissue injuries in sports medicine*. *Med J Aust* 2005; 183 (7): p.384-388.
146. Kainer, R.A., McCracken, T.O., *Dog Anatomy: A Coloring Atlas*. Teton New Media, 2003.