

Université de Montréal

**Activité des fibres nociceptives lors de l'inhibition d'une  
douleur expérimentale au dos par une manipulation  
vertébrale**

*Par Benjamin Provencher*

Programme de sciences biomédicales, Faculté de médecine  
En extension à l'Université du Québec à Trois-Rivières

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de  
Maîtrise ès sciences (M. Sc.) en sciences biomédicales

Décembre 2020

© Benjamin Provencher, 2020



Université de Montréal

Programme de sciences biomédicales, Faculté de médecine en extension à l'Université du  
Québec à Trois-Rivières

---

*Ce mémoire intitulé*

**Activité des fibres nociceptives lors de l'inhibition d'une douleur expérimentale au dos par  
une manipulation vertébrale**

*Présenté par*

**Benjamin Provencher**

*A été évalué par un jury composé des personnes suivantes*

**Stéphane Sobczak**  
Président-rapporteur

**Mathieu Piché**  
Directeur de recherche

**Marc O. Martel**  
Membre du jury



## Résumé

Les douleurs vertébrales sont fréquentes et incapacitantes. La manipulation vertébrale peut soulager certaines de ces douleurs. Cependant, les mécanismes neurophysiologiques sous-jacents à ces effets hypoalgésiques restent à élucider. La littérature scientifique actuelle suggère que la manipulation inhibe des processus nociceptifs relatifs aux fibres C (sommation temporelle), alors que les processus nociceptifs liés aux fibres A $\delta$  demeurent inchangés. Toutefois, cela n'a jamais été démontré à l'aide de mesures neurophysiologiques. L'objectif de ce mémoire était donc de clarifier comment la douleur et l'activité des fibres nociceptives sont modulées par une manipulation vertébrale. Pour ce faire, un laser infrarouge a été utilisé afin d'activer les fibres nociceptives et d'induire une douleur au dos chez des participants sains. Ceux-ci étaient aléatoirement distribués en quatre groupes : manipulation vertébrale appliquée sur la zone douloureuse, manipulation vertébrale appliquée distalement à la zone douloureuse, intervention placebo appliquée sur la zone douloureuse et aucune intervention. L'activité cérébrale liée à l'activation des fibres nociceptives et les évaluations de douleur des participants ont été mesurées puis comparées dans le temps entre les groupes. Les résultats démontrent qu'une manipulation vertébrale appliquée au site douloureux diminue significativement la douleur au dos induite par le laser. De plus, cette hypoalgésie est indépendante de processus nociceptifs relatifs aux fibres A $\delta$ . Il est possible que la diminution de douleur observée soit due à une inhibition de l'activité des fibres nociceptives C, toutefois cela n'a pas pu être confirmé dans ce mémoire. Ces connaissances pourraient éventuellement servir à mieux guider l'utilisation du traitement.

**Mots-clés** : Manipulation vertébrale, douleur, fibres nociceptives, hypoalgésie, activité cérébrale, électroencéphalographie, chiropratique.



## Abstract

Spine pain is a common and debilitating condition. The management of back pain by spinal manipulative therapy is recommended by several clinical practice guidelines. However, the neurophysiological mechanisms underlying the hypoalgesic effects of spinal manipulation are still unclear. The current literature suggests that spinal manipulation inhibits nociceptive processes related to C-fiber activation (temporal summation) while nociceptive processing related to A $\delta$ -fiber activation is unaffected. Yet, this has never been examined with neurophysiological measurements. Therefore, the aim of this thesis was to determine how nociceptive fiber activity is modulated by spinal manipulation. In healthy participants, an infrared laser was used to activate nociceptive fibers and induce back pain. Participants were randomized into four groups: spinal manipulation applied to the painful area, spinal manipulation applied remotely to the painful area, placebo intervention applied to the painful area, and no intervention. Brain activity related to the activation of nociceptive fibers as well as pain ratings were compared over time between groups. The results indicate that spinal manipulation applied to the painful area significantly reduced laser-evoked back pain. This hypoalgesia occurred independently of nociceptive processes related to A $\delta$  fibers, as indicated by the lack of significant change in laser evoked-potential amplitude. It may be caused by the inhibition of the C fiber activity, but this remains to be clarified in future studies. These results could provide scientific bases for the management of back pain with spinal manipulative therapy.

**Keywords:** Spinal manipulation, pain, nociceptive fibers, hypoalgesia, brain activity, electroencephalography, chiropractic.





# Table des matières

Résumé .....	5
Abstract.....	7
Table des matières.....	9
Liste des tableaux .....	13
Liste des figures .....	15
Liste des sigles et abréviations.....	17
Remerciements.....	21
Chapitre 1 – Introduction.....	23
1.1 Mise en contexte .....	23
1.2 L'étude de la douleur .....	24
1.2.1 Douleur et nociception .....	24
1.2.2 Les fibres nociceptives .....	27
1.2.3 Le laser comme outil pour étudier le système nociceptif.....	28
1.2.4 L'électroencéphalographie comme mesure du traitement nociceptif.....	29
1.2.4.1 Les potentiels évoqués.....	30
1.2.4.2 Les analyses temps-fréquences .....	32
1.3 Les mécanismes de sensibilisation à la douleur.....	33
1.3.1 La sensibilisation périphérique .....	33
1.3.2 La sensibilisation centrale .....	33
1.4 La manipulation vertébrale et ses mécanismes hypoalgésiques .....	34
1.4.1 La manipulation vertébrale.....	35
1.4.2 Les mécanismes périphériques.....	35

1.4.3 Les mécanismes supraspinaux .....	36
1.4.4 Les mécanismes spinaux .....	37
1.5 Objectif et hypothèses .....	39
Chapitre 2 – Effect of spinal manipulation on laser-evoked pain and brain activity. ....	41
2.1 Abstract.....	42
2.2 Background .....	42
2.3 Methods.....	44
2.3.1 Experimental design.....	44
2.3.2 Participants .....	44
2.3.3 Experimental protocol .....	45
2.3.4 Laser stimulation.....	46
2.3.5 Spinal manipulation and placebo intervention .....	47
2.3.6 Pain ratings .....	47
2.3.7 Expectations of pain modulation .....	47
2.3.8 Electroencephalographic recordings .....	48
2.3.9 Laser-evoked potentials (LEP) analysis .....	48
2.3.10 Event-related spectral perturbations analysis .....	49
2.3.11 Statistical analysis .....	50
2.4. Results.....	50
2.4.1 Pain intensity .....	50
2.4.2 Expectations of pain relief do not predict pain inhibition .....	52
2.4.3 Laser-evoked potentials.....	52
2.4.3.1 N2 peak amplitude and latency .....	54
2.4.3.2 P2 peak amplitude and latency.....	54

2.4.4 Event-related spectral perturbations.....	56
2.4.4.1 2-10 Hz.....	57
2.4.4.2 8-29 Hz.....	57
2.4.4.3 30-60 Hz.....	57
2.4.4.4 61-100 Hz .....	57
2.5 Discussion .....	59
2.6 Conclusion.....	61
2.7 Declarations .....	62
2.7.1 Ethics approval and consent to participate .....	62
2.7.2 Consent for publication.....	62
2.7.3 Availability of data and materials .....	62
2.7.4 Competing interests.....	62
2.7.5 Funding .....	62
2.7.6 Authors' contributions .....	62
2.7.7 Acknowledgements.....	63
2.8 References .....	64
Chapitre 3 – Discussion.....	69
3.1 Effets perceptuels .....	69
3.1.1 Manipulation vertébrale segmentaire .....	69
3.1.2 Manipulation vertébrale hétérosegmentaire .....	71
3.1.3 Stimulus mécanique léger.....	72
3.1.4 Effets non spécifiques .....	72
3.2 Effets neurophysiologiques.....	73
3.3 Retombées et directions futures .....	75

3.3.1 Perspective expérimentale .....	75
3.3.2 Perspective clinique .....	76
3.4 Conclusion.....	78
Références bibliographiques .....	79

## Liste des tableaux

Tableau 1.1. Caractéristiques principales des fibres nociceptives A $\delta$ et C .....	28
Table 2.1. Pain ratings for the four experimental groups (mean $\pm$ SD) .....	51
Table 2.2. N2 and P2 peak amplitude ( $\mu$ V) for the four experimental groups (mean $\pm$ SD) .....	54
Table 2.3. N2 and P2 peak latency (ms) for the four experimental groups (mean $\pm$ SD).....	54
Table 2.4. ERSP power (dB) for the four experimental groups (mean $\pm$ SD).....	57



## Liste des figures

Figure 1.1. Illustration des voies principales de la douleur et la nociception.....	26
Figure 1.2. Composantes principales des potentiels évoqués et sensations induites par une stimulation laser des fibres nociceptives A $\delta$ et C. ....	31
Figure 2.1. Experimental paradigm.....	45
Figure 2.2. Pain modulation.....	51
Figure 2.3. Evoked potentials.....	53
Figure 2.4. N2 amplitude .....	55
Figure 2.5. P2 amplitude .....	55
Figure 2.6. Time-frequency analyses .....	56
Figure 2.7. Cerebral oscillations.....	58





## Liste des sigles et abréviations

°C: degré Celcius

cm: centimètre

CPG: *clinical practice guidelines*

CTL: *no intervention group*

EEG: électroencéphalogramme

EOG: *electrooculography*

ERSP: *event-related spectral perturbation*

FIR: finite impulse response

Hz: hertz

IASP: *International Association for the Study of Pain*

ICA: *independent component analysis*

J: joule

J/cm<sup>2</sup>: joule par centimètre carré

kΩ: kilohm

LBP: *low back pain*

LEP: *laser-evoked potential*

m/s: mètre par seconde

mm: millimètre

mm<sup>2</sup>: millimètre carré

MS: *light mechanical stimulus group*

ms: milliseconde

N: newton

Nd:YAP: yttrium aluminium pérovskite dopé au néodyme

NGF: *nerve growth factor*

nm: nanomètre

s: seconde

SD: *standard deviation*

SM-T4: *spinal manipulation at T4 (segmental to laser-evoked pain)*

SM-T8: *spinal manipulation at T8 (heterosegmental to laser-evoked pain)*

SM: *spinal manipulation*

SMT: *spinal manipulative therapy*

TNF- $\alpha$ : *tumour necrosif factor alpha*

TSP: *temporal summation of pain*

$\mu\text{m}$ : micromètre

$\mu\text{V}$ : microvolt

*Au Dr Pierre Gravel qui a su me transmettre  
sa passion pour la chiropratique.*



## Remerciements

J'aimerais d'abord remercier les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) et le Fonds de recherche du Québec – Santé (FRQS) de m'avoir soutenu financièrement et sans lesquels il m'aurait été impossible de réaliser ce travail. Merci également à mon directeur, Mathieu Piché, qui m'a réaccueilli à bras ouverts dans son laboratoire après mes 6 ans d'absence et qui m'a encouragé à aller au bout de mes ambitions! Merci à mes collègues d'avoir rendu agréables les nombreuses heures passées à travailler dans un sous-sol sans fenêtre ainsi qu'à tous les gens qui ont accepté de souffrir pour cette recherche. Enfin, merci infiniment à Mi-Ann et à mes parents de m'avoir soutenu de toutes les façons possibles dans mon retour aux études!



# Chapitre 1 – Introduction

## 1.1 Mise en contexte

Les douleurs à la colonne vertébrale sont un problème de santé fréquent dans la population générale. En 2017, on comptait 288,7 millions de cas de cervicalgies dans le monde avec une incidence de 65,3 millions de nouveaux cas cette année-là (Safiri et al., 2020). Les données sur les douleurs thoraciques sont plus rares, mais il a été rapporté que leur prévalence à vie se situe entre 15 et 20% (Briggs, Smith, Straker, & Bragge, 2009). Pour leur part, les lombalgies sont si communes qu'on estime qu'environ tout le monde en aura au moins un bref épisode dans sa vie (Hoy, Brooks, Blyth, & Buchbinder, 2010; Vlaeyen et al., 2018). Certaines personnes atteintes par ces maux en souffrent pendant des mois ou des années et dans le cas des lombalgies, cette proportion se situe entre 4 et 20% (Meucci, Fassa, & Faria, 2015). C'est pourquoi, dans la majorité des pays du monde, les lombalgies sont la première cause d'années vécues avec des incapacités alors que les cervicalgies occupent la 9<sup>e</sup> position chez les femmes et la 11<sup>e</sup> chez les hommes (James et al., 2018).

D'un autre côté, de nombreuses options sont disponibles pour soulager les douleurs vertébrales et récemment, on remarque une tendance vers une approche progressive des soins (Traeger, Buchbinder, Elshaug, Croft, & Maher, 2019). De façon générale, il est conseillé de débiter par rassurer et éduquer le patient quant à sa condition, puis, si des traitements sont nécessaires, on progressera vers certains exercices, différentes thérapies manuelles et finalement vers les médicaments et la chirurgie (Bussièrès et al., 2018; Cote et al., 2016; Foster et al., 2018; Kjaer et al., 2017; Qaseem, Wilt, McLean, & Forciea, 2017; Stochkendahl et al., 2018). La manipulation vertébrale est une thérapie manuelle qui est recommandée par la plupart des guides de pratique clinique sur le traitement des douleurs vertébrales (Bussièrès et al., 2018; Cote et al., 2016; Foster et al., 2018; Kjaer et al., 2017; Qaseem et al., 2017; Stochkendahl et al., 2018). Son efficacité est généralement comparable aux autres traitements recommandés, mais dans le cas des cervicalgies et des lombalgies, plusieurs études ont rapporté qu'elle avait un meilleur rapport coût-efficacité (Dagenais, Brady, Haldeman, & Manga, 2015; Leininger et al., 2016;

Michaleff, Lin, Maher, & van Tulder, 2012; Weeks et al., 2016). De plus, l'analyse secondaire de données provenant d'une étude randomisée contrôlée révèle que les patients sont plus satisfaits de leurs soins en général lorsqu'ils reçoivent des manipulations vertébrales que des médicaments, mais que le niveau de satisfaction par rapport aux manipulations est comparable à celui des exercices (Leininger, Evans, & Bronfort, 2014). Dans le même ordre d'idée, les résultats d'un sondage effectué auprès d'un large échantillon de patients (n=2024) traités pour des lombalgies et des cervicalgies chroniques indiquent que la majorité de ces derniers croyaient fermement que les manipulations vertébrales arriveraient à réduire leurs douleurs (Herman et al., 2018).

Par contre, les mécanismes neurophysiologiques sous-jacents aux effets hypoalgésiques de la manipulation vertébrale demeurent mal compris (Bishop et al., 2015; Gyer, Michael, Inklebarger, & Tedla, 2019). Une meilleure compréhension de ces mécanismes permettrait de mieux cibler les conditions dans lesquelles la manipulation serait plus susceptible de soulager la douleur et donc d'améliorer l'efficacité du traitement. C'est cette idée qui a servi de point de départ à la réalisation de ce mémoire et dans les prochaines sections de ce chapitre, les différents éléments du contexte théorique ayant contribué à sa réalisation seront présentés. On débutera par définir la douleur et expliquer comment elle s'étudie. Puis, les mécanismes de sensibilisation à la douleur seront abordés et la manipulation vertébrale ainsi que ces mécanismes hypoalgésiques seront couverts ensuite.

## **1.2 L'étude de la douleur**

### **1.2.1 Douleur et nociception**

La douleur est parmi les motifs de consultation les plus fréquemment rencontrés dans les établissements de soins de santé primaires (Finley et al., 2018). C'est une sensation connue de tous, mais très subjective, car elle ne peut être exprimée que par la personne qui la ressent (Treede, 2018). La définition de la douleur la plus largement utilisée, bien qu'encore critiquée (Cohen, Quintner, & van Rysewyk, 2018), est celle que l'*International Association for the Study of*



*Pain* (IASP) a été définie en 1979. Cette définition a été mise à jour en 2020 et se traduit ainsi: «La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à, ou ressemblant à celle associée à, une lésion tissulaire réelle ou potentielle » (Raja et al., 2020). C'est une fonction vitale du système nerveux permettant de percevoir les blessures ou les menaces à la survie du corps dans le but de le protéger (Fenton, Shih, & Zolton, 2015; MacMahon, Koltzenburg, Tracey, & Turk, 2013).

La nociception joue un rôle important dans ce système de protection. L'IASP la définit comme « le processus neuronal de l'encodage des stimuli nocifs. » ("IASP Terminology," 2018) Cela fait appel à des structures nerveuses spécialisées appelées nocicepteurs ou fibres nociceptives qui détectent les stimuli dommageables et transmettent l'information au système nerveux central (Fenton et al., 2015). Ces structures feront l'objet de la prochaine section (1.2.2). En temps normal, la douleur est ressentie en présence de nociception. Toutefois, il faut souligner que ce sont des processus neuronaux distincts qui peuvent être modulés de façon indépendante et donc que leur intensité n'est pas toujours corrélée (Biurrun Manresa et al., 2014; Jurth, Rehberg, & von Dincklage, 2014; Northon, Rustamov, & Piché, 2019). Dans certaines conditions pathologiques, par exemple suite à un traumatisme nerveux périphérique ou à une lésion de la moelle épinière, il est même possible de ressentir la douleur en absence de nociception (Bouhassira, 2019; MacMahon et al., 2013).

En bref, la détection de stimuli nocifs par des neurones sensoriels spécialisés se nomme nociception. Ces afférences entrent par les cornes dorsales de la moelle épinière et font synapse avec des neurones de projections situés majoritairement dans les lames de Rexed I, II et IV (Dinakar & Stillman, 2016; MacMahon et al., 2013). Les neurones de projections décussent dans la commissure antérieure de la moelle épinière pour ensuite monter au niveau de la substance blanche antérolatérale (Blumenfeld, 2011; MacMahon et al., 2013). Ils emprunteront principalement la voie spinothalamique pour atteindre différentes structures cérébrales incluant la médulla rostro-ventrale, le thalamus, l'amygdale, le cervelet, le cortex cingulaire antérieur, les cortex somatosensoriels primaire et secondaire, l'insula et le cortex préfrontal (Fenton et al., 2015; Garcia-Larrea & Peyron, 2013; MacMahon et al., 2013; Todd et al., 2016). Le traitement du message nociceptif par ces structures entraînera la perception consciente d'une sensation

appelée douleur (Garcia-Larrea & Bastuji, 2018; Garcia-Larrea & Peyron, 2013; MacMahon et al., 2013). D'ailleurs, le groupe de structures cérébrales activées par un stimulus douloureux est communément dénommé « matrice de la douleur » (Garcia-Larrea & Bastuji, 2018). La [Figure 1.1](#) illustre le trajet décrit ci-dessus.

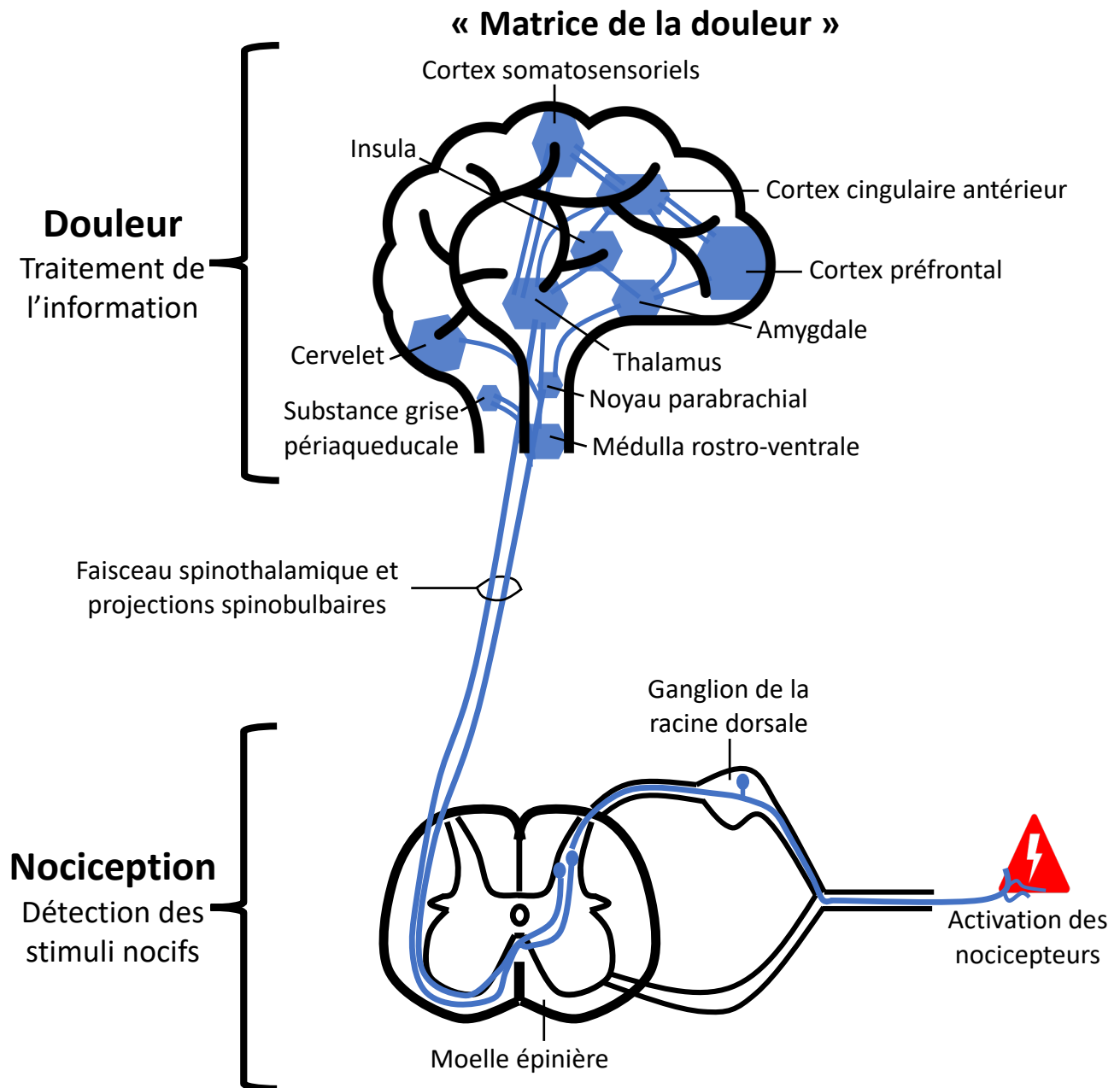


Figure 1.1. Illustration des voies principales de la douleur et la nociception.

### 1.2.2 Les fibres nociceptives

Les neurones sensoriels peuvent être classifiés de différentes façons, mais ils sont souvent groupés en fonction de leur vitesse de conduction formant ainsi les catégories  $A\alpha$ ,  $A\beta$ ,  $A\delta$  et C, des plus rapides aux plus lents (Dinakar & Stillman, 2016; MacMahon et al., 2013; Sneddon, 2018). À différents niveaux, toutes ces fibres nerveuses peuvent réagir aux stimuli nocifs. Cependant, comme les fibres  $A\alpha$  et  $A\beta$  répondent surtout aux stimuli mécaniques inoffensifs et que la majorité des fibres  $A\delta$  et C sont considérées comme nocicepteurs (MacMahon et al., 2013), nous nous attarderons uniquement sur ces dernières. Les caractéristiques principales des fibres nociceptives  $A\delta$  et C sont résumées dans le [Tableau 1.1](#) (Cruccu et al., 2008; MacMahon et al., 2013; Sneddon, 2018; Todd et al., 2016). Il est important de souligner que les différentes vitesses de conduction des fibres entraînent une double sensation de douleur aux caractères différents lorsqu'elles sont stimulées de façon concomitante (MacMahon et al., 2013; Plaghki & Mouraux, 2005; Todd et al., 2016). En effet, la sensation causée par la stimulation des fibres  $A\delta$  sera perçue en premier comme une piqûre alors que la sensation de brûlure/pression due aux fibres C viendra peu de temps après (Sneddon, 2018). Ce concept de double sensation est illustré à la [Figure 1.2](#) un peu plus loin. De plus, tel qu'indiqué à la dernière ligne du [Tableau 1.1](#), la proportion supérieure de fibres C met en évidence l'importance de ce type de fibres dans la perception de douleur. En outre, elles sont probablement fortement impliquées dans les douleurs d'origine musculosquelettique puisqu'un nerf articulaire typique contient environ 80% de fibres C (MacMahon et al., 2013). D'autre part, les fibres  $A\delta$  de type I et les C peuvent être sensibilisées, ce qui fait d'elles des acteurs importants dans le processus de chronicisation de la douleur. Les détails de ces mécanismes seront présentés à la section 1.3.

Tableau 1.1. Caractéristiques principales des fibres nociceptives A $\delta$  et C

Type de fibres	A $\delta$	C
<b>Innervation</b>	Peau, tissus musculo-squelettiques (à l'exception du cartilage articulaire) et viscères	Peau, tissus musculo-squelettiques (à l'exception du cartilage articulaire) et viscères
<b>Myélinisation</b>	Présente	Absente
<b>Diamètre</b>	1-5 $\mu\text{m}$	0,02-1,5 $\mu\text{m}$
<b>Vitesse de conduction</b>	$\approx$ 2 à 30 m/s	<2 m/s
<b>Modalité d'activation</b>	Polymodale (répondent aux stimuli mécaniques et thermiques)	Polymodale (répondent aux stimuli mécaniques, thermiques et chimiques)
<b>Caractère de la douleur</b>	Piqûre, pincement, douleur brève et précise	Brûlure, pression, douleur lente et diffuse
<b>Sous-classification</b>	Type I ou type II (selon leur vitesse de conduction et leur patron de réponse aux stimuli thermiques)	Peptidergiques ou non-peptidergiques
<b>Proportion</b>	Indéterminée	60 à 90% de tous les neurones sensoriels (selon l'espèce)

### 1.2.3 Le laser comme outil pour étudier le système nociceptif

La nociception est une des fonctions du système somatosensoriel et pour évaluer cette fonction spécifiquement, il faut stimuler principalement les fibres nociceptives tout en évitant d'activer d'autres modalités sensorielles comme la mécanoréception et la proprioception (Plaghki & Mouraux, 2003). Plusieurs outils permettent d'activer les nocicepteurs pour induire une douleur expérimentale chez les participants (MacMahon et al., 2013). Toutefois, le laser infrarouge permet d'irradier la peau et d'activer sélectivement les nocicepteurs en évitant

d'activer les mécanorécepteurs simultanément (Bromm, Jahnke, & Treede, 1984; Iannetti et al., 2004; Iannetti, Zambreanu, & Tracey, 2006; Plaghki & Mouraux, 2003). De plus, il est possible de modifier plusieurs paramètres telles la durée, la taille, la puissance et la localisation des stimuli afin de cibler davantage certaines populations de nocicepteurs (Cruccu et al., 2008; Hu, Cai, Xiao, Luo, & Iannetti, 2014). Ces propriétés font du laser infrarouge l'outil le plus fiable pour examiner le système nociceptif en clinique (Cruccu & García-Larrea, 2004; Plaghki & Mouraux, 2005; Treede, Lorenz, & Baumgärtner, 2003). Une stimulation comme celle-ci entraîne des réactions appelées potentiels évoqués et perturbations spectrales qui se mesurent à l'aide d'un électroencéphalogramme (Mouraux & Iannetti, 2008). Ce sujet sera couvert en détail dans la prochaine section. Par ailleurs, bien que plusieurs types de laser soient disponibles sur le marché, le laser yttrium aluminium pérovskite dopé au néodyme (Nd:YAP) possède plusieurs avantages par rapport aux autres. D'abord, il induit une meilleure synchronisation des afférences nociceptives, ce qui facilite la détection des réponses (Perchet et al., 2008). Ensuite, il présente un risque plus faible d'endommager la peau (Cruccu et al., 2003; Iannetti et al., 2004) et des recommandations ont été émises quant à l'utilisation de ce laser afin de minimiser ce risque (Madden et al., 2016).

#### **1.2.4 L'électroencéphalographie comme mesure du traitement nociceptif**

L'électroencéphalogramme (EEG) est l'outil de mesure de l'activité électrique du cerveau le plus ancien et le plus utilisé (Schomer, 2018). Le signal électrique brut détecté par l'EEG est difficile, voire impossible à interpréter puisqu'il résulte de multiples processus sensoriels, moteurs et cognitifs intégrés (Luck, 2014). Cependant, plusieurs techniques d'analyse ont été développées au fil du temps et l'EEG est maintenant couramment utilisé pour étudier les nombreuses fonctions du système nerveux, incluant la nociception (Nuwer, 1998; Treede et al., 2003). Les analyses de potentiels évoqués et de temps-fréquences sont deux techniques courantes dans l'investigation du traitement nociceptif, elles seront donc décrites ici.

#### 1.2.4.1 Les potentiels évoqués

Les neurones communiquent entre eux par de faibles courants électriques qui se superposent et dont la différence de potentiel par rapport à une référence donnée peut se mesurer quasi instantanément à l'aide d'électrodes placées sur le scalp (Buzsáki, Anastassiou, & Koch, 2012). Les potentiels évoqués sont donc des potentiels électriques résultant de l'addition de potentiels post-synaptiques de nombreux neurones pyramidaux ayant une orientation et une localisation similaires (Luck, 2014). Ces potentiels s'obtiennent en moyennant l'activité cérébrale évoquée par un stimulus répété plusieurs fois. Lorsque ce stimulus est produit par un laser, on utilisera l'appellation « potentiel évoqué laser » ou LEP (*laser-evoked potential*). Effectuer une moyenne permet d'atténuer fortement l'activité cérébrale normale qui fluctue aléatoirement tout en préservant l'activité évoquée par le stimulus qui se produit dans une fenêtre de temps précise suivant ce dernier (Luck, 2014). Ce processus fait apparaître des composantes de potentiel évoqué, c'est-à-dire des inflexions positives ou négatives survenant à des temps précis dans le signal EEG moyenné (Luck, 2014). Les composantes principales des LEP ont une amplitude maximale au vertex et se nomment N2 et P2 (Plaghki & Mouraux, 2005; Treede et al., 2003). Ces dernières sont illustrées à la [Figure 1.2](#). Il est possible d'observer ces composantes indépendamment pour les fibres A $\delta$  ou C, mais les composantes des fibres C sont plus tardives (latence supérieure) en raison de la vitesse de conduction moindre de ces fibres (Bromm & Treede, 1987; Hu et al., 2014; Plaghki & Mouraux, 2005). Cela étant dit, bien visualiser le complexe N2-P2 des fibres C n'est pas facile et on a longtemps pensé qu'il fallait éviter d'activer les fibres A $\delta$  pour y arriver (Bragard, Chen, & Plaghki, 1996; Bromm & Treede, 1987; Magerl, Ali, Ellrich, Meyer, & Treede, 1999; Opsommer, Weiss, Miltner, & Plaghki, 2001; Plaghki & Mouraux, 2005). Toutefois, il a été démontré par la suite que cette difficulté à observer l'activité des fibres C relève principalement de la difficulté à trouver les paramètres de stimulation adéquats (Mouraux & Plaghki, 2007a, 2007b; Truini, Galeotti, Cruccu, & Garcia-Larrea, 2007). Malgré cela, une méthode relativement simple permettant de distinguer les composantes des fibres A $\delta$  et C a été développée (Hu et al., 2014) et elle est utilisée dans la présente étude.

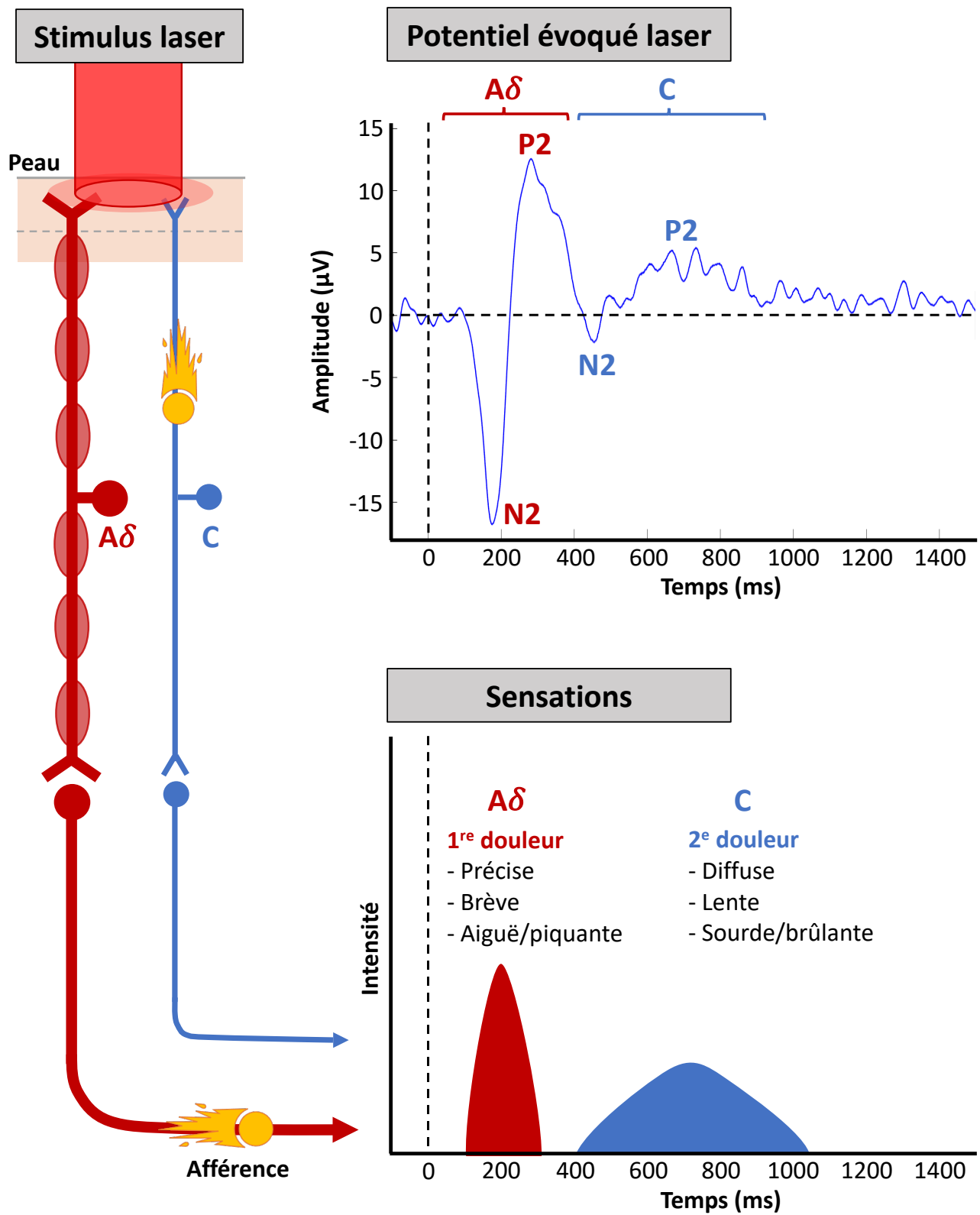


Figure 1.2. Composantes principales des potentiels évoqués et sensations induites par une stimulation laser des fibres nociceptives Aδ et C.

#### 1.2.4.2 Les analyses temps-fréquences

On retrouve dans le cerveau de nombreuses oscillations reflétant des processus distincts (Buzsáki, 2006). Cette activité rythmique provient de la synchronisation périodique des potentiels d'action des neurones. On la retrouve dans le signal EEG et elle peut être décrite en termes de fréquences, d'amplitudes et de phases des oscillations (Cohen, 2014). Les fréquences observées sont généralement groupées ainsi : delta (0,5-3,5 Hz), thêta (4-7 Hz), alpha (8-13 Hz), bêta (14-29 Hz) et gamma (30-100 Hz) (Cohen, 2014; Harmony, 2013; Ploner, Sorg, & Gross, 2017). Un événement quelconque, comme un stimulus douloureux, peut perturber cette activité rythmique en entraînant la synchronisation ou la désynchronisation subite d'une population de neurones (Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). En traitant le signal EEG avec des méthodes propres aux analyses fréquentielles, il est possible de déterminer quelles oscillations ont été perturbées et en quoi elles ont changé (Cohen, 2014). Contrairement à l'analyse des LEP, cette seconde technique permet d'examiner l'activité cérébrale qui n'est pas synchronisée dans le temps par rapport au stimulus (Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). Une revue critique de la littérature a mis en évidence l'importance de cette activité rythmique dans la perception et le traitement (*processing*) de la douleur (Ploner et al., 2017). Suite à un bref stimulus douloureux, on observe trois changements principaux dans l'activité cérébrale rythmique : 1- une augmentation des fréquences de moins de 10 Hz survenant de 150 et 400 ms après le stimulus et correspondant aux potentiels évoqués. 2- Une inhibition de l'activité dans les bandes alpha et bêta se produisant entre 300 et 1000 ms. 3- La présence de fréquences gamma au niveau du cortex sensorimoteur entre 150 et 350 ms post-stimulus (Mouraux, Guerit, & Plaghki, 2003; Ploner et al., 2017). Ces changements ne sont pas encore parfaitement compris, mais il a été rapporté qu'ils peuvent être influencés par des événements qui modulent la douleur tels que la sensibilisation, entre autres (Domnick, Hauck, Casey, Engel, & Lorenz, 2009; Nickel et al., 2017; Ploner et al., 2017).



## **1.3 Les mécanismes de sensibilisation à la douleur**

Les neurones nociceptifs peuvent être sensibilisés, c'est-à-dire que dans certaines conditions, leur seuil de réponse peut s'abaisser. Ils réagissent alors plus fortement aux stimuli dépassant ce seuil et s'activent même spontanément (MacMahon et al., 2013; Todd et al., 2016). Le corrélat psychophysique à ce phénomène neurophysiologique est l'hyperalgésie. Celle-ci se caractérise par une diminution du seuil de douleur, une augmentation de la réponse douloureuse à un stimulus donné et de la douleur spontanée (MacMahon et al., 2013). La sensibilisation peut survenir en périphérie ou au niveau du système nerveux central et ces conditions sont décrites ici.

### **1.3.1 La sensibilisation périphérique**

La sensibilisation périphérique est simplement la sensibilisation des nocicepteurs (Dinakar & Stillman, 2016; MacMahon et al., 2013; Todd et al., 2016). Elle survient suite à une blessure lorsque les tissus lésés ainsi que les cellules responsables de la réparation tissulaire relâchent une myriade de facteurs pro-inflammatoires incluant l'acide arachidonique, des prostaglandines, la bradykinine, des protons, la sérotonine, l'histamine, des purines, des cytokines, la substance P et du NGF (*nerve growth factor*) (Baron, Hans, & Dickenson, 2013; MacMahon et al., 2013; Pak, Yong, Kaye, & Urman, 2018). Ces substances agissent sur les fibres nociceptives locales en les activant directement ou en diminuant leur seuil de réponse à d'autres stimuli (MacMahon et al., 2013; Meacham, Shepherd, Mohapatra, & Haroutounian, 2017). La sensibilisation périphérique se limite aux nocicepteurs baignant dans cette soupe inflammatoire. Cependant, la transmission persistante d'afférences nociceptives provenant de ces récepteurs périphériques sensibilisés contribue au développement de la sensibilisation centrale (Baron et al., 2013; Meacham et al., 2017; Pak et al., 2018).

### **1.3.2 La sensibilisation centrale**

La sensibilisation centrale est une excitabilité accrue des neurones de projection situés dans les cornes dorsales de la moelle épinière (Baron et al., 2013; Dinakar & Stillman, 2016; MacMahon et al., 2013; Todd et al., 2016). Elle se caractérise par une augmentation de la réponse de ces neurones aux afférences nociceptives (hyperalgésie secondaire) et non nociceptives

(allodynie) qu'ils reçoivent (MacMahon et al., 2013; Todd et al., 2016). Les neurones spinaux deviennent sensibilisés s'ils reçoivent des afférences nociceptives fortes et soutenues, en particulier des fibres C, lors d'une blessure, ou lors d'une diminution de leur inhibition par des structures supraspinales (Baron et al., 2013; Dinakar & Stillman, 2016; Todd et al., 2016). La sensibilisation centrale cause une hypersensibilité à la douleur (Woolf, 2011). D'ailleurs, elle contribue fortement au développement de plusieurs syndromes douloureux incluant les douleurs vertébrales chroniques (Woolf, 2011).

Le *wind-up* est un phénomène neurophysiologique s'apparentant à la sensibilisation centrale qui est largement étudié et dont le corrélat perceptuel se nomme sommation temporelle de la douleur (Herrero, Laird, & Lopez-Garcia, 2000; MacMahon et al., 2013). Similairement à la sensibilisation centrale, en situation de *wind-up* les neurones des cornes dorsales de la moelle épinière sont également facilités, mais ils le deviennent par la stimulation répétitive des fibres C (Baron et al., 2013; Herrero et al., 2000). Bien qu'ils ne partagent pas toutes leurs caractéristiques, le *wind-up* est utile pour étudier plusieurs aspects de la sensibilisation centrale (Arendt-Nielsen, 2015; Herrero et al., 2000) et, par conséquent, certains mécanismes hypoalgésiques de la manipulation vertébrale (Randoll et al., 2017). C'est pourquoi on y reviendra à la section 1.4.4.

## **1.4 La manipulation vertébrale et ses mécanismes hypoalgésiques**

La manipulation vertébrale est une thérapie existant probablement depuis des temps immémoriaux et dont les premières traces écrites sont attribuées à Hippocrate (Pettman, 2007). En 2020, dans la province de Québec, son utilisation est réservée aux chiropraticiens, médecins et certains physiothérapeutes ("Code des professions," 2020). D'ailleurs, un examen de la portée (*scoping review*) révèle qu'elle représente le traitement le plus communément effectué par les chiropraticiens (Beliveau et al., 2017). Les sections qui suivent permettront de définir ce traitement et de synthétiser les connaissances actuelles par rapport à ses mécanismes d'action sur la douleur.

### **1.4.1 La manipulation vertébrale**

Dans le contexte actuel, la manipulation vertébrale se définit comme un mouvement de haute vélocité, mais de faible amplitude exercé par un clinicien afin de bouger un segment de la colonne vertébrale dans une direction déterminée (Evans, 2010; Herzog, 2010). Cela s'accompagne souvent d'un « craquement » appelé cavitation (Herzog, 2010). Les mécanorécepteurs de haut seuil situés dans les tissus paravertébraux réagissent à ce mouvement rapide de la colonne vertébrale en augmentant leur taux de décharge causant une hausse momentanée des afférences mécaniques au système nerveux central (Pickar & Bolton, 2012).

Ce genre de manipulation diminue la douleur expérimentale et clinique (Bronfort, Haas, Evans, Leininger, & Triano, 2010; Coronado et al., 2012; Millan, Leboeuf-Yde, Budgell, & Amorim, 2012) et on a longtemps pensé que les mécanismes sous-jacents à ces effets hypoalgésiques étaient d'origine biomécanique (Evans, 2002; Evans & Breen, 2006) et neurophysiologique (Pickar, 2002). Toutefois, les auteurs d'une revue critique récente sur le sujet affirment que, bien que ces mécanismes ne soient pas encore parfaitement établis, les évidences indiquent qu'ils seraient plutôt de nature neurophysiologique (Gyer et al., 2019). Ces derniers seront donc couverts dans les prochaines sections.

### **1.4.2 Les mécanismes périphériques**

Une méta-analyse récente rapporte que la manipulation vertébrale modulerait les niveaux de plusieurs marqueurs impliqués dans la réponse inflammatoire, la perception et la modulation de la douleur tels que la substance P, le cortisol, la neurotensine, l'ocytocine, le TNF- $\alpha$  (*tumour necrosif factor alpha*), l'adrénaline et la noradrénaline (Kovanur-Sampath, Mani, Cotter, Gisselman, & Tumilty, 2017). Notez qu'il s'agit ici de niveaux d'évidences faibles à modérés indiquant que la manipulation serait supérieure à une intervention contrôle (placebo ou aucune intervention) pour moduler ces marqueurs (Kovanur-Sampath et al., 2017).

Nombre de ces changements se retrouvent d'ailleurs dans la section « système nerveux périphérique » d'un modèle compréhensif des mécanismes des thérapies manuelles (Bialosky et al., 2018; Bialosky, Bishop, Price, Robinson, & George, 2009). Par contre, un modèle publié par la suite et spécifique aux manipulations vertébrales n'inclut aucun mécanisme périphérique puisque

les changements observés résultent probablement d'interactions entre les afférences périphériques et le système nerveux central (Gyer et al., 2019). Il serait donc plus juste d'affirmer que ces changements sont des effets des mécanismes spinaux et supraspinaux.

D'autre part, il est important de préciser que bien que certains médiateurs de l'inflammation, de la perception ou de la modulation de la douleur aient fait l'objet de plusieurs études (Duarte et al., 2019; Kolberg et al., 2015; Plaza-Manzano et al., 2014; Teodorczyk-Injeyan, Injeyan, & Ruegg, 2006; Teodorczyk-Injeyan, McGregor, Triano, & Injeyan, 2018; Valera-Calero, Lluch, Gallego-Izquierdo, Malfliet, & Pecos-Martin, 2019), les résultats de ces dernières sont souvent conflictuels. À ce jour, les données probantes sont trop faibles pour confirmer le rôle de mécanismes périphériques, mais cela reste un domaine de recherche en développement.

### **1.4.3 Les mécanismes supraspinaux**

Il est généralement véhiculé dans la littérature que la manipulation vertébrale diminue la douleur, par le biais de mécanismes supraspinaux, de deux façons : en activant des voies de modulation descendante de la douleur et en induisant des changements fonctionnels dans certaines structures impliquées dans le traitement de la douleur (Bialosky et al., 2018; Gyer et al., 2019).

En effet, des évidences provenant d'études animales (Reed, Sozio, Pickar, & Onifer, 2014; Song, Gan, Cao, Wang, & Rupert, 2006) et humaines (Alonso-Perez et al., 2017; O'Neill, Odegaard-Olsen, & Sovde, 2015; Paungmali, O'Leary, Souvlis, & Vicenzino, 2004) indiquent une influence des voies descendantes sérotoninergiques et noradrénergiques provenant de la substance grise périaqueducale et de la médulla rostro-ventrale dans l'hypoalgésie observée suite à une manipulation. De plus, plusieurs facteurs psychosociaux tels que les attentes par rapport au traitement, la relation patient-docteur, les croyances par rapport à la douleur, la catastrophisation et la kinésiophobie affectent significativement les résultats de toutes les thérapies manuelles (Bialosky et al., 2018; Bialosky, Bishop, Price, et al., 2009). Lorsque ces facteurs agissent positivement, ils sont à l'origine de l'analgésie placebo (Bialosky, Bishop, & Penza, 2017). Cette diminution de la douleur découle d'une activation de voies descendantes sensibles aux opioïdes et aux cannabinoïdes endogènes ainsi que d'une diminution de l'activité

dans plusieurs régions de la « matrice de la douleur » (Benedetti & Piedimonte, 2019; Frisaldi, Piedimonte, & Benedetti, 2015). En outre, quelques études d'imagerie (Gay, Robinson, George, Perlstein, & Bishop, 2014; Inami et al., 2017; Sparks, Cleland, Elliott, Zagardo, & Liu, 2013; Sparks et al., 2017) ont rapporté des évidences de modulation de l'activité dans plusieurs régions du cerveau impliquées dans le traitement de la douleur après une manipulation vertébrale.

Cependant, il est nécessaire d'interpréter ces informations à la lumière des arguments suivants. Premièrement, l'activation des voies de modulation descendante de la douleur ne devrait pas être considérée comme un mécanisme hypoalgésique spécifique aux manipulations vertébrales. D'abord, puisque cela se produit également suite à plusieurs autres thérapies (Bialosky et al., 2018; Bialosky, Bishop, Price, et al., 2009) et ensuite, parce que la démonstration du mécanisme à travers lequel la manipulation pourrait activer ces voies nerveuses n'a jamais été faite. Deuxièmement, mesurer des changements dans l'activité de structures cérébrales qui traitent le signal de douleur suite à une manipulation vertébrale ne signifie pas que la manipulation agit sur ces structures. Il est probable que ces changements soient le reflet de processus spinaux, c'est-à-dire qu'ils proviennent d'une altération des afférences spinales aux structures formant la « matrice de la douleur ». Une revue systématique récente sur le sujet affirme d'ailleurs que cette possibilité est soulevée dans la plupart des articles s'intéressant aux effets de la manipulation vertébrale sur l'activité cérébrale (Meyer, Amorim, Schubert, Schweinhardt, & Leboeuf-Yde, 2019).

#### **1.4.4 Les mécanismes spinaux**

Une hypothèse circulant dans la littérature (Gyer et al., 2019) affirme que les mécanismes spinaux de l'hypoalgésie causée par une manipulation vertébrale s'appuient sur la théorie du portillon de Melzack et Wall (Melzack & Wall, 1965). Selon cette théorie, les afférences mécaniques ( $A\beta$ ) et nociceptives ( $A\delta$  et C) sont en quelque sorte en compétition pour transmettre leurs messages aux neurones de projection. En fonction de l'intensité de chaque type d'afférences, des interneurons inhibiteurs situés dans la *substantia gelatinosa* des cornes dorsales peuvent être activés par les fibres mécaniques et inhiber les fibres nociceptives (MacMahon et al., 2013; Melzack & Wall, 1965). Ces interneurons peuvent également recevoir

des afférences descendantes du système nerveux central créant ainsi de multiples possibilités de modulation de la nociception (MacMahon et al., 2013; Melzack & Wall, 1965). Cette hypothèse est habituellement justifiée en utilisant des résultats comme ceux rapportés par une revue systématique affirmant que 12 études contrôlées de bonne qualité ont mesuré une augmentation du seuil de douleur à la pression dans le dermatome correspondant au segment où une manipulation vertébrale avait été effectuée (Honore, Leboeuf-Yde, & Gagey, 2018). Par contre, la mesure d'un seuil de douleur n'est pas une mesure de l'activité nociceptive et cette hypothèse n'explique pas les effets anti-hyperalgésiques rapportés ci-dessous.

En effet, plusieurs études incluant des participants sains (Bialosky, Bishop, Robinson, Barabas, & George, 2008; Bishop, Beneciuk, & George, 2011; George, Bishop, Bialosky, Zeppieri, & Robinson, 2006; Penza, Horn, George, & Bishop, 2017; Randoll et al., 2017) et des patients lombalgiques (Bialosky, Bishop, Robinson, Zeppieri, & George, 2009; Bialosky et al., 2014) ont mis en évidence une inhibition du *wind-up* suite à une manipulation vertébrale comme démontré par une diminution de la sommation temporelle de la douleur. Certaines de ces études (Bialosky, Bishop, Robinson, et al., 2009; Bishop et al., 2011; George et al., 2006; Randoll et al., 2017) ont également mesuré l'effet de la manipulation sur l'activité des fibres A $\delta$  en évaluant la douleur causée par un stimulus unique (non répété), mais n'ont pas observé de changement significatif. En outre, presque toutes ces études ont rapporté que seule la manipulation vertébrale segmentaire ou homosegmentaire (manipulation effectuée sur le segment vertébral correspondant au dermatome dans lequel la douleur est présente) avait un effet hypoalgésique (Bialosky et al., 2008; Bialosky, Bishop, Robinson, et al., 2009; Bialosky et al., 2014; George et al., 2006; Penza et al., 2017). Une seule étude a observé une diminution de la sommation temporelle suite à une manipulation hétérosegmentaire (manipulation effectuée sur un segment vertébral différent du dermatome dans lequel la douleur est présente) (Bishop et al., 2011). Ces résultats perceptuels suggèrent que la manipulation vertébrale affecte sélectivement l'activité des fibres nociceptives C. Toutefois, cela n'a jamais été vérifié avec des mesures neurophysiologiques de l'activité des fibres.

## **1.5 Objectif et hypothèses**

Considérant l'importance des fibres nociceptives dans les douleurs vertébrales aiguës et chroniques ainsi que le rôle de la manipulation vertébrale dans le traitement de ces douleurs, il est primordial de mieux comprendre ses mécanismes hypoalgésiques. L'objectif de ce mémoire est donc de clarifier comment la douleur et l'activité des fibres nociceptives sont modulées par une manipulation vertébrale. Les hypothèses sont que la douleur sera inhibée par une manipulation vertébrale et que cette inhibition de la douleur s'accompagnera d'une inhibition de l'activité des fibres nociceptives C, alors que l'activité des fibres A $\delta$  demeurera inchangée.





## Chapitre 2 – Effect of spinal manipulation on laser-evoked pain and brain activity.

Manuscrit en révision au *Journal of Physiological Sciences* (en date du 26 avril 2021)

**Benjamin Provencher<sup>a,b</sup>, Stéphane Northon<sup>a,b</sup>, Carlos Gevers Montoro<sup>a,b,c</sup>, Julie O’Shaughnessy<sup>d</sup> and Mathieu Piché<sup>a,b\*</sup>**

<sup>a</sup>Department of Anatomy, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, QC, Canada.

<sup>b</sup>CogNAC Research Group, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, QC, Canada.

<sup>c</sup>Madrid College of Chiropractic, Madrid, Spain.

<sup>d</sup>Department of Chiropractic, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, QC, Canada.

### **\*Corresponding author:**

Mathieu Piché, DC, PhD

Department of anatomy, Université du Québec à Trois-Rivières

3351 boul. des Forges, C.P. 500, Trois-Rivières, Québec, Canada G9A 5H7

Ph.: 819-376-5011 Ext. 3998

Fax: 819-376-5204

E-mail: [mathieu.piche@uqtr.ca](mailto:mathieu.piche@uqtr.ca)

### **Contribution des auteurs :**

Benjamin Provencher : Planification, collecte des données, analyse et interprétation des données, rédaction et révision du manuscrit.

Stéphane Northon : Collecte et analyse des données, révision du manuscrit.

Carlos Gevers Montoro : Collecte des données, révision du manuscrit.

Julie O’Shaughnessy : Collecte des données, révision du manuscrit.

Mathieu Piché : Planification, financement, analyse et interprétation des données, rédaction et révision du manuscrit.

## 2.1 Abstract

The aim of this study was to examine the mechanisms underlying hypoalgesia induced by spinal manipulation (SM). Eighty-two healthy volunteers were assigned to one of the four intervention groups: no intervention, SM at T4 (homosegmental to pain), SM at T8 (heterosegmental to pain) or light mechanical stimulus at T4 (placebo). Eighty laser stimuli were applied on back skin at T4 to evoke pain and brain activity related to A $\delta$ - and C-fibers activation. The intervention was performed after 40 stimuli. Laser pain was decreased by SM at T4 ( $p=0.028$ ) but not T8 ( $p=0.13$ ), compared with placebo. However, brain activity related to A $\delta$ -fibers activation was not significantly modulated (all  $p>0.05$ ), while C-fiber activity could not be measured. This indicates that SM produces segmental hypoalgesia through inhibition of nociceptive processes that are independent of A $\delta$  fibers. It remains to be clarified whether the effect is mediated by the inhibition of C-fiber activity.

**Keywords:** spinal manipulation, hypoalgesia, nociceptive fibers, electroencephalography.

## 2.2 Background

Low back pain and neck pain are among the leading causes of years lived with disability (James et al., 2018). Recent clinical practice guidelines for these spinal disorders recommend self-management as well as physical and psychological therapies as first-line treatment, while pharmacotherapy and surgery are recommended when first-line treatments were ineffective (Cote et al., 2016; Foster et al., 2018; Kjaer et al., 2017; Qaseem, Wilt, McLean, & Forciea, 2017; Stochkendahl et al., 2018; Traeger, Buchbinder, Elshaug, Croft, & Maher, 2019). Currently, spinal manipulative therapy (SMT) is recommended for the management of spine pain by most of these clinical practice guidelines (Bussieres et al., 2018; Cote et al., 2016; Foster et al., 2018; Kjaer et al., 2017; Qaseem et al., 2017; Stochkendahl et al., 2018). However, the neurophysiological mechanisms underlying the pain-relieving effects of SMT are still unclear. The understanding of these mechanisms could improve clinical practice by providing optimal conditions in which SMT is most likely to provide pain relief.

The mechanisms by which SMT may relieve pain have been examined in previous studies and reviewed recently (Bialosky et al., 2018; Gyer, Michael, Inklebarger, & Tedla, 2019). One potential mechanism is the inhibition of neural processes underlying temporal summation of pain (TSP), the perceptual correlate of wind-up (Herrero, Laird, & Lopez-Garcia, 2000). Wind-up is an increased excitability of dorsal horn neurons caused by repetitive stimulation of afferent C-fibers (Herrero et al., 2000). It is thought to share common mechanisms with central sensitization and hyperalgesia (Arendt-Nielsen, 2015; Herrero et al., 2000), making it a relevant process for the investigation of pain relief by SMT. Decreased TSP on the leg (lumbar dermatome) was reported following lumbar SMT (George, Bishop, Bialosky, Zeppieri, & Robinson, 2006). These results were later replicated and were shown to be specific to SM in healthy volunteers and patients with low back pain (LBP) (Bialosky, Bishop, Robinson, Barabas, & George, 2008; Bialosky, Bishop, Robinson, Zeppieri, & George, 2009; Bialosky et al., 2014). In contrast, no reduction in TSP was observed between sham and SMT in patients with LBP (Aspinall, Jacques, Leboeuf-Yde, Etherington, & Walker, 2019). However, procedures used in this study were different from previous studies so discrepancies may be explained by methodological differences. In line with the inhibition of C-fiber-related pain by SM, it was shown that TSP produced by repeated electrical stimulation in the back is inhibited by SM, while pain produced by a single electrical pulse is not (Randoll et al., 2017).

Altogether, these studies suggest that SM inhibits nociceptive processes related to C-fiber activation, while those related to A $\delta$ -fiber activation are unaffected. However, this remains to be examined with neurophysiological methods that allow selective activation of nociceptive fibers and measurement of their activity, since behavioral methods alone are not sufficient for this purpose.

The aim of this study was to determine how brain activity associated with the activation of nociceptive fibers is modulated by SM. Based on the behavioral results of previous studies (Bialosky et al., 2008; Bialosky et al., 2009; Bialosky et al., 2014; George et al., 2006; Randoll et

al., 2017), we hypothesised that pain and pain-related brain activity related to C but not A- $\delta$  fibers would be inhibited by SM.

## **2.3 Methods**

### **2.3.1 Experimental design**

This study relied on a mixed design to compare changes in laser-evoked pain and brain activity between four groups. A random-number generator was used to create a randomisation sequence and assign participants to one of the four experimental groups: no intervention (n=20), placebo (light mechanical stimulus segmental to laser-evoked pain; n=21), SM segmental to laser-evoked pain (SM-T4: n=21) and SM heterosegmental to laser-evoked pain (SM-T8: n=20).

Choosing a placebo intervention for spinal manipulation is challenging. No placebo intervention can account for all aspects of SM (Puhl, Reinhart, Doan, & Vernon, 2017). A commonly used placebo intervention consists of a skin contact with no trust, or soft pressing (Puhl et al., 2017). The intervention aims at reproducing the spinal manipulation set up and the contact with the participant. In the present study, we selected this intervention as placebo intervention and skin contact was achieved with a hand-held dynamometer to standardize the applied force. This procedure is identical to that used in a previous study (Randoll et al., 2017). In addition to the placebo group, we included a control group to measure non-specific temporal effects, in which no intervention was applied.

### **2.3.2 Participants**

Eighty-two healthy volunteers (40 men and 42 women; aged  $26.6 \pm 7.8$  years [mean  $\pm$  SD]) were recruited by advertisement on the campus of Université du Québec à Trois-Rivières. Participants were recruited if they were between 18 and 55 years old. They were excluded if they reported acute or chronic pain, acute or chronic illness, psychiatric disorders, if they underwent spinal surgery, or took any medication or recreational drugs during the two weeks prior to experimentation.

### 2.3.3 Experimental protocol

During the experiment, room temperature was kept constant at 24°C while participants comfortably lay prone on a chiropractic table. Their head was slightly elevated by a folded towel placed under their chin to avoid putting pressure on the electrooculography (EOG) and frontal electrodes. The participant and experimenter wore safety glasses designed for a 1340 nm wavelength laser. Participants were instructed to keep their eyes open, look at a fixation cross to minimize eye movement and refrain movement as much as possible during stimulation. The experiment comprised 80 laser stimuli (40 before and 40 after the intervention) delivered with an inter-stimulus interval that varied between 8 and 10 s. A pause of 60 seconds was allowed after 40 stimuli, during which pain ratings were reported and the intervention was performed. For the group with no intervention, participants simply waited for 60 s. The first 40 stimuli were used as baseline for data analyses (see PRE condition in [Figure 2.1](#)). A pause of 60 seconds was also allowed after 20 and 60 stimuli, during which participants could blink if they needed to and provided pain ratings (see below).

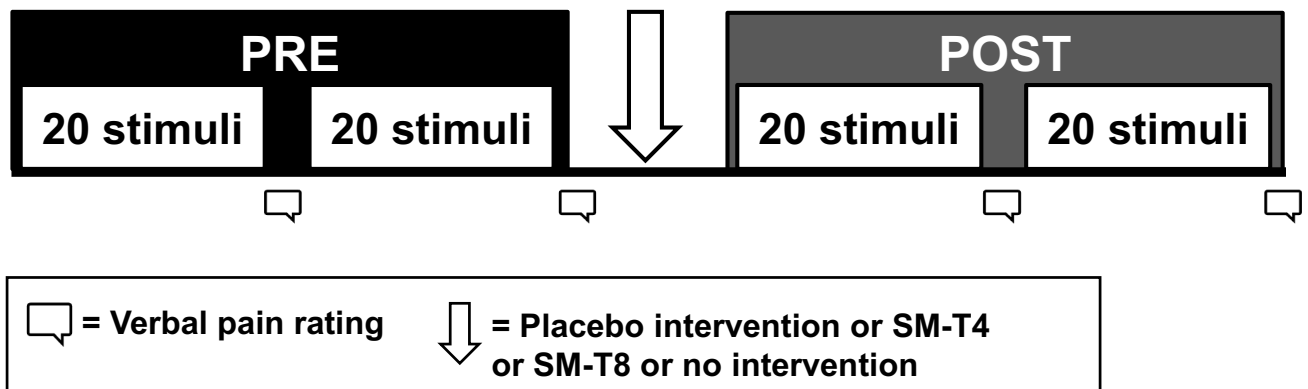


Figure 2.1. Experimental paradigm

Participants received four blocks of 20 laser stimuli for a total of 80 stimuli. After each block, participants were instructed to rate pain verbally. Between block 2 and 3, participants received either no intervention, the placebo intervention, spinal manipulation at T4 (SM-T4) or spinal manipulation at T8 (SM-T8). Laser-evoked pain and brain activity were averaged over 40 stimuli and were compared before and after the intervention (PRE vs POST conditions).

### 2.3.4 Laser stimulation

Painful stimuli were produced by laser heat pulses generated by an infrared neodymium-doped yttrium aluminum perovskite laser (Nd:YAP, DEKA 1340; Electronical Engineering, Florence, Italy). These stimuli have been shown to activate nociceptors selectively (Bromm, Jahnke, & Treede, 1984; Plaghki & Mouraux, 2003). The stimulation protocol was identical to the protocol used in a previous study reporting an increased ability to detect C-fiber laser-evoked potentials (Hu, Cai, Xiao, Luo, & Iannetti, 2014), except for the target (back instead of hand dorsum) and the smaller number of stimuli. The laser beam was transmitted through a 10 m optic fiber cable. Laser pulse duration was set to 5 ms and laser beam to 7 mm ( $\approx 38.5 \text{ mm}^2$  area). Based on safety recommendations for repeated laser stimuli (Madden et al., 2016), a maximum fluence limit was set to  $15 \text{ J/cm}^2$  ( $5.25 \text{ J}$  intensity limit for a 7 mm diameter). The laser was triggered using a stimulus presentation software (Spike2; Cambridge Electronic Design Limited, Cambridge, UK). To avoid stimulation of the same area more than once per block, 25 ink marks were drawn on the area to be stimulated in the back with a regular Hi-Tecpoint 0.5mm – Black Pilot pen, in a  $5 \times 5 \text{ cm}$  grid centered around T4 spinous process (T4-T5 dermatome). The laser stimuli were targeting the marks, but the diameter of the laser beam far exceeded the size of the marks. The laser was moved to the next point of the grid after each stimulus. This procedure is safe for experimentation using Nd:YAP laser (Madden et al., 2016).

Individual pain threshold was determined using a staircase procedure. Before pain threshold assessment, participants were instructed to focus on the warm/burning sensation in their back and to report pain intensity verbally after each stimulus using a numerical rating scale ranging from 0 to 100, 0 indicating “no pain” and 100 “the worse pain imaginable”. Stimuli were delivered at an initial intensity of  $0.5 \text{ J}$  and stimulus intensity increased sequentially by  $0.5 \text{ J}$  increments until pain was reported (rating of 1/100 or higher), or until the  $5.25 \text{ J}$  safety limit was reached. If no pain was reported (rating of 0/100) at the highest energy laser stimulus within our safety limits ( $5.25 \text{ J}$ ), the participant was excluded from the study. This is necessary for the purpose of the study, in which we examine pain inhibition and not only LEPs. Nine participants were excluded for this reason. Otherwise, the energy was increased sequentially again until a pain rating of at least 30/100 was reported or until the  $5.25 \text{ J}$  limit was reached. Participants were then

familiarized with the selected intensity using five consecutive stimuli with an interstimulus interval varying between 5 and 10 s. If the intensity was deemed acceptable for the participant, the experiment was continued. If the participant judged that the stimulus intensity produced pain that could not be tolerated for the duration of the experiment, stimulus intensity was decreased by 0.5 J and the familiarization procedure resumed until an acceptable stimulus intensity was reached.

### **2.3.5 Spinal manipulation and placebo intervention**

SM were performed by a licensed chiropractor and consisted in a short-duration, high-velocity, low amplitude, posterior to anterior thrust applied with both hands. SM was applied over the transverse processes of T4 or T8 vertebrae to generate audible release (cavitation). This type of manipulation lasts less than 200 ms and involves a force of approximately 500 N (Herzog, 2010; Triano et al., 2015). The placebo intervention consisted of a 20 N force applied for 2 s over the spinous process of T4 using a hand-held dynamometer (Hoggan scientific LLC, model Micro FET2, Salt Lake City, UT, USA).

It is not possible to make participants blind to the intervention in the case of spinal manipulation. However, participants were not informed about where the intervention (SM or placebo) was delivered, that other participants would receive different interventions and what was the effect expected in this experiment. No adverse event was reported by participants following SM or the placebo intervention.

### **2.3.6 Pain ratings**

After each series of 20 stimuli, participants were instructed to rate pain verbally using a numerical rating scale ranging from 0 to 100, 0 indicating “no pain” and 100 “worse pain imaginable”. They were instructed to report the average pain induced by the 20 stimuli. Pain ratings from the 82 participants were used for statistical analyses.

### **2.3.7 Expectations of pain modulation**

Expectations of pain modulation were measured using a visual analogue scale (Goffaux, Redmond, Rainville, & Marchand, 2007). Before the experiment, participants were presented a

form with the following question: “On the scale bellow, indicate the change in laser-pain intensity that you expect following the intervention in your back”. The scale was a horizontal line ranging from -100 to 100 with the following anchors: -100 = “maximum decrease”, 0 = “no change” and 100 = “maximum increase”.

### **2.3.8 Electroencephalographic recordings**

Electroencephalography (EEG) was recorded using a 64-channel BrainVision system with active Ag-AgCl electrodes mounted on an actiCAP according to the International 10-20 system (Brain Products, Gilching, Germany). Electrodes were nose-referenced, and the ground was set at FPz. Signals were sampled at 1000 Hz and filtered using a 0.01 to 100 Hz band-pass filter. Eye movements and blinks were recorded using right eye EOG with electrodes placed at the suborbital ridge and just lateral to the external ocular canthus. Electrodes impedance was kept below 20 k $\Omega$ .

### **2.3.9 Laser-evoked potentials (LEP) analysis**

EEG signals were analyzed offline using EEGLAB v.13.5.4b (Delorme & Makeig, 2004). After applying a 0.5-30 Hz finite impulse response (FIR) band-pass filter and re-referencing to the common average, data were segmented into epochs extending from -100 ms to +1500 ms relative to stimulus onset. Epochs were baseline corrected using the -100 to 0 ms window and then visually inspected to reject those most likely containing artifacts (amplitude value exceeding  $\pm 100$   $\mu$ V). On average  $3.2 \pm 2.4$  out of 80 epochs (4%) were rejected. After, an Infomax independent component analysis (ICA) was applied using the in-built EEGLAB function Runica to identify and remove components associated with noise (eg, eye movement, eye blinks, cardiac, and muscle artifacts).

Finally, average waveforms were computed for each participant and condition, and LEP components of interest, including the N2 and P2 (Hu et al., 2014; Jankovski, Plaghki, & Mouraux, 2013; Perchet et al., 2008; Ronga, Valentini, Mouraux, & Iannetti, 2013) were extracted from these waveforms, for A-delta fiber LEP. The C-fiber LEP could not be observed in 65 out of 82 participants (79.3%) so no analysis could be conducted to examine the modulation of C-fiber activity by SM. The N2 was defined as the first major negative deflection occurring between 170 and 400 ms with a maximum amplitude at the vertex (Cz), and the P2 was defined as the first



major positive deflection occurring between 280 and 600 ms with a maximum amplitude at the vertex (Cz). From the 82 participants tested, 22 did not have clear N2 and P2 peaks from their average waveforms. This was assessed independently by three of the authors (BP, SN and MP). The N2 and P2 calculations were thus performed on data from the remaining 60 participants (no intervention: n=14, placebo: n=16, SM-T4: n=14, SM-T8: n=16).

### **2.3.10 Event-related spectral perturbations analysis**

Event-related spectral perturbations (ERSP) (Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999) were also analyzed with EEGLAB. After applying a 1-100 Hz FIR band-pass filter and re-referencing to the common average, data were segmented into epochs extending from -2000 ms to +2000 ms relative to stimulus onset. Epochs were baseline corrected using the -700 to -200 ms window and, as described above, visual inspection and ICA were applied to remove artifacts. A Morlet wavelet convolution (Mouraux & Iannetti, 2008) was computed using the channel time–frequency options available in EEGLAB v.13.5.4b (Delorme & Makeig, 2004). Two hundred time points were generated, and 100 linearly spaced frequencies were computed from 1 to 100 Hz. Variable cycles were used for low and high frequencies, with 3 cycles for lowest frequencies and up to 15 cycles for highest frequencies (Delorme & Makeig, 2004). This variable number of cycles allows for the wavelet convolution method to provide a better frequency resolution at lower frequencies and a better temporal resolution at higher frequencies. ERSP data were computed in decibels relative to baseline for all electrodes separately. The time–frequency data of all trials were averaged for each participant and condition separately, resulting in 2 average time–frequency maps for each electrode.

From these maps, the mean power was extracted from the Cz electrode in the following regions of interest (time × frequency) based on previous studies reviewed in (Ploner, Sorg, & Gross, 2017): from 2 to 10 Hz between 150 and 400 ms, from 8 to 29 Hz between 300 and 1000 ms, from 30 to 60 Hz between 100 and 350 ms, and from 61 to 100 Hz between 150 and 350 ms. The gamma band was separated as low and high gamma based on previous studies (Babiloni et al., 2002; Croft, Williams, Haenschel, & Gruzeliier, 2002). The ERSP values for each time-frequency point included in the regions of interest were extracted from each subject. A mean ERSP value

was then obtained for each participant and regions of interest by selecting and averaging the values with the 20% highest or lowest amplitude (for power increase or decrease relative to baseline) (Hu, Peng, Valentini, Zhang, & Hu, 2013; Iannetti, Hughes, Lee, & Mouraux, 2008; Mouraux & Iannetti, 2008; Northon, Rustamov, & Piché, 2019). The mean power calculations were performed on data from the same 60 participants used for LEP analysis.

### **2.3.11 Statistical analysis**

Statistical analysis was conducted using Statistica v13.1 (Dell Inc., Tulsa, OK, USA). All results are expressed as mean  $\pm$  SD. SD values were corrected to remove between-subject variability (Cousineau, 2005) and statistical threshold was set at  $p < 0.05$ . Data distribution was assessed for normality with the Kolmogorov-Smirnov test and homogeneity of variance was assessed using Levene's test. Since both tests indicated that the assumptions for using analysis of variance (ANOVA) were met, pain intensity, N2 and P2 peak amplitude and latency, as well as ERSP values were analyzed using mixed ANOVA with one between-subject factor (groups, 4 levels) and one within-subject factor (time, 2 levels). Planned contrasts were used to decompose significant effects. Effect sizes are reported based on partial eta-squared ( $\eta^2_p$ ).

## **2.4. Results**

### **2.4.1 Pain intensity**

Pain ratings are presented in [Table 2.1](#) and [Figure 2.2](#). Pain intensity was significantly different between groups over time (interaction:  $F_{3,78}=2.97$ ,  $p=0.037$ ,  $\eta^2_p=0.10$ ). Planned contrasts revealed that pain intensity was significantly decreased by SM at T4 compared with no intervention ( $p=0.013$ ) and the placebo intervention ( $p=0.028$ ). In contrast, SM at T8 did not modulate pain significantly compared with no intervention ( $p=0.07$ ) and the placebo intervention ( $p=0.13$ ). Moreover, the placebo intervention did not modulate pain compared with no intervention ( $p=0.74$ ). This indicates that pain inhibition by SM at T4 (homosegmental to pain stimulation) was greater than changes produced by nonspecific temporal effects (no intervention) and placebo effects (light mechanical stimulation), while SM at T8 (heterosegmental to pain

stimulation) did not produce significant effects. The same results were obtained with the 60 participants included in the EEG analyses (see below).

Table 2.1. Pain ratings for the four experimental groups (mean  $\pm$  SD)

	No intervention	Placebo intervention	SM at T4	SM at T8
PRE	27.8 $\pm$ 4.6	27.5 $\pm$ 3.9	25.2 $\pm$ 2.8	23.1 $\pm$ 2.6
POST	28.1 $\pm$ 4.6	27.0 $\pm$ 3.9	19.8 $\pm$ 2.8	19.2 $\pm$ 2.6

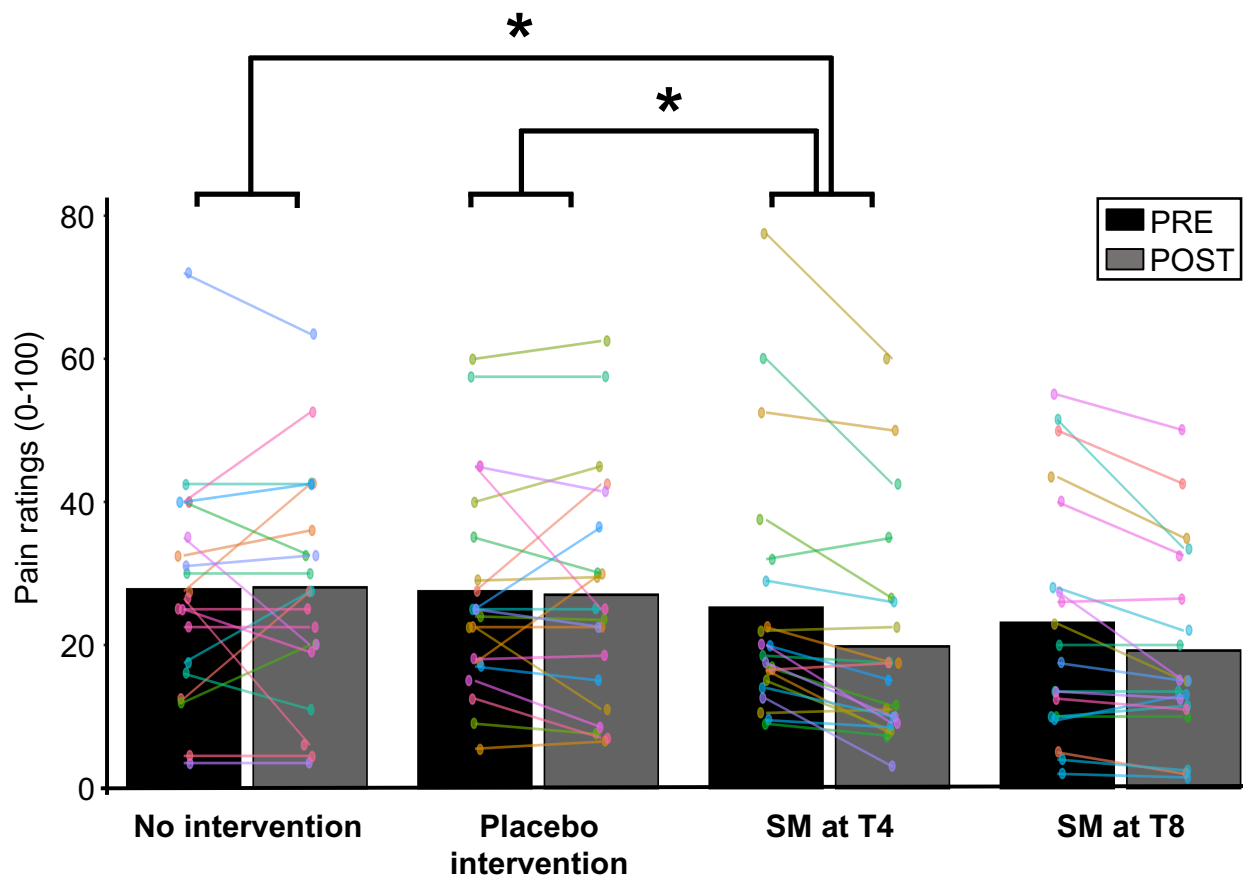


Figure 2.2. Pain modulation

Mean pain ratings before and after the intervention for the four groups. SM at T4 (segmental) produced pain inhibition compared with no intervention or the placebo intervention. SM at T8 produced similar effects but they were not statistically significant compared with no intervention or the placebo intervention. \*P<0.05

### **2.4.2 Expectations of pain relief do not predict pain inhibition**

Expectations of pain relief were  $15.1 \pm 27.8$  for the placebo intervention,  $20.2 \pm 21.1$  for SM at T4 and  $13.8 \pm 16.7$  for SM at T8, with no significant difference between groups ( $F_{2,59}=0.5$ ,  $p=0.6$ ,  $\eta^2_p=0.02$ ). To examine whether greater expectation of pain relief predicted pain inhibition, simple regression analyses were performed. Pain inhibition was not predicted by expectations for the placebo ( $R^2 = 0.08$ ,  $p=0.22$ ), SM at T4 ( $R^2 = 0.16$ ,  $p=0.07$ ) or SM at T8 ( $R^2 = 0.005$ ,  $p=0.76$ ).

### **2.4.3 Laser-evoked potentials**

Average waveforms and topographic maps for the N2 and P2 components are presented in [Figure 2.3](#). As expected, both components show a central scalp distribution and are maximal at the vertex.

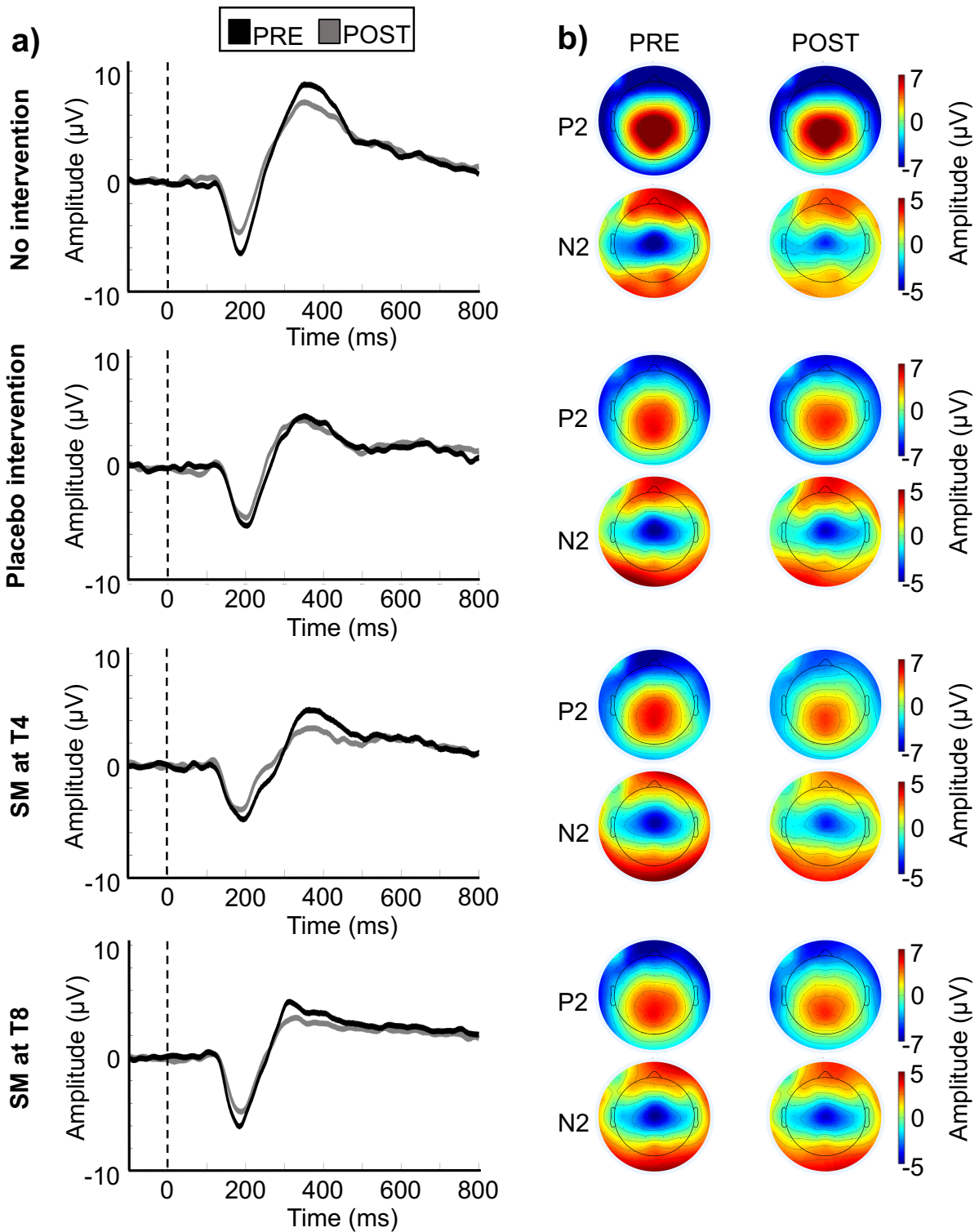


Figure 2.3. Evoked potentials

(a) Average waveforms for the N2 and P2 at Cz with a nose reference. Time-locked to the onset of laser stimulation. (b) Average topographic maps for the N2 (200 ms) and P2 (365 ms). No significant effect was observed between groups.

### 2.4.3.1 N2 peak amplitude and latency

Vertex N2 peak amplitudes and latencies are presented in Table [2.2-2.3](#) and [Figure 2.4](#). N2 peak amplitude decreased over time (main effect:  $F_{1,56}=24.49$ ,  $p<0.001$ ,  $\eta^2_p=0.30$ ), but this effect was not significantly different between groups (interaction:  $F_{3,56}=0.45$ ,  $p=0.72$ ,  $\eta^2_p=0.02$ ). N2 peak latency was not significantly different between groups (main effect:  $F_{3,56}=0.78$ ,  $p=0.51$ ,  $\eta^2_p=0.04$ ) or between groups over time (interaction:  $F_{3,56}=0.98$ ,  $p=0.41$ ,  $\eta^2_p=0.05$ ).

### 2.4.3.2 P2 peak amplitude and latency

P2 peak amplitudes and latencies are presented in Table [2.2-2.3](#) and [Figure 2.5](#). P2 peak amplitude decreased over time (main effect:  $F_{1,56}=34.1$ ,  $p<0.001$ ,  $\eta^2_p=0.38$ ), but this effect was not significantly different between groups (interaction:  $F_{3,56}=1.52$ ,  $p=0.22$ ,  $\eta^2_p=0.08$ ). P2 peak latency was not significantly different between groups (main effect:  $F_{3,56}=1.0$ ,  $p=0.40$ ,  $\eta^2_p=0.05$ ) or between groups over time (interaction:  $F_{3,56}=0.36$ ,  $p=0.78$ ,  $\eta^2_p=0.02$ ).

Table 2.2. N2 and P2 peak amplitude ( $\mu\text{V}$ ) for the four experimental groups (mean  $\pm$  SD)

		No intervention	Placebo intervention	SM at T4	SM at T8
N2	PRE	-7.2 $\pm$ 1.5	-7.3 $\pm$ 1.2	-6.4 $\pm$ 1.0	-7.7 $\pm$ 1.1
	POST	-5.4 $\pm$ 1.5	-6.2 $\pm$ 1.2	-5.1 $\pm$ 1.0	-5.7 $\pm$ 1.1
P2	PRE	10.5 $\pm$ 1.1	7.3 $\pm$ 1.0	8.0 $\pm$ 1.1	9.0 $\pm$ 1.2
	POST	8.5 $\pm$ 1.1	6.6 $\pm$ 1.0	5.9 $\pm$ 1.1	7.0 $\pm$ 1.2

Table 2.3. N2 and P2 peak latency (ms) for the four experimental groups (mean  $\pm$  SD)

		No intervention	Placebo intervention	SM at T4	SM at T8
N2	PRE	201.9 $\pm$ 8.5	220.8 $\pm$ 9.1	217.0 $\pm$ 7.5	224.1 $\pm$ 15.3
	POST	195.6 $\pm$ 8.5	208.4 $\pm$ 9.1	214.9 $\pm$ 7.5	223.6 $\pm$ 15.3
P2	PRE	377.9 $\pm$ 21.4	398.3 $\pm$ 41.7	407.4 $\pm$ 35.8	398.8 $\pm$ 16.2
	POST	361.0 $\pm$ 21.4	393.0 $\pm$ 41.7	411.5 $\pm$ 35.8	401.8 $\pm$ 16.2

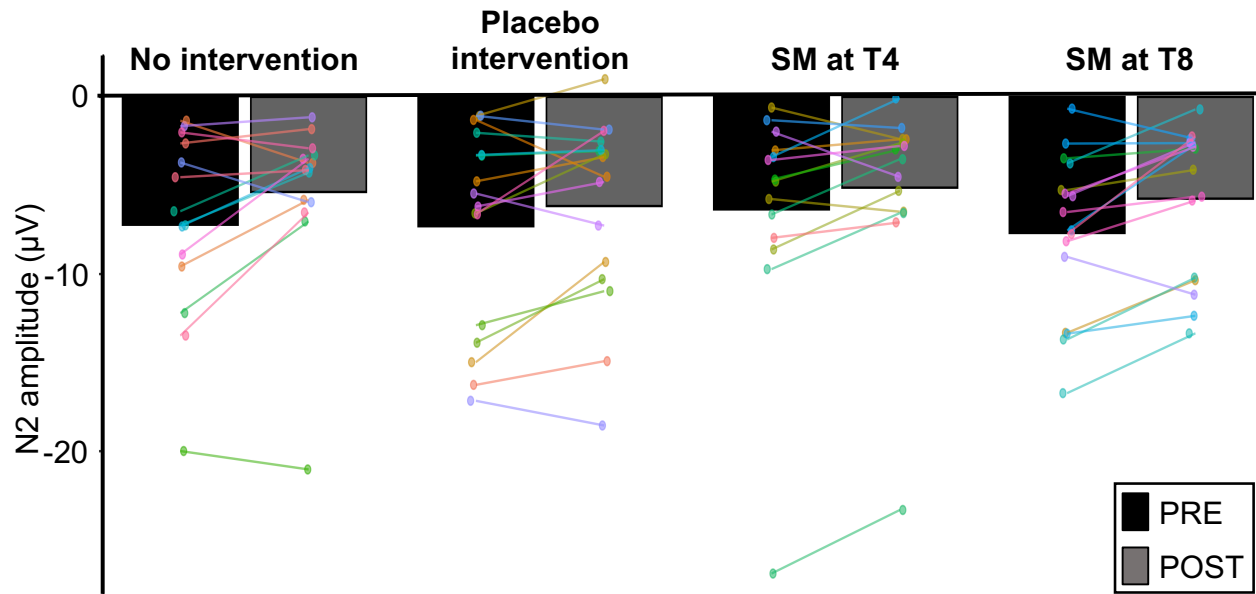


Figure 2.4. N2 amplitude

Average N2 peak amplitude values. No significant effect was observed between groups.

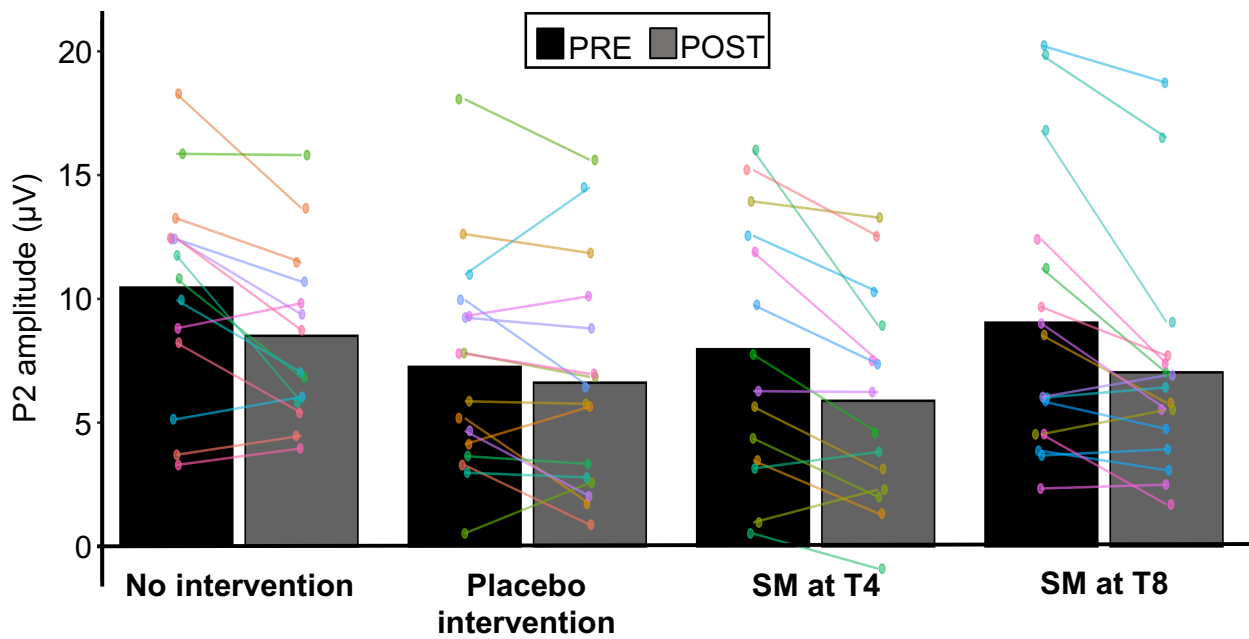


Figure 2.5. P2 amplitude

Average P2 peak amplitude values. No significant effect was observed between groups.

## 2.4.4 Event-related spectral perturbations

Averaged ERSPs and regions of interest are presented in [Figure 2.6](#).

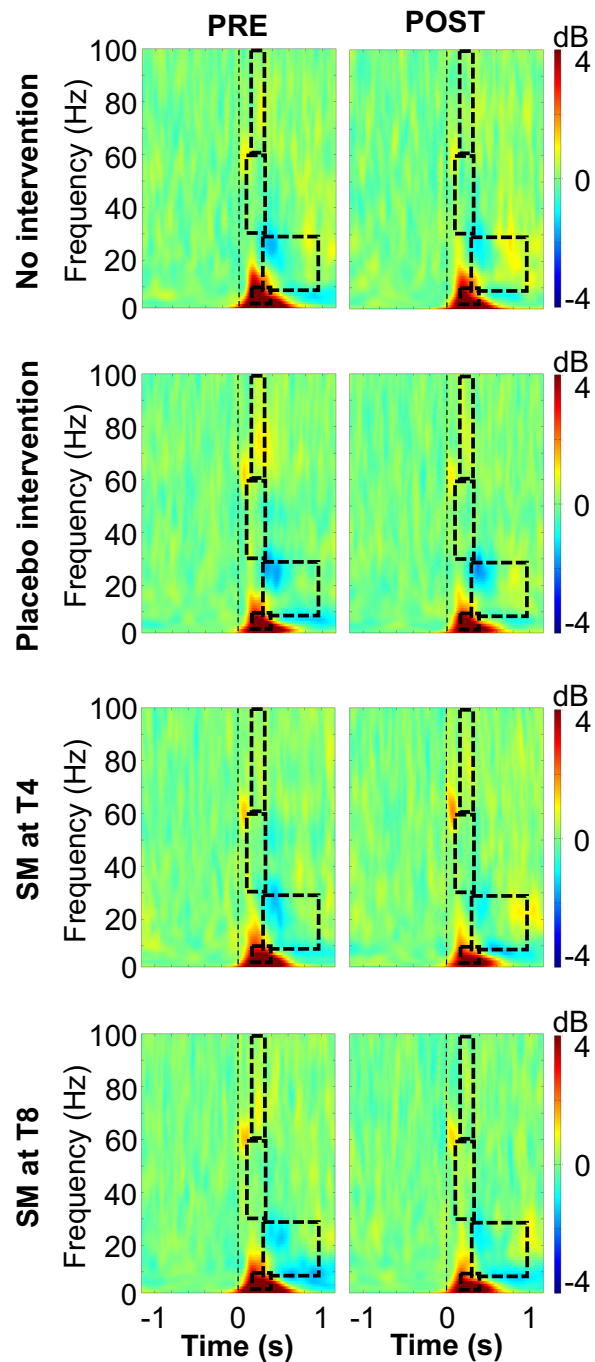


Figure 2.6. Time-frequency analyses

Average time-frequency maps, time-locked to the onset of laser stimulation. Units are in decibels relative to baseline (-700 to -200 ms). Regions of interest are highlighted by the dashed rectangles. No significant effect was observed between groups.



#### 2.4.4.1 2-10 Hz

The mean power in the 2-10 Hz region of interest is presented in [Table 2.4](#) and [Figure 2.7a](#). It decreased over time (main effect:  $F_{1,56}=52.7$ ,  $p<0.001$ ,  $\eta^2_p=0.48$ ), but this effect was not significantly different between groups (interaction:  $F_{3,56}=0.68$ ,  $p=0.57$ ,  $\eta^2_p=0.04$ ).

#### 2.4.4.2 8-29 Hz

The mean power in the 8-29 Hz region of interest is presented in [Table 2.4](#) and [Figure 2.7b](#). It increased over time (main effect:  $F_{1,56}=13.5$ ,  $p<0.001$ ,  $\eta^2_p=0.19$ ), but this effect was not significantly different between groups (interaction:  $F_{3,56}=0.45$ ,  $p=0.72$ ,  $\eta^2_p=0.02$ ).

#### 2.4.4.3 30-60 Hz

The mean power in the 30-60 Hz region of interest is presented in [Table 2.4](#) and [Figure 2.7c](#). It was not significantly different over time (main effect:  $F_{1,56}=0.05$ ,  $p=0.82$ ,  $\eta^2_p=0.0009$ ) or between groups over time (interaction:  $F_{3,56}=0.55$ ,  $p=0.65$ ,  $\eta^2_p=0.03$ ).

#### 2.4.4.4 61-100 Hz

The mean power in the 61-100 Hz region of interest is presented in [Table 2.4](#) and [Figure 2.7d](#). It was not significantly different over time (main effect:  $F_{1,56}=1.70$ ,  $p=0.20$ ,  $\eta^2_p=0.03$ ) or between groups over time (interaction:  $F_{3,56}=2.62$ ,  $p=0.06$ ,  $\eta^2_p=0.12$ ).

Table 2.4. ERSP power (dB) for the four experimental groups (mean  $\pm$  SD)

		No intervention	Placebo intervention	SM at T4	SM at T8
2-10 Hz	PRE	8.4 $\pm$ 0.8	7.2 $\pm$ 0.7	7.8 $\pm$ 0.7	8.3 $\pm$ 0.9
	POST	7.0 $\pm$ 0.8	6.1 $\pm$ 0.7	6.1 $\pm$ 0.7	6.7 $\pm$ 0.9
8-29 Hz	PRE	-1.8 $\pm$ 0.3	-2.1 $\pm$ 0.3	-2.0 $\pm$ 0.4	-2.2 $\pm$ 0.4
	POST	-1.4 $\pm$ 0.3	-1.9 $\pm$ 0.3	-1.7 $\pm$ 0.4	-1.8 $\pm$ 0.4
30-60 Hz	PRE	0.9 $\pm$ 0.3	1.0 $\pm$ 0.3	1.1 $\pm$ 0.2	1.1 $\pm$ 0.3
	POST	1.0 $\pm$ 0.3	1.1 $\pm$ 0.3	0.9 $\pm$ 0.2	1.1 $\pm$ 0.3
61-100 Hz	PRE	1.4 $\pm$ 0.4	1.8 $\pm$ 0.2	1.4 $\pm$ 0.4	1.6 $\pm$ 0.2
	POST	1.4 $\pm$ 0.4	1.6 $\pm$ 0.2	1.6 $\pm$ 0.4	1.3 $\pm$ 0.2

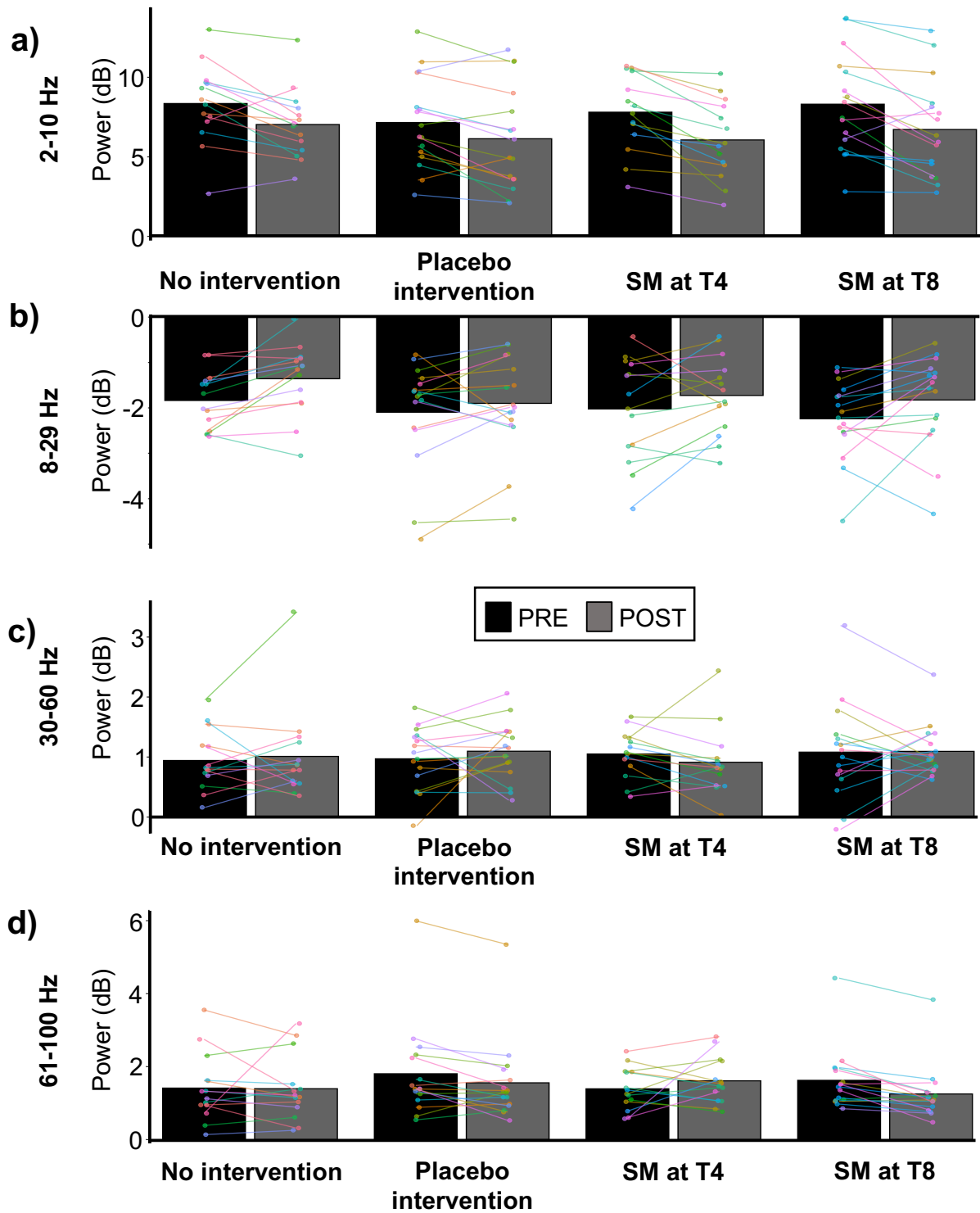


Figure 2.7. Cerebral oscillations

Mean ERSP values from the four regions of interest. (a) from 2 to 10 Hz between 150 and 400 ms, (b) from 8 to 29 Hz between 300 and 1000 ms, (c) from 30 to 60 Hz between 100 and 350 ms, (c) from 61 to 100 Hz between 150 and 350 ms. No significant effect was observed between groups.

## 2.5 Discussion

The aim of this study was to determine the neurophysiological mechanisms of SM-induced hypoalgesia by examining changes in nociceptive brain activity evoked by laser stimulation. The expected decrease in nociceptive brain activity would reflect a downstream inhibition of spinal nociceptive transmission considering that SM-induced hypoalgesia is presumed to be caused by spinal processes (Bialosky et al., 2009; Bialosky et al., 2014; George et al., 2006; Penza, Horn, George, & Bishop, 2017). The present results indicate that SM applied segmentally, but not heterosegmentally to the laser stimulus reduces laser-evoked pain compared with a placebo intervention and non-specific temporal effects. In addition, brain activity related to A $\delta$  fiber activation were not significantly modulated, confirming our hypothesis that SM-induced hypoalgesia is produced by inhibition of nociceptive processes that are independent of A $\delta$  fibers. However, we could not measure brain activity related to C-fibers so it remains to be clarified whether SM-induced hypoalgesia relies on the inhibition of activity related to C-fibers.

Pain inhibition by SM was examined in several studies using mechanical, electrical, chemical (capsaicin) or thermal stimuli (Millan, Leboeuf-Yde, Budgell, & Amorim, 2012). Generally, these studies indicate that SM produces hypoalgesia. A series of studies also indicate that pain inhibition by SM relies more specifically on processes related to C-fiber activity (Bialosky et al., 2008; Bialosky et al., 2009; Bishop, Beneciuk, & George, 2011; George et al., 2006; Penza et al., 2017). This conclusion was based on the lack of SM-induced hypoalgesia when pain was evoked by a single contact heat stimulus, while TSP produced by a repetition of the same stimulus at a frequency known to produce wind-up was decreased. In most of these studies, painful stimuli were applied on the leg, in a lumbar dermatome related to vertebral segments where SM was applied and not on the back, in order to allow measuring specific effects on A $\delta$  and C fibers (George et al., 2006). A subsequent study confirmed that inhibition of TSP by SM could also be observed when painful stimuli are applied on the back, at the site of SM (Randoll et al., 2017). In that study, pain evoked by a single electric pulse was not inhibited while pain evoked by a repeated application of the same stimulus (TSP) was decreased. In the present study, the lack of inhibition of A $\delta$ -fibers' activity was shown experimentally with measures of brain activity. Thermal stimuli were produced by an infrared laser, which is well suited to activate nociceptive

fibers selectively and to measure the resulting laser-evoked brain activity (Bromm et al., 1984; Plaghki & Mouraux, 2003). Since laser stimuli activate A $\delta$  and C fibers, the significant pain inhibition observed in the SM-T4 group is likely caused by inhibition of C-fiber-related processes. However, this could not be confirmed because laser-evoked C-fiber activity could not be measured clearly in most participants, although the experimental protocol was adapted to allow detecting such activity (Hu et al., 2014). It is possible that the number of stimuli was not sufficient to obtain optimal signal to noise ratio, but 40 stimuli per condition was a compromise to avoid tissue damage or non-specific temporal effects. It is also possible that the different innervation of back and hand skin by nociceptors makes C-fiber LEP measurement more difficult in the back. However, a recent study indicates that the spatial acuity for pain is comparable between these two regions (Mancini et al., 2014) so it is unlikely that sparser innervation in the back explains the lack of measurable C-fiber LEP in the present study. Besides, the shorter distance between the skin of T4 region and the brain may not allow A $\delta$ - and C-fiber responses to be distinguished as clearly as for the hand. Therefore, it remains to be clarified whether C-fiber activity is inhibited by SM and whether this contributes to pain inhibition or whether SM has a specific effect on pain amplification processes such as wind-up and the resulting TSP.

In the present study, we also examined whether nociceptive activity and laser-evoked pain may be modulated by a light mechanical stimulus (the placebo intervention). The lack of pain inhibition by this placebo intervention suggests that SM produced specific effect and that SM-induced hypoalgesia relies at least in part on the activation of deep high-threshold mechanoreceptors. This corroborates findings from a previous study in which no significant hypoalgesia occurred following the application of a light mechanical stimulus (Randoll et al., 2017). Yet, Penza et al. reported a similar inhibition of TSP when comparing low velocity, low amplitude spinal mobilization to SMT (Penza et al., 2017). However, the amount of force applied during this mobilization was not measured, so it may be sufficient to activate deep high-threshold mechanoreceptors.

Previous studies have examined how psychological factors may contribute to SM-induced hypoalgesia (Bialosky, Bishop, & Penza, 2017; Bialosky et al., 2014; Bishop, Bialosky, Penza, Beneciuk, & Alappattu, 2017). In the present study, expectations were measured and were

examined in relation to hypoalgesia in the three groups receiving an intervention. The three groups expected pain relief, but expectations were not significantly different between groups and expectations did not predict pain inhibition. Indeed, participants with higher expectations did not report more pain reduction with the intervention so it is unlikely that pain inhibition by SM was caused by expectations.

Regarding heterosegmental effects, inhibition of laser-evoked pain was not significant when SM was performed at T8 (SM-T8 group). However, a similar trend as for the segmental SM (SM-T4 group) was observed so we cannot exclude that weaker, but significant effects may be observed with larger samples. Also, T4 and T8 vertebrae are relatively close to each other so this result suggests that the hypoalgesic effects may show a gradient, with the amplitude of the effects decreasing as a function of the distance from the manipulated segment. Previous studies reported a lack of pain inhibition by heterosegmental SM (Bialosky et al., 2009; George et al., 2006; Penza et al., 2017), but in these studies, the heterosegmental SM was in a different spinal region. Besides, although the SM technique used in the present study aims at a specific joint (T4-T5), several joints are mobilized (Gál, Herzog, Kawchuk, Conway, & Zhang, 1997; Page, Biner, & Descarreaux, 2018).

## **2.6 Conclusion**

In summary, SM can reduce pain evoked by laser stimulation in the back and this hypoalgesic effect does not involve nociceptive processing related to A $\delta$ -fiber activation. It remains to be confirmed whether C-fiber activity is inhibited by SM and whether this contributes to its pain-relieving effects.

## **2.7 Declarations**

### **2.7.1 Ethics approval and consent to participate**

All experimental procedures conformed to the standards set by the latest revision of the Declaration of Helsinki and were approved by the Research Ethics Board of Université du Québec à Trois-Rivières. All participants gave written informed consent, acknowledging their right to withdraw from the experiment without prejudice, and received a compensation of \$25 for their travel expenses, time and commitment.

### **2.7.2 Consent for publication**

Not applicable

### **2.7.3 Availability of data and materials**

The dataset supporting the conclusions of this article is available from the corresponding author on reasonable request.

### **2.7.4 Competing interests**

The authors declare that they have no competing interests.

### **2.7.5 Funding**

This project was funded by the Fondation Chiropratique du Québec, the Natural Science and Engineering Research Council of Canada (#06659) and the Canadian Foundation for Innovation (#33731). The contribution of Benjamin Provencher was supported by the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) and the Fonds de Recherche du Québec – Santé (FRQS). The contribution of Carlos Gevers Montoro was supported by the Fondation Chiropratique du Québec. The contribution of Mathieu Piché was supported by the Fonds de Recherche du Québec – Santé (FRQS).

### **2.7.6 Authors' contributions**

Each author has contributed significantly to this work and has read and approved the final version of the manuscript. BP contributed to data collection, analysis and interpretation and

wrote the preliminary version of the manuscript. SN contributed to data collection and analyses. CG-M and JO contributed to data collection. MP contributed to study design, data collection, analyses, and interpretation, wrote the final version of the manuscript and obtained funding for the study.

### **2.7.7 Acknowledgements**

Not applicable

## 2.8 References

- Arendt-Nielsen, L. (2015). Central sensitization in humans: assessment and pharmacology. *Handb Exp Pharmacol*, 227, 79-102. doi:10.1007/978-3-662-46450-2\_5
- Aspinall, S. L., Jacques, A., Leboeuf-Yde, C., Etherington, S. J., & Walker, B. F. (2019). No difference in pressure pain threshold and temporal summation after lumbar spinal manipulation compared to sham: A randomised controlled trial in adults with low back pain. *Musculoskelet Sci Pract*, 43, 18-25. doi:10.1016/j.msksp.2019.05.011
- Babiloni, C., Babiloni, F., Carducci, F., Cincotti, F., Rosciarelli, F., Arendt-Nielsen, L., . . . Rossini, P. M. (2002). Human brain oscillatory activity phase-locked to painful electrical stimulations: a multi-channel EEG study. *Hum Brain Mapp*, 15(2), 112-123. doi:10.1002/hbm.10013
- Bialosky, J. E., Beneciuk, J. M., Bishop, M. D., Coronado, R. A., Penza, C. W., Simon, C. B., & George, S. Z. (2018). Unraveling the Mechanisms of Manual Therapy: Modeling an Approach. *J Orthop Sports Phys Ther*, 48(1), 8-18. doi:10.2519/jospt.2018.7476
- Bialosky, J. E., Bishop, M. D., & Penza, C. W. (2017). Placebo Mechanisms of Manual Therapy: A Sheep in Wolf's Clothing? *J Orthop Sports Phys Ther*, 47(5), 301-304. doi:10.2519/jospt.2017.0604
- Bialosky, J. E., Bishop, M. D., Robinson, M. E., Barabas, J. A., & George, S. Z. (2008). The influence of expectation on spinal manipulation induced hypoalgesia: an experimental study in normal subjects. *BMC Musculoskelet Disord*, 9, 19. doi:10.1186/1471-2474-9-19
- Bialosky, J. E., Bishop, M. D., Robinson, M. E., Zeppieri, G., Jr., & George, S. Z. (2009). Spinal manipulative therapy has an immediate effect on thermal pain sensitivity in people with low back pain: a randomized controlled trial. *Phys Ther*, 89(12), 1292-1303. doi:10.2522/ptj.20090058
- Bialosky, J. E., George, S. Z., Horn, M. E., Price, D. D., Staud, R., & Robinson, M. E. (2014). Spinal manipulative therapy-specific changes in pain sensitivity in individuals with low back pain (NCT01168999). *J Pain*, 15(2), 136-148. doi:10.1016/j.jpain.2013.10.005
- Bishop, M. D., Beneciuk, J. M., & George, S. Z. (2011). Immediate reduction in temporal sensory summation after thoracic spinal manipulation. *Spine J*, 11(5), 440-446. doi:10.1016/j.spinee.2011.03.001
- Bishop, M. D., Bialosky, J. E., Penza, C. W., Beneciuk, J. M., & Alappattu, M. J. (2017). The influence of clinical equipoise and patient preferences on outcomes of conservative manual interventions for spinal pain: an experimental study. *J Pain Res*, 10, 965-972. doi:10.2147/JPR.S130931



- Bromm, B., Jahnke, M. T., & Treede, R. D. (1984). Responses of human cutaneous afferents to CO<sub>2</sub> laser stimuli causing pain. *Exp Brain Res*, 55(1), 158-166. doi:10.1007/BF00240510
- Bussieres, A. E., Stewart, G., Al-Zoubi, F., Decina, P., Descarreaux, M., Haskett, D., . . . Ornelas, J. (2018). Spinal Manipulative Therapy and Other Conservative Treatments for Low Back Pain: A Guideline From the Canadian Chiropractic Guideline Initiative. *J Manipulative Physiol Ther*, 41(4), 265-293. doi:10.1016/j.jmpt.2017.12.004
- Cote, P., Wong, J. J., Sutton, D., Shearer, H. M., Mior, S., Randhawa, K., . . . Salhany, R. (2016). Management of neck pain and associated disorders: A clinical practice guideline from the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur Spine J*, 25(7), 2000-2022. doi:10.1007/s00586-016-4467-7
- Cousineau, D. (2005). Confidence intervals in within-subject designs: A simpler solution to Loftus and Masson's method. *Tutorials in Quantitative Methods for Psychology*, 1(1), 42-45. doi:10.20982/tqmp.01.1.p042
- Croft, R. J., Williams, J. D., Haenschel, C., & Gruzelier, J. H. (2002). Pain perception, hypnosis and 40 Hz oscillations. *Int J Psychophysiol*, 46(2), 101-108. doi:10.1016/s0167-8760(02)00118-6
- Delorme, A., & Makeig, S. (2004). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods*, 134, 9-21. doi:10.1016/j.jneumeth.2003.10.009
- Foster, N. E., Anema, J. R., Cherkin, D., Chou, R., Cohen, S. P., Gross, D. P., . . . Woolf, A. (2018). Prevention and treatment of low back pain: evidence, challenges, and promising directions. *The Lancet*, 391(10137), 2368-2383. doi:10.1016/S0140-6736(18)30489-6
- Gál, J., Herzog, W., Kawchuk, G., Conway, P. J., & Zhang, Y. T. (1997). Movements of vertebrae during manipulative thrusts to unembalmed human cadavers. *J Manipulative Physiol Ther*, 20(1), 30-40.
- George, S. Z., Bishop, M. D., Bialosky, J. E., Zeppieri, G., Jr., & Robinson, M. E. (2006). Immediate effects of spinal manipulation on thermal pain sensitivity: an experimental study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 7, 68-78. doi:10.1186/1471-2474-7-68
- Goffaux, P., Redmond, W. J., Rainville, P., & Marchand, S. (2007). Descending analgesia--when the spine echoes what the brain expects. *Pain*, 130(1-2), 137-143. doi:10.1016/j.pain.2006.11.011
- Gyer, G., Michael, J., Inklebarger, J., & Tedla, J. S. (2019). Spinal manipulation therapy: Is it all about the brain? A current review of the neurophysiological effects of manipulation. *J Integr Med*, 17(5), 328-337. doi:10.1016/j.joim.2019.05.004

- Herrero, J. F., Laird, J. M., & Lopez-Garcia, J. A. (2000). Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something? *Prog Neurobiol*, 61(2), 169-203. doi:10.1016/s0301-0082(99)00051-9
- Herzog, W. (2010). The biomechanics of spinal manipulation. *J Bodyw Mov Ther*, 14(3), 280-286. doi:10.1016/j.jbmt.2010.03.004
- Hu, L., Cai, M. M., Xiao, P., Luo, F., & Iannetti, G. D. (2014). Human brain responses to concomitant stimulation of Aδ and C nociceptors. *J Neurosci*, 34(34), 11439-11451. doi:10.1523/JNEUROSCI.1355-14.2014
- Hu, L., Peng, W., Valentini, E., Zhang, Z., & Hu, Y. (2013). Functional features of nociceptive-induced suppression of alpha band electroencephalographic oscillations. *J Pain*, 14(1), 89-99. doi:10.1016/j.jpain.2012.10.008
- Iannetti, G. D., Hughes, N. P., Lee, M. C., & Mouraux, A. (2008). Determinants of laser-evoked EEG responses: pain perception or stimulus saliency? *J Neurophysiol*, 100(2), 815-828. doi:10.1152/jn.00097.2008
- James, S. L., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N., . . . Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 392(10159), 1789-1858. doi:10.1016/S0140-6736(18)32279-7
- Jankovski, A., Plaghki, L., & Mouraux, A. (2013). Reliable EEG responses to the selective activation of C-fibre afferents using a temperature-controlled infrared laser stimulator in conjunction with an adaptive staircase algorithm. *Pain*, 154(9), 1578-1587. doi:10.1016/j.pain.2013.04.032
- Kjaer, P., Kongsted, A., Hartvigsen, J., Isenberg-Jørgensen, A., Schiøttz-Christensen, B., Sjøborg, B., . . . Povlsen, T. M. (2017). National clinical guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset neck pain or cervical radiculopathy. *Eur Spine J*, 26(9), 2242-2257. doi:10.1007/s00586-017-5121-8
- Madden, V. J., Catley, M. J., Grabherr, L., Mazzola, F., Shohag, M., & Moseley, G. L. (2016). The effect of repeated laser stimuli to ink-marked skin on skin temperature recommendations for a safe experimental protocol in humans. *PeerJ*, 4, e1577. doi:10.7717/peerj.1577
- Mancini, F., Bauleo, A., Cole, J., Lui, F., Porro, C. A., Haggard, P., & Iannetti, G. D. (2014). Whole-body mapping of spatial acuity for pain and touch. *Ann Neurol*, 75(6), 917-924. doi:10.1002/ana.24179

- Millan, M., Leboeuf-Yde, C., Budgell, B., & Amorim, M. A. (2012). The effect of spinal manipulative therapy on experimentally induced pain: a systematic literature review. *Chiropr Man Therap*, 20(1), 26. doi:10.1186/2045-709X-20-26
- Mouraux, A., & Iannetti, G. D. (2008). Across-trial averaging of event-related EEG responses and beyond. *Magn Reson Imaging*, 26(7), 1041-1054. doi:10.1016/j.mri.2008.01.011
- Northon, S., Rustamov, N., & Piché, M. (2019). Cortical integration of bilateral nociceptive signals: when more is less. *Pain*, 160(3), 724-733. doi:10.1097/j.pain.0000000000001451
- Page, I., Biner, E., & Descarreaux, M. (2018). Vertebral Displacements and Muscle Activity During Manual Therapy: Distinct Behaviors Between Spinal Manipulation and Mobilization. *J Manipulative Physiol Ther*, 41(9), 753-761. doi:10.1016/j.jmpt.2018.07.004
- Penza, C. W., Horn, M. E., George, S. Z., & Bishop, M. D. (2017). Comparison of 2 Lumbar Manual Therapies on Temporal Summation of Pain in Healthy Volunteers. *J Pain*, 18(11), 1397-1408. doi:10.1016/j.jpain.2017.07.007
- Perchet, C., Godinho, F., Mazza, S., Frot, M., Legrain, V., Magnin, M., & Garcia-Larrea, L. (2008). Evoked potentials to nociceptive stimuli delivered by CO<sub>2</sub> or Nd:YAP lasers. *Clin Neurophysiol*, 119(11), 2615-2622. doi:10.1016/j.clinph.2008.06.021
- Pfurtscheller, G., & Lopes da Silva, F. H. (1999). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol*, 110(11), 1842-1857. doi:10.1016/s1388-2457(99)00141-8
- Plaghki, L., & Mouraux, A. (2003). How do we selectively activate skin nociceptors with a high power infrared laser? Physiology and biophysics of laser stimulation. *Neurophysiol Clin*, 33(6), 269-277. doi:doi:10.1016/j.neucli.2003.10.003
- Ploner, M., Sorg, C., & Gross, J. (2017). Brain Rhythms of Pain. *Trends Cogn Sci*, 21(2), 100-110. doi:10.1016/j.tics.2016.12.001
- Puhl, A. A., Reinhart, C. J., Doan, J. B., & Vernon, H. (2017). The quality of placebos used in randomized, controlled trials of lumbar and pelvic joint thrust manipulation—a systematic review. *Spine J*, 17(3), 445-456. doi:10.1016/j.spinee.2016.11.003
- Qaseem, A., Wilt, T. J., McLean, R. M., & Forciea, M. A. (2017). Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 166(7), 514-530. doi:10.7326/M16-2367
- Randoll, C., Gagnon-Normandin, V., Tessier, J., Bois, S., Rustamov, N., O'Shaughnessy, J., . . . Piche, M. (2017). The mechanism of back pain relief by spinal manipulation relies on decreased

temporal summation of pain. *Neuroscience*, 349, 220-228.  
doi:10.1016/j.neuroscience.2017.03.006

Ronga, I., Valentini, E., Mouraux, A., & Iannetti, G. D. (2013). Novelty is not enough: laser-evoked potentials are determined by stimulus saliency, not absolute novelty. *J Neurophysiol*, 109(3), 692-701. doi:10.1152/jn.00464.2012

Stochkendahl, M. J., Kjaer, P., Hartvigsen, J., Kongsted, A., Aaboe, J., Andersen, M., . . . Vaagholt, M. (2018). National Clinical Guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset low back pain or lumbar radiculopathy. *Eur Spine J*, 27(1), 60-75. doi:10.1007/s00586-017-5099-2

Traeger, A. C., Buchbinder, R., Elshaug, A. G., Croft, P. R., & Maher, C. G. (2019). Care for low back pain: can health systems deliver? *Bull World Health Organ*, 97(6), 423-433. doi:10.2471/blt.18.226050

Triano, J. J., Giuliano, D., Kanga, I., Starmer, D., Brazeau, J., Screatton, C. E., & Semple, C. (2015). Consistency and malleability of manipulation performance in experienced clinicians: a pre-post experimental design. *J Manipulative Physiol Ther*, 38(6), 407-415. doi:10.1016/j.jmpt.2015.05.002

## Chapitre 3 – Discussion

L'étude présentée est la première qui investigate l'effet hypoalgésique de la manipulation vertébrale en examinant les changements dans l'activité cérébrale induite par la stimulation des fibres nociceptives. L'objectif a été partiellement atteint puisque les résultats obtenus ont confirmé deux des hypothèses selon lesquelles la manipulation vertébrale entraînerait une diminution de douleur et que l'activité relative aux fibres nociceptives A $\delta$  demeurerait inchangée. Par contre, l'incapacité de détecter l'activité relative aux fibres nociceptives C chez la majorité des participants empêche la confirmation de la dernière hypothèse affirmant que la diminution de douleur s'accompagnerait d'une inhibition de l'activité de ces fibres. Sur la base des connaissances scientifiques actuelles, des explications plausibles pour ces résultats ainsi que les retombées potentielles de ces connaissances sur la recherche et la pratique clinique seront discutées.

### 3.1 Effets perceptuels

#### 3.1.1 Manipulation vertébrale segmentaire

La capacité de la manipulation vertébrale à inhiber une douleur expérimentale induite par des stimuli mécaniques, électriques, thermiques et chimiques (capsaïcine) a été mise en évidence par une revue systématique de la littérature (Millan et al., 2012). Une série d'études, dont plusieurs ont été retenues par cette revue systématique, ont démontré que l'effet hypoalgésique de la manipulation vertébrale s'appuie spécifiquement sur des processus relatifs à l'activité des fibres nociceptives C (Bialosky et al., 2008; Bialosky, Bishop, Robinson, et al., 2009; Bialosky et al., 2014; Bishop et al., 2011; George et al., 2006; Penza et al., 2017). Cette affirmation est basée sur le fait que dans la plupart de ces études, une douleur provoquée par un stimulus thermique unique n'était pas modulée par une manipulation vertébrale alors que la douleur provoquée par une série de stimuli appliqués à une fréquence qui induit une sommation temporelle l'était. Georges et al. ont été les seuls à observer une inhibition des deux types de douleur (George et al., 2006). Cependant, cette inhibition était présente dans leurs trois groupes expérimentaux

(manipulation vertébrale, vélo stationnaire et extensions lombaires) et donc non spécifique à la manipulation vertébrale.

D'autre part, dans toutes ces études, la douleur expérimentale était induite au niveau du membre supérieur (stimulation contrôle) ou du membre inférieur dans les dermatomes correspondant aux segments manipulés (Bialosky et al., 2008; Bialosky, Bishop, Robinson, et al., 2009; Bialosky et al., 2014; Bishop et al., 2011; George et al., 2006; Penza et al., 2017). Les auteurs mentionnent qu'ils ont fait ce choix, car lors d'une étude pilote sur 10 participants, ceux-ci n'arrivaient pas à distinguer la première et la deuxième douleur lorsque les stimuli étaient appliqués au niveau lombaire (George et al., 2006). Une étude subséquente du même groupe durant laquelle un protocole de sommation temporelle de la douleur était appliqué au dos et au membre inférieur a d'ailleurs rapporté une diminution significative de la douleur exclusivement au membre inférieur suivant la manipulation vertébrale (Bialosky et al., 2008). Toutefois, une étude plus récente d'une autre équipe a démontré que la manipulation pouvait inhiber une douleur au dos induite par des stimuli électriques répétés (Randoll et al., 2017), alors que la douleur causée par des stimuli électriques uniques demeurait inchangée. Cela suggère une fois de plus que les effets hypoalgésiques de la manipulation vertébrale dépendent de processus relatifs à l'activité des fibres nociceptives C. En outre, ces études indiquent que l'hypoalgésie induite par la manipulation vertébrale est segmentaire, c'est-à-dire qu'elle survient principalement dans le dermatome du segment manipulé, puisqu'elle a toujours été observée au niveau du membre inférieur suite à une manipulation lombaire (Bialosky et al., 2008; Bialosky, Bishop, Robinson, et al., 2009; Bialosky et al., 2014; George et al., 2006; Penza et al., 2017) ou directement à l'endroit manipulé (Randoll et al., 2017). Bishop et al. sont les seuls à avoir observé un effet au niveau des membres supérieur et inférieur (Bishop et al., 2011). Cependant, comme la manipulation était effectuée au niveau thoracique supérieur, ce résultat est conséquent avec l'effet hypoalgésique segmentaire de la manipulation tout en nous empêchant d'exclure complètement une contribution potentielle de mécanismes supraspinaux.

Dans la présente étude, une inhibition significative d'une douleur au dos a été observée uniquement suite à une manipulation vertébrale effectuée au niveau du segment vertébral correspondant au dermatome stimulé. Ce résultat corrobore ceux de Randoll et al. selon lesquels

une douleur expérimentale au dos peut être inhibée par une manipulation. Ce résultat s'ajoute également à ceux des études mentionnées précédemment en ce sens où la manipulation vertébrale a induit une hypoalgésie segmentaire. Par contre, à l'inverse de George, Bishop, Bialosky et Randoll, les résultats perceptuels de l'étude actuelle ne permettent pas de distinguer les types de fibres nociceptives en se basant sur la fréquence des stimuli. En effet, les stimulations laser utilisées activaient les fibres A $\delta$  et C de façon concomitante et à une fréquence trop lente pour induire une sommation temporelle de la douleur (Nielsen & Arendt-Nielsen, 1998). Bien que plusieurs études aient montré qu'avec le laser, il soit possible de distinguer les réponses relatives aux fibres A $\delta$  et C en mesurant le temps nécessaire pour détecter les stimuli et en le comparant à la vitesse de conduction des fibres (Bromm & Treede, 1987; Magerl et al., 1999; Mouraux et al., 2003; Mouraux & Plaghki, 2007a; Plaghki & Mouraux, 2005), toutes ces études stimulaient la main et non le dos. D'ailleurs, tel que mentionné précédemment, une étude pilote a rapporté que les participants n'arrivent pas à distinguer les sensations causées par les deux types de fibres lorsque le dos est stimulé (George et al., 2006). Dans ces conditions, mesurer les temps de détection afin de distinguer les fibres serait inutile. Il faut donc reconnaître que le choix méthodologique d'utiliser le laser pour stimuler le dos comporte ces limites, mais il a été fait dans le but d'accomplir l'objectif principal de l'étude qui était d'objectiver l'effet de la manipulation vertébrale sur les fibres nociceptives à l'aide de mesures neurophysiologiques.

### **3.1.2 Manipulation vertébrale hétérosegmentaire**

Dans la présente étude, seule la manipulation vertébrale segmentaire a produit une diminution significative de la douleur. Cependant, la manipulation hétérosegmentaire (à T8) a tout de même entraîné une diminution de la douleur et il n'est pas exclu qu'une diminution moindre, mais significative puisse être observée avec un plus grand échantillon. Cependant, cela reste spéculatif puisque plusieurs études ont rapporté une absence d'hypoalgésie hétérosegmentaire suite à une manipulation (Bialosky, Bishop, Robinson, et al., 2009; George et al., 2006; Penza et al., 2017). Contrairement à ces études où l'effet hétérosegmentaire de la manipulation était testé sur une région très distale (main vs bas du dos), ici les segments choisis étaient relativement près l'un de l'autre (T4 et T8). Ce résultat permet donc d'envisager que l'effet hypoalgésique du traitement s'estompe graduellement en fonction de la distance par rapport au

segment manipulé. Une autre possibilité est que l'hypoalgésie observée n'était pas purement hétérosegmentaire. En effet, bien que la manipulation fût dirigée sur un segment en particulier (T8-T9), plusieurs vertèbres ont pu être mobilisées (Gál, Herzog, Kawchuk, Conway, & Zhang, 1997; Page, Biner, & Descarreaux, 2018).

### **3.1.3 Stimulus mécanique léger**

Le stimulus mécanique léger (intervention placebo) employé dans cette étude était identique à celui utilisé par Randoll et al. et a donné le même résultat, c'est-à-dire qu'il n'a pas affecté le niveau de douleur des participants. Bien que cette intervention n'était pas un parfait placebo (Bialosky et al., 2017; Puhl, Reinhart, Doan, & Vernon, 2017), le raisonnement derrière son utilisation était que cela permettrait de distinguer l'effet des mécanorécepteurs de faibles et de hauts seuils puisque cette faible force activerait principalement les premiers. L'inefficacité du stimulus mécanique léger à diminuer la douleur dans la présente étude et dans une autre (Randoll et al., 2017) indique que les mécanismes hypoalgésiques de la manipulation vertébrale s'appuient, du moins en partie, sur l'activation des mécanorécepteurs de haut seuil situés dans les tissus paraspinaux. Pourtant, Penza et al. ont rapporté une diminution de douleur similaire lorsqu'ils ont comparé la manipulation vertébrale à une mobilisation de faible vitesse et de faible amplitude (Penza et al., 2017). Cependant, la force employée lors de la mobilisation n'a pas été mesurée. Il est probable qu'elle ait été supérieure à celle utilisée lors du stimulus mécanique léger et donc suffisante pour activer les mécanorécepteurs de haut seuil. En accord avec cette idée, une revue de la littérature sur les forces impliquées lors des mobilisations rapporte qu'une mobilisation lombaire peut générer une force de plus de 200 N (Snodgrass, Rivett, & Robertson, 2006). Ceci est comparable à la force maximale mesurée lors d'une manipulation vertébrale dans la même région (Downie, Vemulpad, & Bull, 2010).

### **3.1.4 Effets non spécifiques**

Des attentes positives ou négatives peuvent influencer à la hausse ou à la baisse l'amplitude de l'hypoalgésie induite par une manipulation vertébrale (Bialosky et al., 2008; Bialosky et al., 2014). C'est pourquoi dans l'étude présentée les attentes des participants quant à la capacité de l'intervention (placebo ou manipulation vertébrale) à moduler la douleur ont été



mesurées à l'aide d'une échelle validée. Les attentes moyennes n'étaient pas différentes entre les groupes et aucune association n'a été détectée entre les attentes des participants et l'effet hypoalgésique ressenti. En effet, les participants ayant des attentes plus élevées n'ont pas rapporté avoir moins de douleur que les autres après la manipulation. Néanmoins, il est possible que d'autres facteurs psychologiques non spécifiques tels que les niveaux de stress et d'anxiété, les préférences relatives au traitement, les croyances par rapport à la douleur et les expériences antérieures (Bialosky et al., 2018), qui n'ont pas été mesurés et contrôlés aient pu influencer les résultats.

### **3.2 Effets neurophysiologiques**

L'analyse des potentiels évoqués laser et des perturbations spectrales mesurées dans la présente étude confirment l'hypothèse selon laquelle l'activité des fibres A $\delta$  n'est pas affectée par une manipulation vertébrale. Ces mesures neurophysiologiques objectives valident les résultats perceptuels rapportés dans la littérature (Bialosky, Bishop, Robinson, et al., 2009; Bishop et al., 2011; George et al., 2006; Randoll et al., 2017). De plus, le fait qu'une diminution significative de la douleur ait été observée indique que la manipulation vertébrale agit en inhibant des processus nociceptifs indépendants des fibres A $\delta$ . Étant donné que le laser active sélectivement les fibres A $\delta$  et C (Bromm et al., 1984; Plaghki & Mouraux, 2003), ces résultats suggèrent que l'hypoalgésie a été produite par l'inhibition de l'activité nociceptive relative aux fibres C.

Par contre, cette hypothèse ne peut être confirmée puisque l'activité des fibres C n'a pas été détectée chez la majorité des participants malgré le fait que le protocole expérimental était adapté pour permettre la détection de cette activité (Hu et al., 2014). C'est une des limites de cette étude et plusieurs remarques peuvent être avancées à ce sujet. D'abord, il est possible que le nombre de stimuli par condition n'ait pas été suffisant pour obtenir un ratio signal/bruit optimal. En effet, Hu et al. ont rapporté qu'utiliser plus de 79 stimuli laser permettait d'améliorer significativement le ratio signal/bruit de l'activité des fibres C (Hu et al., 2014), alors que dans la présente étude seulement 40 stimuli par condition ont été envoyés (80 au total). Cependant, ce

nombre était un compromis afin d'éviter de léser la peau des participants et de minimiser l'habituation. Malgré cette précaution, les analyses statistiques ont révélé un effet principal du temps sur l'amplitude des potentiels évoqués ainsi que sur la puissance des perturbations spectrales dans toutes les bandes de fréquence à l'exception du gamma, indiquant qu'une habituation était présente dans tous les groupes. Ensuite, il est possible que la distribution des nocicepteurs soit différente entre la peau du dos et celle du dos de la main, la région ciblée par Hu et al. Toutefois, une étude a rapporté que l'acuité spatiale pour la douleur était comparable entre ces deux régions (Mancini et al., 2014). Il est donc peu probable qu'une innervation moins dense du dos soit à l'origine des difficultés à détecter l'activité des fibres C dans la présente étude. Finalement, il est concevable que la distance inférieure entre la peau dans la région de T4 et le cerveau ne permette pas une distinction aussi nette des réponses relatives aux fibres A $\delta$  et C que lorsque la main est stimulée. En effet, dans les quelques potentiels évoqués de fibres C observés dans la présente étude, le sommet de la composante P2 avait une latence d'environ 550 ms tandis que lorsque le laser cible la main, ce sommet s'observe autour de 1000 ms après la stimulation (Azevedo et al., 2016; Bragard et al., 1996; Hu et al., 2014; Jankovski, Plaghki, & Mouraux, 2013; Magerl et al., 1999; Opsommer, Weiss, Miltner, et al., 2001; Opsommer, Weiss, Plaghki, & Miltner, 2001). Il reste donc à confirmer si l'activité des fibres C est inhibée par une manipulation vertébrale et si cela contribue à ses effets hypoalgésiques, ou alors si la manipulation agit spécifiquement sur des processus d'amplification de la douleur comme le *wind-up* et la sommation temporelle de la douleur qui en découle.

Par ailleurs, une autre limite de cette étude est que chez 22 des 82 participants, même les potentiels évoqués associés aux fibres A $\delta$  n'ont pas pu être détectés. Cette proportion ( $\approx 25\%$ ) est supérieure à celle rapportée lorsque la main est stimulée ( $\approx 15\%$ ) (Northon et al., 2019). Cependant, il est difficile de la comparer adéquatement puisque peu d'études ont mesuré des potentiels évoqués suite à des stimuli douloureux au dos. Parmi celles-ci, deux ont mentionné que les potentiels évoqués ont été observés chez tous les participants (Cruccu et al., 2000; Iannetti et al., 2003), mais avaient des petits échantillons ( $n=15$ ) alors que les autres n'ont simplement pas rapporté cette donnée (Franz et al., 2014; Kakigi et al., 2003; Tsuji, Inui, Kojima, & Kakigi, 2006). En outre, il est possible que l'absence des réponses cérébrales attendues dans ce

sous-groupe de participants soit dû au fait que ces derniers se soient fortement habitués aux stimuli ou que la douleur expérimentale n'ait pas suffisamment capturé leur attention. En effet, il a été démontré que la saillance est un déterminant important de l'amplitude des potentiels évoqués laser (Ronga, Valentini, Mouraux, & Iannetti, 2013; Valentini, Torta, Mouraux, & Iannetti, 2011; Wang, Mouraux, Liang, & Iannetti, 2010).

### **3.3 Retombées et directions futures**

#### **3.3.1 Perspective expérimentale**

Les résultats présentés dans ce mémoire ont des répercussions sur l'étude des mécanismes hypoalgésiques de la manipulation vertébrale. Bien que plusieurs études antérieures aient déjà examiné l'effet de la manipulation sur les fibres nociceptives (Bialosky, Bishop, Robinson, et al., 2009; Bishop et al., 2011; George et al., 2006; Randoll et al., 2017), celle-ci apporte la première démonstration neurophysiologique que le traitement agit sur la douleur indépendamment de processus nociceptifs relatifs aux fibres A $\delta$ . De plus, cette étude est également la première à rapporter un effet hypoalgésique de la manipulation vertébrale sur une douleur induite par un laser infrarouge. Ces résultats enrichissent donc les connaissances établies concernant l'effet de la manipulation vertébrale sur la douleur expérimentale (Millan et al., 2012). Cela n'est pas anodin puisque le laser est présentement le seul outil qui active sélectivement les fibres nociceptives (Bromm et al., 1984; Plaghki & Mouraux, 2003). La présente étude pourrait servir d'assise pour de futurs projets de recherche examinant l'effet du traitement sur les fibres nociceptives.

À ce propos, la difficulté à mesurer l'activité des fibres C rencontrée ici pourrait être surmontée de plusieurs façons dans des études ultérieures. D'abord, l'application de capsaïcine topique, l'ingrédient actif des piments forts, permettrait de faciliter la détection des fibres C en les sensibilisant (Domnick et al., 2009; Price et al., 2018; Schaffler et al., 2017) et en réduisant l'habituation (Hulleman et al., 2015). Ensuite, il serait possible d'utiliser un très petit diamètre de faisceau laser pour les stimulations ( $\approx 0,2 \text{ mm}^2$ ). Cette technique a été utilisée dans plusieurs

études (Azevedo et al., 2016; Bragard et al., 1996; Kakigi et al., 2003; Opsommer, Masquelier, & Plaghki, 1999; Opsommer, Weiss, Miltner, et al., 2001; Opsommer, Weiss, Plaghki, et al., 2001) et tire avantage de l'abondance relative des fibres C par rapport aux A $\delta$ . En effet, les très petits stimuli laser ont une plus grande probabilité d'atteindre les fibres C puisqu'elles sont plus nombreuses. Par contre, bien que la stimulation d'une très petite surface permette la détection des potentiels des fibres C, cela n'induit généralement pas de douleur aux participants. Il est donc plausible que ce genre de stimulation active les fibres C non nociceptives qui ne sont d'aucun intérêt dans la recherche sur la douleur. Finalement, certains auteurs ont adapté l'intensité des stimuli en fonction des temps de détection afin de sélectionner une intensité à laquelle les fibres C étaient activées en prédominance (Magerl et al., 1999; Torta, Churyukanov, Plaghki, & Mouraux, 2015). C'est une avenue intéressante, toutefois elle mériterait d'être testée sur de plus grands échantillons et il faudrait également vérifier si elle fonctionne lorsque les stimulations sont appliquées sur la peau du dos.

Par ailleurs, des études futures auraient avantage à mesurer des facteurs psychologiques tels que la catastrophisation (Leung, 2012; Wheeler, Williams, & Morley, 2019), la peur de la douleur (Vambheim et al., 2017) et l'anxiété afin de pouvoir contrôler leurs effets non spécifiques sur les résultats obtenus.

### **3.3.2 Perspective clinique**

L'expérience présentée n'est pas une étude clinique, mais une étude mécanistique réalisée à l'aide de participants sains chez qui on a induit une douleur expérimentale au dos. Cela étant dit, ces résultats apportent plusieurs pistes de réflexion clinique qui mériteraient d'être examinées de manière approfondie. Premièrement, l'effet hypoalgésique segmentaire observé suggère qu'un clinicien devrait idéalement manipuler précisément la région douloureuse de son patient afin d'obtenir le plus grand soulagement. De plus, bien qu'elle ne fût pas significative, la diminution de douleur observée lors de la manipulation hétérosegmentaire permet d'envisager que si les segments douloureux ne peuvent être manipulés pour quelque raison que ce soit, des manipulations effectuées dans les régions adjacentes pourraient être bénéfiques. Cette alternative thérapeutique est d'ailleurs supportée par la littérature (Engell, Triano, & Howarth,

2019; Karas et al., 2018; Swanson et al., 2019). En accord avec ces idées, les résultats d'une étude récente indiquent que manipuler le segment vertébral le plus douloureux ou le segment le plus rigide diminue similairement la lombalgie chronique, mais que le premier augmente davantage le seuil de douleur à la pression des patients (Nim, Kawchuk, Schiøttz-Christensen, & O'Neill, 2020).

Par ailleurs, l'utilisation de « règles de prédiction clinique » permettant de cibler les patients qui serait le plus susceptible s'améliorer suite à des manipulations vertébrales est une avenue intéressante (Dougherty, Karuza, Savino, & Katz, 2014; Swanson et al., 2019). Comme les résultats rapportés dans la présente étude démontrent que la manipulation vertébrale n'affecte pas les processus nociceptifs relatifs aux fibres A $\delta$ , ces connaissances pourraient contribuer à l'élaboration de ces outils prédictifs. En effet, il a été rapporté qu'une douleur médiée par les fibres A $\delta$  se distingue verbalement si le terme « piquante (*pricking*) », mais pas « sourde (*dull*) » ou « pressante (*pressing*) » est utilisé pour la décrire (Beissner et al., 2010). En se basant sur ces critères, il serait donc possible d'identifier rapidement les patients qui sont peu susceptibles de bénéficier de la manipulation vertébrale en leur demandant simplement de décrire le caractère de leur douleur. Toutefois, il est important de considérer qu'une seule étude a examiné la distinction des types de fibres à l'aide de critères verbaux (Beissner et al., 2010). Par conséquent, ces évidences sont loin d'être fermes. En outre, des études effectuées à l'aide d'échantillons cliniques seraient nécessaires pour confirmer ces hypothèses et pour valider les résultats obtenus sur des participants sains.

D'autre part, les résultats de ce mémoire mis en perspective avec la littérature scientifique pertinente suggèrent deux possibilités. La première est que l'activité des fibres C est inhibée par une manipulation vertébrale et que cela contribue à ses effets hypoalgésiques. La deuxième est que la manipulation a un effet anti-hyperalgésique et agit spécifiquement sur des processus d'amplification de la douleur comme le *wind-up* et la sensibilisation centrale. Étant donné que ces processus étaient absents de la présente étude et qu'une diminution de douleur ait tout de même été observée, cette seconde possibilité est moins probable. On ne peut cependant exclure complètement que les effets observés puissent être dus à des mécanismes qui n'ont pas été mesurés. En outre, les évidences cliniques disponibles semblent indiquer que la manipulation est

plus efficace pour soulager les douleurs vertébrales aiguës que chroniques. En effet, la plupart des guides de pratique clinique la recommandent pour des problèmes aigus (Bussières et al., 2018; Chou et al., 2018; Chou et al., 2017; Cote et al., 2016; Foster et al., 2018; Kjaer et al., 2017; Oliveira et al., 2018; Qaseem et al., 2017; Stochkendahl et al., 2018; Van Wambeke et al., 2017; Wong et al., 2017) alors que moins d'évidences supportent son utilisation pour traiter les douleurs chroniques (Bussières et al., 2018; Chenot et al., 2017; Chou et al., 2018; Chou et al., 2017; Cote et al., 2016; Foster et al., 2018; Qaseem et al., 2017). Cela permet d'envisager que la manipulation vertébrale puisse effectivement inhiber des mécanismes d'amplification de la douleur, mais qu'elle soit moins efficace à le faire lorsque ceux-ci sont en place depuis longtemps.

Si cette hypothèse s'avère exacte, il est possible que la manipulation puisse agir sur des processus neuronaux qui dépendent des fibres nociceptives C et qui jouent un rôle dans le développement des douleurs chroniques. Dans cette optique, la manipulation pourrait éventuellement être utilisée en prévention secondaire et tertiaire afin de limiter la chronicisation des douleurs vertébrales et les complications qui s'en suivent. Bien sûr, tout cela reste extrêmement spéculatif. D'un autre côté, une revue systématique récente a souligné la rareté des études examinant l'utilisation de la manipulation en prévention, en particulier en prévention des problèmes musculosquelettiques (Goncalves, Le Scanff, & Leboeuf-Yde, 2018). Une meilleure compréhension des mécanismes hypoalgésiques de la manipulation vertébrale pourrait appuyer davantage ce genre de recherches.

### **3.4 Conclusion**

En conclusion, les résultats présentés dans ce mémoire démontrent que la manipulation vertébrale arrive à diminuer une douleur expérimentale au dos chez des participants sains et que cet effet hypoalgésique est indépendant de processus nociceptifs relatifs aux fibres A . Il est possible que la diminution de douleur observée soit due à une inhibition de l'activité des fibres nociceptives C, toutefois cela n'a pas pu être confirmé dans la présente étude. Des études futures permettront de clarifier si la manipulation vertébrale diminue l'activité des fibres C et si cette inhibition contribue aux effets hypoalgésiques du traitement.

## Références bibliographiques

- Alonso-Perez, J. L., Lopez-Lopez, A., La Touche, R., Lerma-Lara, S., Suarez, E., Rojas, J., . . . Fernandez-Carnero, J. (2017). Hypoalgesic effects of three different manual therapy techniques on cervical spine and psychological interaction: A randomized clinical trial. *J Bodyw Mov Ther*, 21(4), 798-803. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbmt.2016.12.005>
- Arendt-Nielsen, L. (2015). Central sensitization in humans: assessment and pharmacology. *Handb Exp Pharmacol*, 227, 79-102. [http://dx.doi.org/10.1007/978-3-662-46450-2\\_5](http://dx.doi.org/10.1007/978-3-662-46450-2_5)
- Azevedo, E., Silva, A., Martins, R., Andersen, M. L., Tufik, S., & Manzano, G. M. (2016). Activation of C-fiber nociceptors by low-power diode laser. *Arq Neuropsiquiatr*, 74(3), 223-227. <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282X20160018>
- Baron, R., Hans, G., & Dickenson, A. H. (2013). Peripheral input and its importance for central sensitization. *Ann Neurol*, 74(5), 630-636. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.24017>
- Beissner, F., Brandau, A., Henke, C., Felden, L., Baumgartner, U., Treede, R. D., . . . Lotsch, J. (2010). Quick discrimination of A(delta) and C fiber mediated pain based on three verbal descriptors. *PLOS ONE*, 5(9), e12944. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0012944>
- Beliveau, P. J. H., Wong, J. J., Sutton, D. A., Simon, N. B., Bussieres, A. E., Mior, S. A., & French, S. D. (2017). The chiropractic profession: a scoping review of utilization rates, reasons for seeking care, patient profiles, and care provided. *Chiropr Man Therap*, 25, 35-52. <http://dx.doi.org/10.1186/s12998-017-0165-8>
- Benedetti, F., & Piedimonte, A. (2019). The neurobiological underpinnings of placebo and nocebo effects. *Semin Arthritis Rheum*, 49(3s), S18-s21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.09.015>
- Bialosky, J. E., Beneciuk, J. M., Bishop, M. D., Coronado, R. A., Penza, C. W., Simon, C. B., & George, S. Z. (2018). Unraveling the Mechanisms of Manual Therapy: Modeling an Approach. *J Orthop Sports Phys Ther*, 48(1), 8-18. <http://dx.doi.org/10.2519/jospt.2018.7476>
- Bialosky, J. E., Bishop, M. D., & Penza, C. W. (2017). Placebo Mechanisms of Manual Therapy: A Sheep in Wolf's Clothing? *J Orthop Sports Phys Ther*, 47(5), 301-304. <http://dx.doi.org/10.2519/jospt.2017.0604>

- Bialosky, J. E., Bishop, M. D., Price, D. D., Robinson, M. E., & George, S. Z. (2009). The mechanisms of manual therapy in the treatment of musculoskeletal pain: a comprehensive model. *Man Ther*, 14(5), 531-538. <http://dx.doi.org/10.1016/j.math.2008.09.001>
- Bialosky, J. E., Bishop, M. D., Robinson, M. E., Barabas, J. A., & George, S. Z. (2008). The influence of expectation on spinal manipulation induced hypoalgesia: an experimental study in normal subjects. *BMC Musculoskelet Disord*, 9, 19. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-9-19>
- Bialosky, J. E., Bishop, M. D., Robinson, M. E., Zeppieri, G., Jr., & George, S. Z. (2009). Spinal manipulative therapy has an immediate effect on thermal pain sensitivity in people with low back pain: a randomized controlled trial. *Phys Ther*, 89(12), 1292-1303. <http://dx.doi.org/10.2522/ptj.20090058>
- Bialosky, J. E., George, S. Z., Horn, M. E., Price, D. D., Staud, R., & Robinson, M. E. (2014). Spinal manipulative therapy-specific changes in pain sensitivity in individuals with low back pain (NCT01168999). *J Pain*, 15(2), 136-148. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2013.10.005>
- Bishop, M. D., Beneciuk, J. M., & George, S. Z. (2011). Immediate reduction in temporal sensory summation after thoracic spinal manipulation. *Spine J*, 11(5), 440-446. <http://dx.doi.org/10.1016/j.spinee.2011.03.001>
- Bishop, M. D., Torres-Cueco, R., Gay, C. W., Lluch-Girbes, E., Beneciuk, J. M., & Bialosky, J. E. (2015). What effect can manual therapy have on a patient's pain experience? *Pain Manag*, 5(6), 455-464. <http://dx.doi.org/10.2217/pmt.15.39>
- Biurrun Manresa, J. A., Fritsche, R., Vuilleumier, P. H., Oehler, C., Mørch, C. D., Arendt-Nielsen, L., . . . Curatolo, M. (2014). Is the conditioned pain modulation paradigm reliable? A test-retest assessment using the nociceptive withdrawal reflex. *PLOS ONE*, 9(6), e100241. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0100241>
- Blumenfeld, H. (2011). *Neuroanatomy through clinical cases* (second edition éd. Vol. 1). Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates, Inc. Publishers.
- Bouhassira, D. (2019). Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. *Rev Neurol (Paris)*, 175(1-2), 16-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2018.09.016>



- Bragard, D., Chen, A. C., & Plaghki, L. (1996). Direct isolation of ultra-late (C-fibre) evoked brain potentials by CO2 laser stimulation of tiny cutaneous surface areas in man. *Neurosci Lett*, 209(2), 81-84. [http://dx.doi.org/10.1016/0304-3940\(96\)12604-5](http://dx.doi.org/10.1016/0304-3940(96)12604-5)
- Briggs, A. M., Smith, A. J., Straker, L. M., & Bragge, P. (2009). Thoracic spine pain in the general population: prevalence, incidence and associated factors in children, adolescents and adults. A systematic review. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 10, 77-77. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-10-77>
- Bromm, B., Jahnke, M. T., & Treede, R. D. (1984). Responses of human cutaneous afferents to CO2 laser stimuli causing pain. *Exp Brain Res*, 55(1), 158-166. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00240510>
- Bromm, B., & Treede, R. D. (1987). Human cerebral potentials evoked by CO2 laser stimuli causing pain. *Exp Brain Res*, 67(1), 153-162. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00269463>
- Bronfort, G., Haas, M., Evans, R., Leininger, B., & Triano, J. (2010). Effectiveness of manual therapies: the UK evidence report. *Chiropr Osteopat*, 18, 3. <http://dx.doi.org/10.1186/1746-1340-18-3>
- Bussi eres, A. E., Stewart, G., Al-Zoubi, F., Decina, P., Descarreaux, M., Haskett, D., . . . Ornelas, J. (2018). Spinal Manipulative Therapy and Other Conservative Treatments for Low Back Pain: A Guideline From the Canadian Chiropractic Guideline Initiative. *Journal of Manipulative & Physiological Therapeutics*, 41(4), 265-293. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmpt.2017.12.004>
- Buzs aki, G. (2006). *Rhythms of The Brain* (pp. xiv, 448 p.). New York, NY: Oxford University Press.
- Buzs aki, G., Anastassiou, C. A., & Koch, C. (2012). The origin of extracellular fields and currents-- EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nat Rev Neurosci*, 13(6), 407-420. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn3241>
- Chenot, J. F., Greitemann, B., Kladny, B., Petzke, F., Pflingsten, M., & Schorr, S. G. (2017). Non-Specific Low Back Pain. *Dtsch Arztebl Int*, 114(51-52), 883-890. <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2017.0883>
- Chou, R., Cote, P., Randhawa, K., Torres, P., Yu, H., Nordin, M., . . . Cedraschi, C. (2018). The Global Spine Care Initiative: applying evidence-based guidelines on the non-invasive

- management of back and neck pain to low- and middle-income communities. *Eur Spine J*, 27, 851-860. <http://dx.doi.org/10.1007/s00586-017-5433-8>
- Chou, R., Deyo, R., Friedly, J., Skelly, A., Hashimoto, R., Weimer, M., . . . Brodt, E. D. (2017). Nonpharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*, 166(7), 493-505. <http://dx.doi.org/10.7326/M16-2459>
- Code des professions. (2020). Repéré le 23 octobre à [http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/showdoc/cs/C-26#se:37\\_1](http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/showdoc/cs/C-26#se:37_1)
- Cohen, M., Quintner, J., & van Rysewyk, S. (2018). Reconsidering the International Association for the Study of Pain definition of pain. *Pain reports*, 3(2), e634-e634. <http://dx.doi.org/10.1097/PR9.0000000000000634>
- Cohen, M. X. (2014). *Analyzing Neural Time Series Data Theory and Practice*. Cambridge, Massachusetts: The MIT Press.
- Coronado, R. A., Gay, C. W., Bialosky, J. E., Carnaby, G. D., Bishop, M. D., & George, S. Z. (2012). Changes in pain sensitivity following spinal manipulation: a systematic review and meta-analysis. *J Electromyogr Kinesiol*, 22(5), 752-767. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jelekin.2011.12.013>
- Cote, P., Wong, J. J., Sutton, D., Shearer, H. M., Mior, S., Randhawa, K., . . . Salhany, R. (2016). Management of neck pain and associated disorders: A clinical practice guideline from the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur Spine J*, 25(7), 2000-2022. <http://dx.doi.org/10.1007/s00586-016-4467-7>
- Cruccu, G., Aminoff, M. J., Curio, G., Guerit, J. M., Kakigi, R., Mauguiere, F., . . . Garcia-Larrea, L. (2008). Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. *Clin Neurophysiol*, 119(8), 1705-1719. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2008.03.016>
- Cruccu, G., & García-Larrea, L. (2004). Clinical utility of pain--laser evoked potentials. *Suppl Clin Neurophysiol*, 57, 101-110. [http://dx.doi.org/10.1016/s1567-424x\(09\)70348-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1567-424x(09)70348-4)
- Cruccu, G., Iannetti, G. D., Agostino, R., Romaniello, A., Truini, A., & Manfredi, M. (2000). Conduction velocity of the human spinothalamic tract as assessed by laser evoked potentials. *Neuroreport*, 11(13), 3029-3032.

- Cruccu, G., Pennisi, E., Truini, A., Iannetti, G. D., Romaniello, A., Le Pera, D., . . . Valeriani, M. (2003). Unmyelinated trigeminal pathways as assessed by laser stimuli in humans. *Brain*, 126(10), 2246-2256. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awg227>
- Dagenais, S., Brady, O., Haldeman, S., & Manga, P. (2015). A systematic review comparing the costs of chiropractic care to other interventions for spine pain in the United States. *BMC Health Serv Res*, 15, 474. <http://dx.doi.org/10.1186/s12913-015-1140-5>
- Dinakar, P., & Stillman, A. M. (2016). Pathogenesis of Pain. *Seminars in Pediatric Neurology*, 23(3), 201-208. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.spen.2016.10.003>
- Domnick, C., Hauck, M., Casey, K. L., Engel, A. K., & Lorenz, J. (2009). C-fiber-related EEG-oscillations induced by laser radiant heat stimulation of capsaicin-treated skin. *J Pain Res*, 2, 49-56. <http://dx.doi.org/10.2147/jpr.s4860>
- Dougherty, P. E., Karuza, J., Savino, D., & Katz, P. (2014). Evaluation of a modified clinical prediction rule for use with spinal manipulative therapy in patients with chronic low back pain: a randomized clinical trial. *Chiropr Man Therap*, 22(1), 41. <http://dx.doi.org/10.1186/s12998-014-0041-8>
- Downie, A. S., Vemulpad, S., & Bull, P. W. (2010). Quantifying the high-velocity, low-amplitude spinal manipulative thrust: a systematic review. *J Manipulative Physiol Ther*, 33(7), 542-553. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmpt.2010.08.001>
- Duarte, F. C. K., Kolberg, C., Riffel, A. P. K., Souza, J. A., Bello-Klein, A., & Partata, W. A. (2019). Spinal Manipulation Therapy Improves Tactile Allodynia and Peripheral Nerve Functionality and Modulates Blood Oxidative Stress Markers in Rats Exposed to Knee-Joint Immobilization. *J Manipulative Physiol Ther*, 42(6), 385-398. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmpt.2018.11.023>
- Engell, S., Triano, J. J., & Howarth, S. J. (2019). Force transmission between thoracic and cervical segments of the spine during prone-lying high-velocity low-amplitude spinal manipulation: A proof of principle for the concept of regional interdependence. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, 69, 58-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2019.07.006>
- Evans, D. W. (2002). Mechanisms and effects of spinal high-velocity, low-amplitude thrust manipulation: Previous theories. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, 25(4), 251-262. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1067/mmt.2002.123166>

- Evans, D. W. (2010). Why do spinal manipulation techniques take the form they do? Towards a general model of spinal manipulation. *Man Ther*, 15(3), 212-219. <http://dx.doi.org/10.1016/j.math.2009.03.006>
- Evans, D. W., & Breen, A. C. (2006). A Biomechanical Model for Mechanically Efficient Cavitation Production During Spinal Manipulation: Prethrust Position and the Neutral Zone. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, 29(1), 72-82. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jmpt.2005.11.011>
- Fenton, B. W., Shih, E., & Zolton, J. (2015). The neurobiology of pain perception in normal and persistent pain. *Pain Manag*, 5(4), 297-317. <http://dx.doi.org/10.2217/pmt.15.27>
- Finley, C. R., Chan, D. S., Garrison, S., Korownyk, C., Kolber, M. R., Campbell, S., . . . Allan, G. M. (2018). What are the most common conditions in primary care? Systematic review. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*, 64(11), 832-840.
- Foster, N. E., Anema, J. R., Cherkin, D., Chou, R., Cohen, S. P., Gross, D. P., . . . Woolf, A. (2018). Prevention and treatment of low back pain: evidence, challenges, and promising directions. *The Lancet*, 391(10137), 2368-2383. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30489-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30489-6)
- Franz, M., Ritter, A., Puta, C., Nötzel, D., Miltner, W. H., & Weiss, T. (2014). Laser heat hyperalgesia is not a feature of non-specific chronic low back pain. *Eur J Pain*, 18(10), 1501-1508. <http://dx.doi.org/10.1002/ejp.535>
- Frisaldi, E., Piedimonte, A., & Benedetti, F. (2015). Placebo and nocebo effects: a complex interplay between psychological factors and neurochemical networks. *Am J Clin Hypn*, 57(3), 267-284. <http://dx.doi.org/10.1080/00029157.2014.976785>
- Gál, J., Herzog, W., Kawchuk, G., Conway, P. J., & Zhang, Y. T. (1997). Movements of vertebrae during manipulative thrusts to unembalmed human cadavers. *J Manipulative Physiol Ther*, 20(1), 30-40.
- Garcia-Larrea, L., & Bastuji, H. (2018). Pain and consciousness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 87(Pt B), 193-199. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.10.007>
- Garcia-Larrea, L., & Peyron, R. (2013). Pain matrices and neuropathic pain matrices: a review. *Pain*, 154 Suppl 1, S29-43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2013.09.001>

- Gay, C. W., Robinson, M. E., George, S. Z., Perlstein, W. M., & Bishop, M. D. (2014). Immediate changes after manual therapy in resting-state functional connectivity as measured by functional magnetic resonance imaging in participants with induced low back pain. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, 37(9), 614-627. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmpt.2014.09.001>
- George, S. Z., Bishop, M. D., Bialosky, J. E., Zeppieri, G., Jr., & Robinson, M. E. (2006). Immediate effects of spinal manipulation on thermal pain sensitivity: an experimental study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 7, 68-78. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-7-68>
- Goncalves, G., Le Scaff, C., & Leboeuf-Yde, C. (2018). Effect of chiropractic treatment on primary or early secondary prevention: a systematic review with a pedagogic approach. *Chiropr Man Therap*, 26, 10. <http://dx.doi.org/10.1186/s12998-018-0179-x>
- Gyer, G., Michael, J., Inklebarger, J., & Tedla, J. S. (2019). Spinal manipulation therapy: Is it all about the brain? A current review of the neurophysiological effects of manipulation. *J Integr Med*, 17(5), 328-337. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joim.2019.05.004>
- Harmony, T. (2013). The functional significance of delta oscillations in cognitive processing. *Frontiers in integrative neuroscience*, 7, 83-83. <http://dx.doi.org/10.3389/fnint.2013.00083>
- Herman, P. M., Kommareddi, M., Sorbero, M. E., Rutter, C. M., Hays, R. D., Hilton, L. G., . . . Coulter, I. D. (2018). Characteristics of Chiropractic Patients Being Treated for Chronic Low Back and Neck Pain. *J Manipulative Physiol Ther*, 41(6), 445-455. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmpt.2018.02.001>
- Herrero, J. F., Laird, J. M., & Lopez-Garcia, J. A. (2000). Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something? *Prog Neurobiol*, 61(2), 169-203. [http://dx.doi.org/10.1016/s0301-0082\(99\)00051-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0301-0082(99)00051-9)
- Herzog, W. (2010). The biomechanics of spinal manipulation. *J Bodyw Mov Ther*, 14(3), 280-286. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbmt.2010.03.004>
- Honore, M., Leboeuf-Yde, C., & Gagey, O. (2018). The regional effect of spinal manipulation on the pressure pain threshold in asymptomatic subjects: a systematic literature review. *Chiropr Man Therap*, 26, 11. <http://dx.doi.org/10.1186/s12998-018-0181-3>

- Hoy, D., Brooks, P., Blyth, F., & Buchbinder, R. (2010). The Epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 24(6), 769-781. <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2010.10.002>
- Hu, L., Cai, M. M., Xiao, P., Luo, F., & Iannetti, G. D. (2014). Human brain responses to concomitant stimulation of Adelta and C nociceptors. *J Neurosci*, 34(34), 11439-11451. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1355-14.2014>
- Hulleman, P., Watfeh, R., Shao, Y. Q., Nerdal, A., Binder, A., & Baron, R. (2015). Peripheral sensitization reduces laser-evoked potential habituation. *Neurophysiol Clin*, 45(6), 457-467. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neucli.2015.10.088>
- Iannetti, G. D., Leandri, M., Truini, A., Zambreanu, L., Cruccu, G., & Tracey, I. (2004). Adelta nociceptor response to laser stimuli: selective effect of stimulus duration on skin temperature, brain potentials and pain perception. *Clin Neurophysiol*, 115(11), 2629-2637. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2004.05.023>
- Iannetti, G. D., Truini, A., Romaniello, A., Galeotti, F., Rizzo, C., Manfredi, M., & Cruccu, G. (2003). Evidence of a specific spinal pathway for the sense of warmth in humans. *J Neurophysiol*, 89(1), 562-570. <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00393.2002>
- Iannetti, G. D., Zambreanu, L., & Tracey, I. (2006). Similar nociceptive afferents mediate psychophysical and electrophysiological responses to heat stimulation of glabrous and hairy skin in humans. *J Physiol*, 577(Pt 1), 235-248. <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2006.115675>
- IASP Terminology. (2018). Repéré le 14 octobre 2020 à <https://www.iasp-pain.org/terminology?navItemNumber=576#Nociception>
- Inami, A., Ogura, T., Watanuki, S., Masud, M. M., Shibuya, K., Miyake, M., . . . Tashiro, M. (2017). Glucose Metabolic Changes in the Brain and Muscles of Patients with Nonspecific Neck Pain Treated by Spinal Manipulation Therapy: A [18F]FDG PET Study. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 4345703. <http://dx.doi.org/10.1155/2017/4345703>
- James, S. L., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N., . . . Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 392(10159), 1789-1858. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)

- Jankovski, A., Plaghki, L., & Mouraux, A. (2013). Reliable EEG responses to the selective activation of C-fibre afferents using a temperature-controlled infrared laser stimulator in conjunction with an adaptive staircase algorithm. *Pain*, 154(9), 1578-1587. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2013.04.032>
- Jurth, C., Rehberg, B., & von Dincklage, F. (2014). Reliability of subjective pain ratings and nociceptive flexion reflex responses as measures of conditioned pain modulation. *Pain Res Manag*, 19(2), 93-96. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/698246>
- Kakigi, R., Tran, T. D., Qiu, Y., Wang, X., Nguyen, T. B., Inui, K., . . . Hoshiyama, M. (2003). Cerebral responses following stimulation of unmyelinated C-fibers in humans: electro- and magneto-encephalographic study. *Neurosci Res*, 45(3), 255-275. [http://dx.doi.org/10.1016/s0168-0102\(02\)00230-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0168-0102(02)00230-4)
- Karas, S., Olson Hunt, M. J., Temes, B., Thiel, M., Swoverland, T., & Windsor, B. (2018). The effect of direction specific thoracic spine manipulation on the cervical spine: a randomized controlled trial. *J Man Manip Ther*, 26(1), 3-10. <http://dx.doi.org/10.1080/10669817.2016.1260674>
- Kjaer, P., Kongsted, A., Hartvigsen, J., Isenberg-Jørgensen, A., Schiøttz-Christensen, B., Søbørg, B., . . . Povlsen, T. M. (2017). National clinical guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset neck pain or cervical radiculopathy. *Eur Spine J*, 26(9), 2242-2257. <http://dx.doi.org/10.1007/s00586-017-5121-8>
- Kolberg, C., Horst, A., Moraes, M. S., Duarte, F. C. K., Riffel, A. P. K., Scheid, T., . . . Partata, W. A. (2015). Peripheral oxidative stress blood markers in patients with chronic back or neck pain treated with high-velocity, low-amplitude manipulation. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, 38(2), 119-129. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmpt.2014.11.003>
- Kovanur-Sampath, K., Mani, R., Cotter, J., Gisselman, A. S., & Tumilty, S. (2017). Changes in biochemical markers following spinal manipulation-a systematic review and meta-analysis. *Musculoskelet Sci Pract*, 29, 120-131. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msksp.2017.04.004>
- Leininger, B., McDonough, C., Evans, R., Tosteson, T., Tosteson, A. N., & Bronfort, G. (2016). Cost-effectiveness of spinal manipulative therapy, supervised exercise, and home exercise for older adults with chronic neck pain. *Spine J*, 16(11), 1292-1304. <http://dx.doi.org/10.1016/j.spinee.2016.06.014>

- Leininger, B. D., Evans, R., & Bronfort, G. (2014). Exploring patient satisfaction: a secondary analysis of a randomized clinical trial of spinal manipulation, home exercise, and medication for acute and subacute neck pain. *J Manipulative Physiol Ther*, 37(8), 593-601. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmpt.2014.08.005>
- Leung, L. (2012). Pain catastrophizing: an updated review. *Indian journal of psychological medicine*, 34(3), 204-217. <http://dx.doi.org/10.4103/0253-7176.106012>
- Luck, S. J. (2014). *An introduction to the event-related potential technique* (Second edition. éd.). Cambridge, Massachusetts: The MIT Press.
- MacMahon, S. B., Koltzenburg, M., Tracey, I., & Turk, D. C. (2013). *Wall and Melzack's textbook of pain* (Sixth edition. éd.). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
- Madden, V. J., Catley, M. J., Grabherr, L., Mazzola, F., Shohag, M., & Moseley, G. L. (2016). The effect of repeated laser stimuli to ink-marked skin on skin temperature-recommendations for a safe experimental protocol in humans. *PeerJ*, 4, e1577. <http://dx.doi.org/10.7717/peerj.1577>
- Magerl, W., Ali, Z., Ellrich, J., Meyer, R. A., & Treede, R. D. (1999). C- and A delta-fiber components of heat-evoked cerebral potentials in healthy human subjects. *Pain*, 82(2), 127-137. [http://dx.doi.org/10.1016/s0304-3959\(99\)00061-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0304-3959(99)00061-5)
- Mancini, F., Bauleo, A., Cole, J., Lui, F., Porro, C. A., Haggard, P., & Iannetti, G. D. (2014). Whole-body mapping of spatial acuity for pain and touch. *Ann Neurol*, 75(6), 917-924. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.24179>
- Meacham, K., Shepherd, A., Mohapatra, D. P., & Haroutounian, S. (2017). Neuropathic Pain: Central vs. Peripheral Mechanisms. *Curr Pain Headache Rep*, 21(6), 28. <http://dx.doi.org/10.1007/s11916-017-0629-5>
- Melzack, R., & Wall, P. D. (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 150(3699), 971-979. <http://dx.doi.org/10.1126/science.150.3699.971>
- Meucci, R. D., Fassa, A. G., & Faria, N. M. (2015). Prevalence of chronic low back pain: systematic review. *Rev Saude Publica*, 49, 73. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-8910.2015049005874>



- Meyer, A.-L., Amorim, M.-A., Schubert, M., Schweinhardt, P., & Leboeuf-Yde, C. (2019). Unravelling functional neurology: does spinal manipulation have an effect on the brain? - a systematic literature review. *Chiropractic & Manual Therapies*, 27(1), 60. <http://dx.doi.org/10.1186/s12998-019-0265-8>
- Michaleff, Z. A., Lin, C. W., Maher, C. G., & van Tulder, M. W. (2012). Spinal manipulation epidemiology: systematic review of cost effectiveness studies. *J Electromyogr Kinesiol*, 22(5), 655-662. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jelekin.2012.02.011>
- Millan, M., Leboeuf-Yde, C., Budgell, B., & Amorim, M. A. (2012). The effect of spinal manipulative therapy on experimentally induced pain: a systematic literature review. *Chiropr Man Therap*, 20(1), 26. <http://dx.doi.org/10.1186/2045-709X-20-26>
- Mouraux, A., Guerit, J. M., & Plaghki, L. (2003). Non-phase locked electroencephalogram (EEG) responses to CO2 laser skin stimulations may reflect central interactions between A $\delta$ - and C-fibre afferent volleys. *Clin Neurophysiol*, 114(4), 710-722. [http://dx.doi.org/10.1016/s1388-2457\(03\)00027-0](http://dx.doi.org/10.1016/s1388-2457(03)00027-0)
- Mouraux, A., & Iannetti, G. D. (2008). Across-trial averaging of event-related EEG responses and beyond. *Magn Reson Imaging*, 26(7), 1041-1054. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2008.01.011>
- Mouraux, A., & Plaghki, L. (2007a). Are laser-evoked brain potentials modulated by attending to first or second pain? *Pain*, 129(3), 321-331. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2006.10.018>
- Mouraux, A., & Plaghki, L. (2007b). Cortical interactions and integration of nociceptive and non-nociceptive somatosensory inputs in humans. *Neuroscience*, 150(1), 72-81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.08.035>
- Nickel, M. M., May, E. S., Tiemann, L., Schmidt, P., Postorino, M., Ta Dinh, S., . . . Ploner, M. (2017). Brain oscillations differentially encode noxious stimulus intensity and pain intensity. *Neuroimage*, 148, 141-147. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.01.011>
- Nielsen, J., & Arendt-Nielsen, L. (1998). The importance of stimulus configuration for temporal summation of first and second pain to repeated heat stimuli. *Eur J Pain*, 2(4), 329-341. [http://dx.doi.org/10.1016/s1090-3801\(98\)90031-3](http://dx.doi.org/10.1016/s1090-3801(98)90031-3)

- Nim, C. G., Kawchuk, G. N., Schjøttz-Christensen, B., & O'Neill, S. (2020). The effect on clinical outcomes when targeting spinal manipulation at stiffness or pain sensitivity: a randomized trial. *Sci Rep*, *10*(1), 14615. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-71557-y>
- Northon, S., Rustamov, N., & Piché, M. (2019). Cortical integration of bilateral nociceptive signals: when more is less. *Pain*, *160*(3), 724-733. <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001451>
- Nuwer, M. R. (1998). Fundamentals of evoked potentials and common clinical applications today. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *106*(2), 142-148. [http://dx.doi.org/10.1016/s0013-4694\(97\)00117-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0013-4694(97)00117-x)
- O'Neill, S., Odegaard-Olsen, O., & Sovde, B. (2015). The effect of spinal manipulation on deep experimental muscle pain in healthy volunteers. *Chiropr Man Therap*, *23*, 25. <http://dx.doi.org/10.1186/s12998-015-0069-4>
- Oliveira, C. B., Maher, C. G., Pinto, R. Z., Traeger, A. C., Lin, C. C., Chenot, J. F., . . . Koes, B. W. (2018). Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J*, *27*, 2791–2803. <http://dx.doi.org/10.1007/s00586-018-5673-2>
- Opsommer, E., Masquelier, E., & Plaghki, L. (1999). Determination of nerve conduction velocity of C-fibres in humans from thermal thresholds to contact heat (thermode) and from evoked brain potentials to radiant heat (CO2 laser). *Neurophysiol Clin*, *29*(5), 411-422. [http://dx.doi.org/10.1016/S0987-7053\(00\)87265-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0987-7053(00)87265-2)
- Opsommer, E., Weiss, T., Miltner, W. H., & Plaghki, L. (2001). Scalp topography of ultralate (C-fibres) evoked potentials following thulium YAG laser stimuli to tiny skin surface areas in humans. *Clin Neurophysiol*, *112*(10), 1868-1874. [http://dx.doi.org/10.1016/s1388-2457\(01\)00622-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1388-2457(01)00622-8)
- Opsommer, E., Weiss, T., Plaghki, L., & Miltner, W. H. (2001). Dipole analysis of ultralate (C-fibres) evoked potentials after laser stimulation of tiny cutaneous surface areas in humans. *Neurosci Lett*, *298*(1), 41-44. [http://dx.doi.org/10.1016/s0304-3940\(00\)01718-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0304-3940(00)01718-3)
- Page, I., Biner, E., & Descarreaux, M. (2018). Vertebral Displacements and Muscle Activity During Manual Therapy: Distinct Behaviors Between Spinal Manipulation and Mobilization. *J Manipulative Physiol Ther*, *41*(9), 753-761. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmpt.2018.07.004>

- Pak, D. J., Yong, R. J., Kaye, A. D., & Urman, R. D. (2018). Chronification of Pain: Mechanisms, Current Understanding, and Clinical Implications. *Curr Pain Headache Rep*, 22(2), 9. <http://dx.doi.org/10.1007/s11916-018-0666-8>
- Paungmali, A., O'Leary, S., Souvlis, T., & Vicenzino, B. (2004). Naloxone Fails to Antagonize Initial Hypoalgesic Effect of a Manual Therapy Treatment for Lateral Epicondylalgia. *Journal of Manipulative & Physiological Therapeutics*, 27(3), 180-185. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmpt.2003.12.022>
- Penza, C. W., Horn, M. E., George, S. Z., & Bishop, M. D. (2017). Comparison of 2 Lumbar Manual Therapies on Temporal Summation of Pain in Healthy Volunteers. *J Pain*, 18(11), 1397-1408. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2017.07.007>
- Perchet, C., Godinho, F., Mazza, S., Frot, M., Legrain, V., Magnin, M., & Garcia-Larrea, L. (2008). Evoked potentials to nociceptive stimuli delivered by CO2 or Nd:YAP lasers. *Clin Neurophysiol*, 119(11), 2615-2622. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2008.06.021>
- Pettman, E. (2007). A history of manipulative therapy. *J Man Manip Ther*, 15(3), 165-174. <http://dx.doi.org/10.1179/106698107790819873>
- Pfurtscheller, G., & Lopes da Silva, F. H. (1999). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol*, 110(11), 1842-1857. [http://dx.doi.org/10.1016/s1388-2457\(99\)00141-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1388-2457(99)00141-8)
- Pickar, J. G. (2002). Neurophysiological effects of spinal manipulation. *Spine J*, 2(5), 357-371. [http://dx.doi.org/10.1016/s1529-9430\(02\)00400-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1529-9430(02)00400-x)
- Pickar, J. G., & Bolton, P. S. (2012). Spinal manipulative therapy and somatosensory activation. *J Electromyogr Kinesiol*, 22(5), 785-794. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jelekin.2012.01.015>
- Plaghki, L., & Mouraux, A. (2003). How do we selectively activate skin nociceptors with a high power infrared laser? Physiology and biophysics of laser stimulation. *Neurophysiol Clin*, 33(6), 269-277. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.neucli.2003.10.003>
- Plaghki, L., & Mouraux, A. (2005). EEG and laser stimulation as tools for pain research. *Curr Opin Investig Drugs*, 6(1), 58-64.

- Plaza-Manzano, G., Molina-Ortega, F., Lomas-Vega, R., Martinez-Amat, A., Achalandabaso, A., & Hita-Contreras, F. (2014). Changes in biochemical markers of pain perception and stress response after spinal manipulation. *J Orthop Sports Phys Ther*, 44(4), 231-239. <http://dx.doi.org/10.2519/jospt.2014.4996>
- Ploner, M., Sorg, C., & Gross, J. (2017). Brain Rhythms of Pain. *Trends Cogn Sci*, 21(2), 100-110. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2016.12.001>
- Price, R. C., Gandhi, W., Nadeau, C., Tarnavskiy, R., Qu, A., Fahey, E., . . . Schweinhardt, P. (2018). Characterization of a novel capsaicin/heat ongoing pain model. *Eur J Pain*, 22(2), 370-384. <http://dx.doi.org/10.1002/ejp.1126>
- Puhl, A. A., Reinhart, C. J., Doan, J. B., & Vernon, H. (2017). The quality of placebos used in randomized, controlled trials of lumbar and pelvic joint thrust manipulation-a systematic review. *Spine J*, 17(3), 445-456. <http://dx.doi.org/10.1016/j.spinee.2016.11.003>
- Qaseem, A., Wilt, T. J., McLean, R. M., & Forciea, M. A. (2017). Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 166(7), 514-530. <http://dx.doi.org/10.7326/M16-2367>
- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., . . . Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9), 1976-1982. <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>
- Randoll, C., Gagnon-Normandin, V., Tessier, J., Bois, S., Rustamov, N., O'Shaughnessy, J., . . . Piche, M. (2017). The mechanism of back pain relief by spinal manipulation relies on decreased temporal summation of pain. *Neuroscience*, 349, 220-228. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.03.006>
- Reed, W. R., Sozio, R., Pickar, J. G., & Onifer, S. M. (2014). Effect of spinal manipulation thrust duration on trunk mechanical activation thresholds of nociceptive-specific lateral thalamic neurons. *J Manipulative Physiol Ther*, 37(8), 552-560. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmpt.2014.08.006>
- Ronga, I., Valentini, E., Mouraux, A., & Iannetti, G. D. (2013). Novelty is not enough: laser-evoked potentials are determined by stimulus saliency, not absolute novelty. *J Neurophysiol*, 109(3), 692-701. <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00464.2012>

- Safiri, S., Kolahi, A. A., Hoy, D., Buchbinder, R., Mansournia, M. A., Bettampadi, D., . . . Ferreira, M. L. (2020). Global, regional, and national burden of neck pain in the general population, 1990-2017: systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *BMJ*, *368*, m791. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m791>
- Schaffler, K., Nicolas, L. B., Borta, A., Brand, T., Reitmeir, P., Roebing, R., & Scholpp, J. (2017). Investigation of the predictive validity of laser-EPs in normal, UVB-inflamed and capsaicin-irritated skin with four analgesic compounds in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, *83*(7), 1424-1435. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.13247>
- Schomer, D. L. (2018). *Niedermeyer's electroencephalography : basic principles, clinical applications, and related fields* (7th ed. éd.). New York, NY: Oxford University Press.
- Sneddon, L. U. (2018). Comparative Physiology of Nociception and Pain. *Physiology (Bethesda)*, *33*(1), 63-73. <http://dx.doi.org/10.1152/physiol.00022.2017>
- Snodgrass, S. J., Rivett, D. A., & Robertson, V. J. (2006). Manual forces applied during posterior-to-anterior spinal mobilization: a review of the evidence. *J Manipulative Physiol Ther*, *29*(4), 316-329. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmpt.2006.03.006>
- Song, X.-J., Gan, Q., Cao, J.-L., Wang, Z.-B., & Rupert, R. L. (2006). Spinal Manipulation Reduces Pain and Hyperalgesia After Lumbar Intervertebral Foramen Inflammation in the Rat. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, *29*(1), 5-13. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jmpt.2005.10.001>
- Sparks, C., Cleland, J. A., Elliott, J. M., Zagardo, M., & Liu, W. C. (2013). Using functional magnetic resonance imaging to determine if cerebral hemodynamic responses to pain change following thoracic spine thrust manipulation in healthy individuals. *J Orthop Sports Phys Ther*, *43*(5), 340-348. <http://dx.doi.org/10.2519/jospt.2013.4631>
- Sparks, C. L., Liu, W. C., Cleland, J. A., Kelly, J. P., Dyer, S. J., Szetela, K. M., & Elliott, J. M. (2017). Functional Magnetic Resonance Imaging of Cerebral Hemodynamic Responses to Pain Following Thoracic Thrust Manipulation in Individuals With Neck Pain: A Randomized Trial. *J Manipulative Physiol Ther*, *40*(9), 625-634. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmpt.2017.07.010>
- Stochkendahl, M. J., Kjaer, P., Hartvigsen, J., Kongsted, A., Aaboe, J., Andersen, M., . . . Vaagholt, M. (2018). National Clinical Guidelines for non-surgical treatment of patients with recent

onset low back pain or lumbar radiculopathy. *Eur Spine J*, 27(1), 60-75.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00586-017-5099-2>

Swanson, B. T., Gans, M. B., Cullenberg, A., Cullenberg, E. K., Cyr, R., & Risigo, L. (2019). Reliability and diagnostic accuracy of cervicothoracic differentiation testing and regional unloading for identifying improvement after thoracic manipulation in individuals with neck pain. *Musculoskeletal Science and Practice*, 39, 80-90.  
<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.msksp.2018.11.013>

Teodorczyk-Injeyan, J. A., Injeyan, H. S., & Ruegg, R. (2006). Spinal manipulative therapy reduces inflammatory cytokines but not substance P production in normal subjects. *J Manipulative Physiol Ther*, 29(1), 14-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmpt.2005.10.002>

Teodorczyk-Injeyan, J. A., McGregor, M., Triano, J. J., & Injeyan, S. H. (2018). Elevated Production of Nociceptive CC Chemokines and sE-Selectin in Patients With Low Back Pain and the Effects of Spinal Manipulation: A Nonrandomized Clinical Trial. *Clin J Pain*, 34(1), 68-75.  
<http://dx.doi.org/10.1097/AJP.0000000000000507>

Todd, A., Latremoliere, A., McMahon, S., Malcangio, M., Beltramo, M., Denk, F., . . . Moultrie, F. (2016). *An Introduction to Pain and its relation to Nervous System Disorders* (A. A. Battaglia Éd. John Wiley & Sons, Ltd éd.). West Sussex, UK: Wiley Blackwell.

Torta, D. M., Churyukanov, M. V., Plaghki, L., & Mouraux, A. (2015). The effect of heterotopic noxious conditioning stimulation on A $\delta$ -, C- and A $\beta$ -fibre brain responses in humans. *European Journal of Neuroscience*, 42(9), 2707-2715.  
<http://dx.doi.org/10.1111/ejn.13071>

Traeger, A. C., Buchbinder, R., Elshaug, A. G., Croft, P. R., & Maher, C. G. (2019). Care for low back pain: can health systems deliver? *Bull World Health Organ*, 97(6), 423-433.  
<http://dx.doi.org/10.2471/blt.18.226050>

Treede, R.-D. (2018). The International Association for the Study of Pain definition of pain: as valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. *Pain reports*, 3(2), e643-e643. <http://dx.doi.org/10.1097/PR9.0000000000000643>

Treede, R. D., Lorenz, J., & Baumgärtner, U. (2003). Clinical usefulness of laser-evoked potentials. *Neurophysiol Clin*, 33(6), 303-314. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neucli.2003.10.009>

- Truini, A., Galeotti, F., Cruccu, G., & Garcia-Larrea, L. (2007). Inhibition of cortical responses to Adelta inputs by a preceding C-related response: testing the "first come, first served" hypothesis of cortical laser evoked potentials. *Pain*, *131*(3), 341-347. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2007.06.023>
- Tsuji, T., Inui, K., Kojima, S., & Kakigi, R. (2006). Multiple pathways for noxious information in the human spinal cord. *Pain*, *123*(3), 322-331. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2006.03.009>
- Valentini, E., Torta, D. M., Mouraux, A., & Iannetti, G. D. (2011). Dishabituation of laser-evoked EEG responses: dissecting the effect of certain and uncertain changes in stimulus modality. *J Cogn Neurosci*, *23*(10), 2822-2837. <http://dx.doi.org/10.1162/jocn.2011.21609>
- Valera-Calero, A., Lluch, E., Gallego-Izquierdo, T., Malfliet, A., & Pecos-Martin, D. (2019). Endocrine response after cervical manipulation and mobilization in people with chronic mechanical neck pain: a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*, *55*(6), 792-805. <http://dx.doi.org/10.23736/S1973-9087.19.05475-3>
- Vambheim, S. M., Lyby, P. S., Aslaksen, P. M., Flaten, M. A., Åsli, O., & Martinussen, L. M. (2017). The Fear of Pain Questionnaire-III and the Fear of Pain Questionnaire-Short Form: a confirmatory factor analysis. *J Pain Res*, *10*, 1871-1878. <http://dx.doi.org/10.2147/JPR.S133032>
- Van Wambeke, P., Desomer, A., Ailliet, L., Berquin, A., Demoulin, C., Depreitere, B., . . . Jonckheer, P. (2017). *Low back pain and radicular pain: assessment and management*. (KCE Reports 287). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE).
- Vlaeyen, J. W. S., Maher, C. G., Wiech, K., Van Zundert, J., Meloto, C. B., Diatchenko, L., . . . Linton, S. J. (2018). Low back pain. *Nat Rev Dis Primers*, *4*(1), 52-70. <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-018-0052-1>
- Wang, A. L., Mouraux, A., Liang, M., & Iannetti, G. D. (2010). Stimulus novelty, and not neural refractoriness, explains the repetition suppression of laser-evoked potentials. *J Neurophysiol*, *104*(4), 2116-2124. <http://dx.doi.org/10.1152/jn.01088.2009>
- Weeks, W. B., Leininger, B., Whedon, J. M., Lurie, J. D., Tosteson, T. D., Swenson, R., . . . Goertz, C. M. (2016). The Association Between Use of Chiropractic Care and Costs of Care Among Older Medicare Patients With Chronic Low Back Pain and Multiple Comorbidities. *J Manipulative Physiol Ther*, *39*(2), 63-75 e61-62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmpt.2016.01.006>

Wheeler, C. H. B., Williams, A. C. C., & Morley, S. J. (2019). Meta-analysis of the psychometric properties of the Pain Catastrophizing Scale and associations with participant characteristics. *Pain*, *160*(9), 1946-1953. <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001494>

Wong, J. J., Cote, P., Sutton, D. A., Randhawa, K., Yu, H., Varatharajan, S., . . . Taylor-Vaisey, A. (2017). Clinical practice guidelines for the noninvasive management of low back pain: A systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMa) Collaboration. *Eur J Pain*, *21*(2), 201-216. <http://dx.doi.org/10.1002/ejp.931>

Woolf, C. J. (2011). Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, *152*(3 Suppl), S2-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.030>