

Université de Montréal

**Élaboration d'une signature cérébrale de l'expression faciale de la douleur via
l'utilisation d'approches d'apprentissage machine**

Par
Marie-Eve Picard

Département de Psychologie, Faculté des Arts et des Sciences

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès sciences en Psychologie

Décembre 2022

© Marie-Eve Picard, 2022

Université de Montréal

Département de Psychologie, Faculté des Arts et des Sciences

Ce mémoire intitulé

**Élaboration d'une signature cérébrale de l'expression faciale de la douleur via
l'utilisation d'approches d'apprentissage machine**

Présenté par

Marie-Eve Picard

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Pierre Bellec

Président-rapporteur

Pierre Rainville

Directeur de recherche

Pascal Tétreault

Membre du jury

Résumé

L'expression faciale est un vecteur de communication important dans l'expérience de douleur. Cependant, les corrélats neuronaux associés à cette manifestation de la douleur demeurent peu investigués. Le but de ce mémoire était de développer un modèle neurobiologique permettant de prédire l'expression faciale évoquée par des stimuli douloureux afin d'approfondir nos connaissances sur les mécanismes cérébraux de la douleur et de la communication non verbale. La signature cérébrale de l'expression faciale de la douleur a été élaborée sur un jeu de données d'IRMf acquis chez des adultes en santé en utilisant des algorithmes d'apprentissage machine pour prédire des scores d'expression faciale évoquée par des stimulations douloureuses phasiques (c.-à-d. de courtes stimulations) à l'échelle de la population. Les résultats suggèrent qu'il est possible de prédire ces réponses faciales à partir d'un patron d'activation multivoxels. Cette signature cérébrale se distingue, du moins partiellement, de signatures cérébrales prédictives de l'intensité et du caractère déplaisant de la douleur rapportée et de la valeur future de la douleur. Bien que d'autres études soient nécessaires pour examiner la spécificité et la généralisabilité de la signature cérébrale de l'expression faciale de la douleur, ce mémoire souligne l'existence d'une représentation cérébrale spatialement distribuée prédictive des réponses faciales en lien avec la douleur, et suggère l'importance de cette mesure comportementale dans l'expérience de la douleur comme étant complémentaire aux mesures autorapportées de l'intensité perçue.

Mots-clés: douleur, expression faciale, neuro-imagerie, imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, analyses de patrons multivariés, apprentissage machine

Abstract

Facial expression is an important communication vector in the experience of pain. However, the neural correlates associated with this manifestation of pain remain relatively unexplored. The goal of this thesis was to develop a neurobiological model to predict facial expression evoked by painful stimuli in order to expand our knowledge of the brain mechanisms of pain and non-verbal communication. The brain signature of facial expressions of pain was developed on a dataset including healthy adults using machine learning algorithms to predict facial expression scores evoked by phasic painful stimuli (i.e., short stimulation) at the population level. The results suggest that it is possible to predict the facial expression of pain from a multivoxel activation pattern. This brain signature of facial pain expression is at least partially distinct from other brain signatures predictive of reported pain intensity and unpleasantness, and future pain value. Although further studies are needed to examine the specificity and generalizability of the brain signature of facial expression of pain, this master thesis highlights the existence of a spatially distributed brain representation predictive of pain-related facial responses, and suggests the importance of this behavioural measure in the experience of pain as complementary to self-reported measures of pain intensity.

Keywords: pain, facial expression, neuroimaging, functional magnetic resonance imaging, multivariate pattern analysis, machine learning

Table des matières

Résumé.....	1
Abstract.....	2
Table des matières.....	3
Liste des tableaux.....	5
Liste des figures.....	6
Liste des abréviations.....	7
Remerciements.....	8
Chapitre 1 : Introduction générale.....	9
Douleur.....	9
Dimensions sensorielles et affectives de la douleur.....	9
Dissociation sensorielle et affective de la douleur au niveau cérébral.....	11
Communication non verbale de la douleur.....	13
Modèle biopsychosocial de la communication de la douleur.....	14
Contrôle moteur de l'expression faciale.....	15
Mesurer l'expression faciale expérimentalement.....	16
Expression faciale de la douleur.....	17
Représentations cérébrales de l'expression faciale de la douleur.....	20
Approches statistiques en neuro-imagerie pour étudier la douleur.....	22
Analyses univariées.....	22
Analyses multivariées.....	23
Applications des analyses multivariées au domaine de la douleur.....	26
Objectifs et hypothèses.....	29
Chapitre 2 : Article.....	31
Contribution des auteur·e·s à l'article.....	32
Abstract.....	33
Main.....	34
Methods.....	40
Participants.....	40
Study design.....	40
Pre-experimental session.....	40
Thermal stimuli.....	40
Facial expression.....	41
Anatomical and functional acquisition.....	41
Preprocessing of fMRI data.....	41
Analyses.....	42
Association between the facial expression of pain and pain-related brain signatures.....	42
Multivariate pattern analysis.....	42
Spatial similarity across the FEPS and pain-related brain signatures.....	43
Supplementary Material.....	44

References.....	47
Chapitre 3 : Discussion générale.....	51
Résumé des objectifs.....	51
Résumé des résultats.....	51
Interprétation du rôle fonctionnel de l'expression faciale de la douleur.....	52
Contribution de la signature cérébrale de l'expression faciale de la douleur.....	54
Limites et perspectives futures.....	56
Conclusion.....	59
Bibliographie.....	60

Liste des tableaux

Chapitre 2 : Article

Table S1. Peak regions contributing to the prediction of the facial expression scores.....46

Liste des figures

Chapitre 1 : Introduction générale

Figure 1. Schéma des unités d'action les plus souvent associées à l'expression faciale de la douleur.....	19
Figure 2. Schématisation des étapes généralement incluses dans un pipeline d'apprentissage machine appliqué à des données d'IRMf.....	25
Figure 3. Patrons cérébraux prédictifs de différentes manifestations de la douleur.....	28

Chapitre 2 : Article

Figure 1. FEPS: a brain signature of facial expression of pain.....	36
Figure 2. Spatial similarity between the FEPS and other pain-related signatures.....	38
Figure S1. Schematic representations of the experimental protocol and pipeline analysis....	44
Figure S2. Predictive performance of the M1-based model.....	45

Liste des abréviations

BOLD	<i>Blood Oxygen Level Dependent</i>
CCA	Cortex cingulaire antérieur
CPFm	Cortex préfrontal médian
FACS	<i>Facial Action Coding System</i>
IASP	International Association for the Study of Pain
IRMf	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
LASSO	<i>Least Absolute Shrinkage and Selection Operator</i>
M1	Aire motrice primaire
TPAS	<i>Thermal Pain Aversive Signature</i>
MVPA	<i>Multivariate/Multi-Voxel Pattern Analysis</i>
NPS	<i>Neurologic Pain Signature</i>
PVP	<i>Pain Value Pattern</i>
S1	Cortex sensorimoteur primaire
S2	Cortex sensorimoteur secondaire
SIIPS-1	<i>Stimulus Intensity Independent Pain Signature-1</i>
UA (AU)	Unité d'action (<i>Action Unit</i>)
VPS	<i>Vicarious Pain Signature</i>

Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier mon superviseur Pierre Rainville. Merci de m'avoir accordé ta confiance et de m'avoir guidé à travers cette maîtrise. Merci pour toutes les conversations enrichissantes et pour ton enthousiasme contagieux. Et surtout, merci pour ton humanité.

Merci à mes collègues, mais avant tout amies, Carolane, Émilie et Estefania pour votre écoute et votre réconfort lors des périodes de doutes, mais également pour votre complicité dans les moments festifs. Je ne pourrai exprimer en si peu de mots mon admiration envers mes acolytes en herbes, Andréanne et Catherine, vous êtes des femmes extraordinairement inspirantes. Merci également à Martine (Marta? Desjardins? Christine? Curse!), Pharf, Dylan, Julie et Jeni pour votre présence lors de ce parcours. Un immense merci à mes parents, Christian et Lana de m'avoir toujours soutenu dans mes projets et de m'avoir donné les opportunités m'ayant permis de me rendre où je suis aujourd'hui, je vous aime ! Thank you Mary for supporting me during that last sprint, but certainly not the last.

Finalement, je tiens à remercier les organismes subventionnaires IVADO et le FRQNT pour m'avoir permis de me concentrer sur la recherche.

Chapitre 1 : Introduction générale

Le but de ce mémoire est d'apporter une compréhension approfondie des corrélats neuronaux de la communication non verbale de la douleur, plus précisément de l'expression faciale de la douleur. Une recension de la littérature sur la douleur et les mécanismes cérébraux associés, la communication non verbale de l'expérience de douleur et les approches statistiques utilisées en neuro-imagerie pour étudier la douleur sera présentée dans cette introduction générale. Les objectifs détaillés ainsi que les hypothèses associées seront également abordés à la fin de ce chapitre.

Douleur

La douleur est définie par l'International Association for the Study of Pain (IASP) comme une expérience subjective sensorielle et émotionnelle désagréable résultant d'un dommage réel ou potentiel (Raja et al., 2020). Ainsi, pour un même stimulus ou une même situation, chaque individu aura sa propre expérience de douleur. La douleur a cependant un rôle universel important: survivre. La douleur permet de fuir ou d'éviter des situations potentiellement néfastes pour notre organisme, en plus de jouer un rôle dissuasif en restreignant le mouvement d'un membre blessé, ce qui favorise alors la guérison de cette blessure (Bateson, 1991). Avant d'aller plus loin, il est important de souligner la distinction entre la douleur et la nociception. La première étant définie plus haut comme étant une expérience subjective alors que la seconde correspond à un processus neuronal d'encodage au niveau du système nerveux en réponse à la stimulation de nocicepteurs (Sherrington, 1906). La douleur émerge souvent, mais pas nécessairement et exclusivement de la stimulation des nocicepteurs.

Dimensions sensorielles et affectives de la douleur

La définition de la douleur de l'IASP souligne le caractère multidimensionnel de l'expérience de douleur en y précisant les dimensions sensorielles et affectives. La dimension

sensorielle réfère aux qualités perceptuelles de l'expérience de douleur comme l'intensité, la qualité et les caractéristiques spatio-temporelles de la stimulation nociceptive, tandis que la dimension affective motivationnelle réfère à son caractère désagréable (Osterweis et al., 1987). Bien que les rapports subjectifs de l'intensité et du caractère déplaisant pour un stimulus nociceptif donné soient souvent corrélés, des évidences comportementales et neurophysiologiques supportent une certaine dissociation des dimensions sensorielle et affective, tant au niveau comportemental que neurophysiologique. Par exemple, les personnes souffrant d'insensibilité congénitale à la douleur présentent une absence ou une altération de la capacité à percevoir les caractéristiques sensorielles du stimulus nociceptif (Nagasako et al., 2003). Par contre, les personnes atteintes d'indifférence congénitale à la douleur sont capables de percevoir la qualité et l'intensité de l'input nociceptif, mais aucune réponse affective n'est émise (Nagasako et al., 2003). Bien que l'étiologie du trouble soit différente, les patient·e·s atteint·e·s d'asymbolie à la douleur ne sont également pas capables de discerner la dimension aversive désagréable de la douleur perçue (Berthier et al., 1988).

Cette dissociation est également observable auprès de participant·e·s sain·e·s en manipulant par le biais de suggestions verbales les dimensions sensorielles et affectives. Une étude manipulant ces dimensions par le biais de suggestions hypnotiques augmentant ou diminuant la perception de la douleur affective et la douleur sensorielle a rapporté une modulation sélective des rapports subjectifs relatifs au caractère déplaisant des stimulations (Rainville et al., 1999). En effet, les modulations expérimentales visant à diminuer la dimension affective de la douleur ont entraîné une diminution plus importante sur les rapports subjectifs en lien avec le caractère déplaisant comparativement aux rapports d'intensité de la douleur. Par contre, les modulations sensorielles n'étaient pas spécifiques à l'intensité rapportée, ce qui concorde avec l'idée que l'augmentation de l'intensité de la douleur

contribue normalement à son caractère désagréable, mais que la dimension affective de la douleur est également sous l'influence d'autres facteurs.

Dissociation sensorielle et affective de la douleur au niveau cérébral

La dissociation des dimensions sensorielle et affective de l'expérience douloureuse observable notamment entre différentes pathologies s'explique par une certaine dissociation au niveau neurophysiologique. D'abord, les voies nociceptives proviennent des ganglions de la racine dorsale. Ces afférences primaires font synapses avec des neurones de la corne dorsale au niveau de la moelle épinière. Les axones de ces neurones décussent au niveau de la moelle épinière et projettent jusqu'au tronc cérébral et jusqu'au thalamus via le système antérolatéral qui comprend les voies spinothalamique, spinoréticulaire et spinomésencéphalique. Les cibles de ces afférences sont diverses, mais plusieurs évidences suggèrent qu'il y aurait des structures distinctes impliquées dans les aspects sensoriel et affectif de la douleur (Price, 2002). L'information nociceptive relative à l'aspect sensoriel de la douleur est acheminée par la voie spinothalamique latérale qui relaie l'information jusqu'aux cortex sensorimoteurs primaire (S1) et secondaire (S2) via les noyaux thalamiques ventro-postéro-latéral caudal et ventral postéro-inférieur respectivement, et jusqu'au cortex cingulaire médian antérieur via le noyau médian dorsal du thalamus (Dum et al., 2009; Wall et al., 2006). L'insula postérieure, recevant les projections de la voie spinothalamique via le complexe postérieur supra-géniculé du thalamus, serait également impliquée dans l'encodage des caractéristiques sensorielles de l'information nociceptive (Su et al., 2019). Les voies ascendantes spinomésencéphalique, spinohypothalamique, spinoparabrachiale et spinoréticulaire projettent vers la formation réticulée, le colliculus supérieur, la substance grise périaqueducale, l'amygdale, l'hypothalamus ainsi qu'un sous-groupe de noyaux du thalamus (c.-à-d. les noyaux médians et intralaminaires) projetant vers le cortex cingulaire antérieur (CCA) et l'insula (Almeida et al., 2004; Bushnell & Duncan, 1989; Price, 2000;

Treede et al., 1999). Ces structures seraient plutôt associées au traitement de l'information affective de la douleur (Bernard et al., 1996; Coghill et al., 1993; Willis et al., 2001).

Plusieurs études de lésions et de neuro-imagerie manipulant expérimentalement les dimensions sensorielle et affective de la douleur supportent l'existence de régions cérébrales impliquées davantage dans l'une ou l'autre de ces dimensions. Des études de lésions ont notamment rapporté des troubles acquis quant à la capacité à discriminer la composante sensorielle de la douleur suite à une lésion des cortex sensorimoteurs primaire et secondaire chez l'humain (Bowsher et al., 2004; Ploner et al., 1999). Dans plusieurs études utilisant la tomographie par émission de positrons pour mesurer indirectement l'activité cérébrale, Rainville et collègues ont manipulé l'intensité et le désagrément de la douleur grâce à des suggestions hypnotiques. Ils ont montré que l'activité du CCA augmentait significativement lorsque les participant·e·s étaient soumis·e·s aux suggestions hypnotiques augmentant le désagrément lié à des stimulations thermiques douloureuses (Rainville et al., 1997) et que l'activité de S1 augmentait significativement lors des conditions de suggestions hypnotiques augmentant l'intensité du stimulus perçu sans que l'activité du CCA ne soit modulée par la manipulation expérimentale (Hofbauer et al., 2001). Ces résultats confirment donc une séparation au moins partielle des mécanismes cérébraux liés aux aspects sensoriels et affectifs de la douleur.

Bien que les observations rapportées lors de ces études de lésions renvoient à une perspective localisationniste des processus cérébraux de la douleur, l'hypothèse d'une représentation cérébrale distribuée de la douleur a rapidement été suggérée par Melzack en 1989, avec la théorie de la neuromatrice de la douleur. En effet, cette théorie s'éloigne de l'idée d'une aire cérébrale ou d'un centre de la douleur en proposant que cette expérience subjective émergerait d'un réseau neuronal étendu intégrant des connexions thalamiques, corticales et limbiques (Melzack, 2001). Melzack aborde d'ailleurs l'idée de neurosignatures

qui proviendraient de la neuromatrice, qui seraient modulées par l'information contextuelle et qui représenteraient différents états corporels. Les implications de cette théorie au niveau de l'approche analytique seront plus amplement abordées dans la section *Approches statistiques en neuro-imagerie pour étudier la douleur*.

La section ci-dessus rapporte des évidences sur la douleur comme étant une expérience multidimensionnelle, distinguant les composantes sensorielles et affectives de la douleur tant au niveau comportemental qu'au niveau cérébral. Bien que la douleur soit un phénomène subjectif, il est possible de transmettre des informations relatives à notre expérience interne (perception sensorielle et affective) de la douleur à autrui par le biais de la communication verbale ou non verbale. Puisque ce mémoire s'intéresse à l'expression faciale de la douleur, la prochaine section se concentre sur la communication non verbale.

Communication non verbale de la douleur

La douleur joue également un rôle pour communiquer sa souffrance à autrui, prévenant les gens qui nous entourent de la présence d'un danger dans l'environnement et d'un potentiel besoin d'aide (Williams, 2002). L'expérience de douleur peut être communiquée de manière verbale (c.-à-d. les rapports subjectifs et les plaintes) ou non verbale (c.-à-d. l'expression faciale, la posture, les comportements d'évitement, les gémissements). Ces comportements de douleur servent des fonctions différentes. En essayant de limiter la douleur, la posture et les comportements d'évitement ont une fonction protectrice, alors que l'expression faciale permet d'informer les individus qui nous entourent de notre état interne ou de notre intention d'action (Fridlund, 2014; Russell & Fernández-Dols, 1997). L'étude des expressions faciales a d'ailleurs émergé du domaine des émotions qui s'est entre autres penché sur la production et la perception de réponses faciales liées à différents états émotionnels (p. ex. Dores et al., 2020; Du et al., 2014; Ekman, 1993; Erickson & Schulkin, 2003; Fridlund et al., 1987; Scherer et al., 2013).

Modèle biopsychosocial de la communication de la douleur

La douleur étant une expérience subjective, elle ne peut être directement observée, mais peut tout de même être communiquée indirectement. Le modèle biopsychosocial développé par Hadjistavropoulos et collègues (2011) propose une intégration multifactorielle de la communication de la douleur. Dans ce modèle, la communication inclut les actions et les réactions pouvant être transmises intentionnellement ou non, autant de la part de la personne qui communique sa douleur, que de la personne qui reçoit ces informations. Trois étapes sont proposées dans le modèle: l'expérience interne, la communication de cette expérience et l'intégration de cette communication chez un observateur. Puisque ce mémoire examine la production d'expression faciale de la douleur et non la perception, cette section se concentrera sur la deuxième étape mentionnée. Le modèle biopsychosocial reconnaît que les processus menant à l'expérience et à l'expression de la douleur prennent racine dans des mécanismes biologiques fondamentaux, mais inclut également les aspects sociaux pouvant influencer cette expérience et sa communication.

Dans un contexte clinique, il est important d'évaluer avec précision la douleur de la patient·e pour la gérer adéquatement. Les comportements de douleur jouent donc un rôle crucial sur la précision avec laquelle la caractérisation de l'état interne d'un individu est effectuée. L'évaluation de douleur repose principalement sur les rapports subjectifs fournis par les patient·e·s, souvent communiqués sous forme d'échelle numérique, alors que l'expression faciale est utilisée principalement auprès d'individus ayant de la difficulté à produire un rapport verbal (p. ex. chez les personnes souffrant de démence et les jeunes enfants; Grunau et al., 1998; Johnston & Strada, 1986; Kunz et al., 2007). L'importance de l'expression faciale dans l'évaluation de la douleur est souvent minimisée comparativement au rôle qu'elle joue dans les interactions sociales. Bien que le rapport subjectif permet de caractériser de manière plus détaillée l'expérience de douleur, il est dépendant des capacités

langagières, cognitives, et sociales de l'individu et peut être enclin à certains biais des mesures autorapportées, alors que l'expression faciale serait moins sujette à un contrôle volontaire (Hadjistavropoulos & Craig, 2002; Williams, 2002). L'expression faciale peut toutefois être soumise dans une certaine mesure à un contrôle volontaire, mais serait surtout réflexive lorsque l'intensité de la douleur est élevée (Craig et al., 1991; Kunz et al., 2011). Les mécanismes neurophysiologiques de l'expression de la douleur seront abordés dans les sections subséquentes.

Contrôle moteur de l'expression faciale

Les muscles du visage impliqués dans l'expression faciale sont innervés par les motoneurons du nerf facial (nerf VII) issu du noyau moteur du nerf facial au niveau du pont dans le tronc cérébral. Les branches motrices du nerf facial regroupent les nerfs auriculaire postérieur, zygomatique, temporal, buccal, mandibulaire et cervical et innervent les muscles du visage de manière ipsilatérale (Cattaneo & Pavesi, 2014). Le noyau moteur du nerf facial est sous-divisé en quatre sous-noyaux. Les sous-noyaux dorsal et intermédiaire dont les afférences innervent les muscles du haut du visage (front et yeux, respectivement) innervent également les muscles au niveau des oreilles, alors que les muscles du bas du visage sont innervés par le sous-noyau latéral et les motoneurons du sous-noyau auriculaire, (Cattaneo & Pavesi, 2014; Müri, 2016).

Le noyau moteur facial reçoit des afférences de plusieurs régions corticales, notamment du cortex moteur primaire (M1), du cortex prémoteur et de l'aire motrice supplémentaire incluant des régions spécifiques pour le haut et le bas du visage (Fried et al., 1991). L'aire motrice du cortex cingulaire moyen et le cortex cingulaire postérieur seraient également impliqués dans une certaine mesure dans les mouvements faciaux (Cattaneo & Pavesi, 2014). Certaines évidences porteraient également vers un contrôle moteur partiellement distinct du haut et du bas du visage au niveau cortical chez le singe (Morecraft

et al., 2001). En effet, chez les primates non humains, l'aire motrice supplémentaire et le cortex cingulaire postérieur seraient principalement associés au contrôle des muscles du haut du visage, alors que le cortex moteur primaire, le cortex cingulaire antérieur et le cortex prémoteur ventrolatéral seraient notamment impliqués dans le contrôle moteur du bas du visage (Morecraft et al., 2001; Müri, 2016).

De plus, les mouvements volontaires et spontanés du visage seraient contrôlés, du moins partiellement, par des structures cérébrales distinctes. Cette distinction serait particulièrement observable au niveau comportemental chez certain·e·s patient·e·s présentant des lésions frontales pour qui la production volontaire d'expressions faciales émotionnelles serait altérée, alors que la production spontanée serait également affectée, mais à un moindre degré (Weddell et al., 1990). Il semblerait aussi exister une dissociation entre la production spontanée et volontaire de l'expression faciale des émotions au niveau des ganglions de la base. En effet, des lésions de cette structure sous-corticale diminueraient la production spontanée d'expression faciale, mais n'affecteraient pas la production volontaire (Weddell et al., 1990). Une différence interhémisphérique serait également observée, avec une diminution de l'expression faciale émotionnelle spontanée chez des patient·e·s atteint·e·s de lésions de l'hémisphère droit (Blonder et al., 1993; Borod et al., 1986, 1988), bien que cette observation ne fasse pas sujet de consensus (Mammucari et al., 1988). Il est à noter que ces études n'ont pas exploré l'effet des lésions sur l'expression faciale de la douleur spécifiquement et qu'il pourrait exister certaines dissociations au niveau neurofonctionnel entre le contrôle moteur de l'expression faciale de la douleur et celui associé aux émotions.

Mesurer l'expression faciale expérimentalement

Il est possible de mesurer l'expression faciale grâce aux *Facial Action Coding System* (FACS; Ekman & Friesen, 1978). Cet outil standardisé permet de décortiquer les mouvements du visage en se basant sur les mouvements possibles (contraction ou relaxation)

d'un muscle ou de groupes de muscles du visage appelés les unités d'action (UA). L'activation de chaque unité d'action entraîne un changement distinctif au niveau de l'expression faciale. Plus précisément, cet outil permet aux codeur·e·s certifié·e·s de regarder des vidéos de visages au ralenti, image par image, et d'en décortiquer l'expression faciale en évaluant manuellement l'occurrence et l'intensité sur une échelle de 5 points de toutes les unités d'action (codage exhaustif; 44 UAs) ou d'un ensemble d'unités d'action d'intérêt (codage sélectif; Cohn et al., 2007).

Sayette et collègues (2002) ont examiné la fidélité interjuge du FACS pour l'occurrence, l'intensité et le décours temporel des unités d'action individuellement et ont rapporté que le FACS était un outil fiable pour mesurer l'expression faciale spontanée, bien que l'accord interjuge soit plus faible pour certaines unités d'action (Sayette et al., 2002). C'est notamment le cas pour l'UA 7 qui est souvent confondu pour l'UA 6 qui est produit par le même muscle, l'orbicularis oculi. Dans ce cas, il est donc possible de combiner les unités d'action qui impliquent le ou les mêmes muscles pour ne former qu'une variable; UA 6/7 par exemple, permettant ainsi d'augmenter la sensibilité de la mesure (Kunz et al., 2004; Patrick et al., 1986; Prkachin et al., 1983; Prkachin, 1992). Il est également possible de calculer un score composite considérant l'intensité et l'occurrence d'unités d'action d'intérêt pour obtenir une mesure de l'expression faciale dans différents contextes (Prkachin, 1992; Solomon et al., 1997). En combinant ainsi différents items (ici des unités d'action) pour calculer un score composite, il est possible d'augmenter la validité et la fidélité de la mesure (Wall et al., 2006).

Expression faciale de la douleur

Le FACS permet de décrire les expressions faciales selon les unités d'action impliquées. Cet outil a notamment été utilisé pour évaluer les expressions faciales liées aux émotions, associant certaines combinaisons d'unités d'action à des émotions particulières.

Bien qu'il existe certaines variabilités intra et interindividuelles (voir Kunz et al., 2008; Kunz & Lautenbacher, 2014), certaines unités d'action sont fréquemment observées dans différents contextes de douleur (Kunz et al., 2019; Prkachin, 1992) et dans différents contextes environnementaux (c.-à-d. cliniques et expérimentaux; Kunz et al., 2019; Prkachin & Solomon, 2008), et ce malgré le sexe, l'âge et le statut cognitif des individus (Hadjistavropoulos et al., 1994; Kunz et al., 2007; LaChapelle et al., 1999; Schiavenato et al., 2008). Ces unités d'action regroupent: l'abaissement des sourcils (UA 4: depressor glabellae; depressor supercilli; currugator supercillii), l'élévation des joues et le plissement des yeux (UA 6 et 7: orbicularis oculi; pars orbitalis; pars palpebralis), le plissement du nez et l'élévation de la lèvre supérieure (UA 9 et 10: levator labii superioris alaeque nasi; levator labii superioris; caput infraorbitalis), l'ouverture de la bouche (UA 25, 26 et 27: depressor labii inferioris; orbicularis oris; masseter; pterygoids; digastric) et également dans un contexte clinique, la fermeture des yeux (UA 43: levator palpebrae superioris; orbicularis oculi; pars palpebralis) (Kunz et al., 2019). L'expression faciale prototypique de la douleur combinant ces différentes unités d'action peut être observée à la Figure 1. Il est important de noter que l'activité de ces unités d'action ne coïncide pas nécessairement; un sous-ensemble de ces mouvements est plus souvent observé. Par contre, UA 6 et 7 est retrouvé de manière plus fréquente, suggérant que le plissement des yeux aurait une plus grande sensibilité à la douleur (Craig et al., 2011; Kunz & Lautenbacher, 2014).

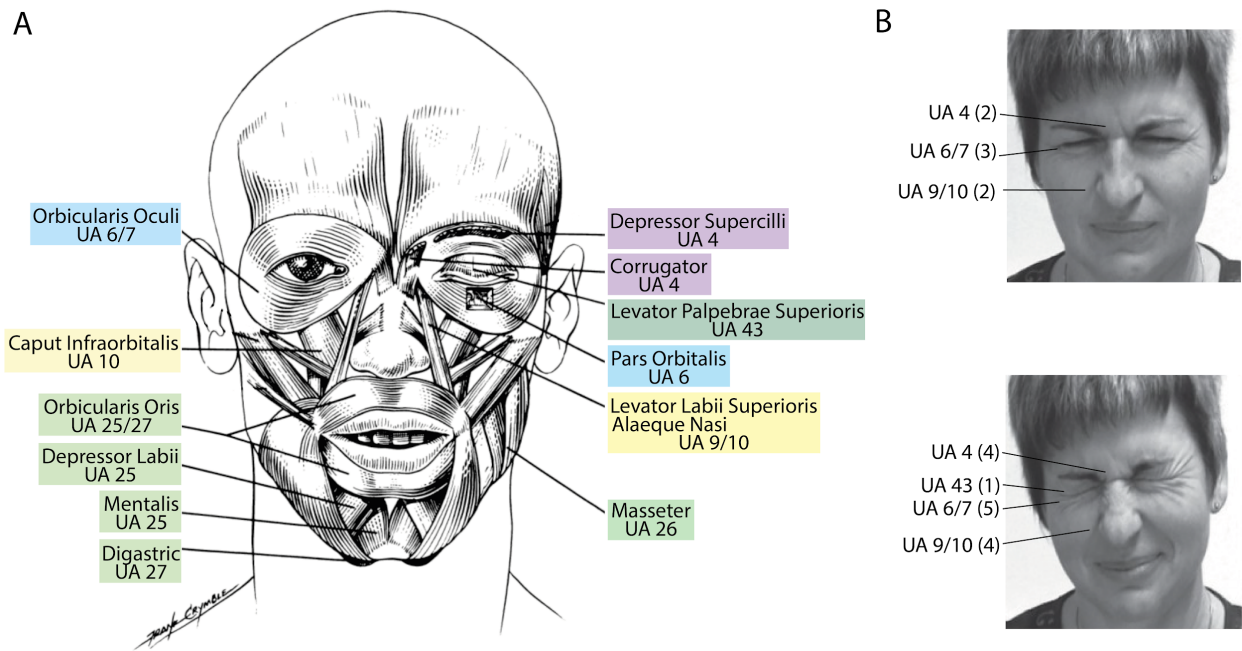


Figure 1. A) Schéma des unités d'action les plus souvent associées à l'expression faciale de la douleur. Les unités d'action sont séparées en sous-ensembles fréquemment analysées de manière conjointe; en mauve: UA 4; en bleu: UA 6/7; en jaune: UA 9/10; en vert pâle: UA 25/26/27; en vert foncé: UA43 (Adaptée de Turk & Melzack, 2011). B) Exemples d'expression faciale de la douleur évoquée en laboratoire par des stimuli thermiques douloureux. Différentes intensités de contraction des unités d'action peuvent être observées entre la figure du haut et celle du bas. L'intensité est rapportée entre parenthèses pour chaque unité d'action; 0 étant l'absence de contraction et 5 étant une contraction maximale (Adaptée de Karmann et al., 2014).

Une étude menée par Kunz et collègues (2012) a examiné l'expression faciale en manipulant les dimensions sensorielles et affectives de la douleur par le biais de suggestions verbales dans des contextes de douleur phasique (c.-à-d. des stimulations courtes) et tonique (c.-à-d. des stimulations soutenues). Une augmentation des contractions de l'unité d'action 6/7 était observée lors des suggestions verbales d'augmentation de l'intensité de la douleur en contexte de douleur phasique et tonique, mais n'était pas observée suite aux suggestions affectives. Par contre, les suggestions affectives ont mené à l'augmentation de l'unité d'action 9/10 en contexte phasique et tonique et de l'unité d'action 4 uniquement lors des stimulations toniques, suggérant que l'expression faciale permettait de capter la multidimensionnalité de l'expérience de douleur (Kunz et al., 2012).

Représentations cérébrales de l'expression faciale de la douleur

Les études de neuro-imagerie s'intéressant à l'expression faciale, que ce soit en contexte de douleur ou en contexte émotionnel, se sont principalement concentrées sur la perception, plutôt que la production de l'expression faciale (Williams et al., 2019). Une première étude utilisant l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) s'est intéressée aux mécanismes cérébraux de l'expression faciale évoquée par l'application de stimulations thermiques phasiques (c.-à-d. de courte durée) chez une population adulte saine. Cette étude a rapporté une corrélation positive entre l'augmentation du signal BOLD et l'augmentation du score composite d'expression faciale dans l'insula postérieure et le cortex somatosensoriel primaire, des régions associées au processus douloureux, ainsi que dans l'aire motrice supplémentaire et l'aire motrice primaire (Kunz et al., 2011). Une faible expressivité faciale observée chez les participant·e·s spontanément peu ou pas expressif·ve·s était plutôt liée à une augmentation de l'activité du cortex préfrontal médian (CPFm), du gyrus frontal moyen et du noyau caudé. Ces activations fronto-striatales suggèrent des mécanismes inhibiteurs des réponses faciales. Cette interprétation du rôle inhibiteur du cortex préfrontal médian dans l'expression faciale a été corroborée par une étude utilisant la stimulation magnétique transcrânienne pour inhiber cette région. Karmann et collègues (2016) ont montré qu'une plus grande expressivité faciale à la douleur résultait de l'inhibition du CPFm, alors que les rapports subjectifs relatifs à l'intensité de la douleur perçue n'étaient pas affectés. Cependant, cette association entre l'augmentation de l'expressivité faciale et la diminution de l'activité du CPFm ne serait pas spécifique à la douleur. La suppression de l'expression faciale liée à des états émotionnels négatifs a également été associée à une augmentation de l'activité des aires préfrontales (Goldin et al., 2008).

Une autre étude examinant les mécanismes cérébraux de l'expression faciale et des rapports subjectifs de douleur chez des participant·e·s sain·e·s et atteint·e·s de douleur

chronique a montré une dissociation entre ces deux manifestations de la douleur en utilisant un modèle de médiation (Vachon-Preseu et al., 2016). Une augmentation de l'expressivité faciale était principalement associée à des activations bilatérales au niveau du cortex moteur primaire, chez les participant·e·s sain·e·s et les participant·e·s atteint·e·s de douleur chronique. Cependant, les activations associées à l'augmentation de l'expression faciale de la douleur étaient restreintes au système moteur chez les participant·e·s sain·e·s, alors que chez les patient·e·s atteint·e·s de douleur chronique, ces activations étaient étendues à des aires non motrices (c.-à-d. l'insula, le précuneus, les lobes temporaux, le CPFm). Les résultats obtenus chez les participant·e·s sain·e·s ne répliquent donc que partiellement ceux rapportés dans l'article de Kunz et collègues (2011), avec qu'en commun l'activation du cortex moteur primaire. En effet, l'aire motrice supplémentaire, l'aire somatosensorielle primaire et l'insula postérieure n'étaient pas associées à l'expression faciale de la douleur dans l'article de Vachon-Preseu et collègues (2016), alors que ces mêmes régions étaient associées à une augmentation de l'expression faciale de la douleur dans l'étude de Kunz et collègues (2011), abordé précédemment.

Il est toutefois important de noter la complémentarité des méthodes d'analyse utilisées dans ces deux articles qui pourrait expliquer l'incongruence de ces observations. Dans l'article de Kunz et collègues, des régressions ont été appliquées voxel par voxel pour l'analyse des données d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, permettant d'identifier les régions cérébrales corrélées (positivement ou négativement) avec l'expressivité faciale dans la condition douloureuse comparativement à la condition neutre. Dans l'article de Vachon-Preseu et collègue (2016), des analyses de médiation ont été menées pour examiner la variance partagée et unique relative à l'expression faciale et à l'intensité de la douleur perçue. Ainsi, il est possible que certaines régions rapportées dans l'article de Kunz et collègues ne soient pas spécifiques à l'expression faciale de la douleur,

mais plutôt sensibles au traitement de l'information nociceptive qui serait également capturée par les rapports subjectifs de l'intensité de la douleur.

Les mécanismes cérébraux sous-jacents à l'expression faciale de la douleur incluraient donc des régions motrices, principalement l'aire motrice primaire. Certaines régions associées de manière plus générale au traitement de l'information nociceptive et à la régulation émotionnelle sembleraient également impliquées, bien que ces résultats ne fassent pas consensus. La prochaine section aborde certaines limites associées aux approches statistiques précédemment utilisées. Une approche alternative permettant d'évaluer de manière simultanée l'apport des différentes régions cérébrales dans les processus associées à l'expression faciale de la douleur et pouvant potentiellement réconcilier les résultats discordants concernant les corrélats neuronaux de l'expression faciale de la douleur est également proposée dans la section suivante.

Approches statistiques en neuro-imagerie pour étudier la douleur

Le domaine des neurosciences cognitives cherche principalement à comprendre les mécanismes cérébraux sous-jacents à différents aspects de la cognition. Les progrès effectués en neuro-imagerie depuis plusieurs années ont amené de nouvelles approches statistiques pour répondre à ces questions sous différents angles. Avant de discuter davantage des approches statistiques plus récemment introduites, il est important de faire un survol des méthodes d'analyse initialement appliquées aux données d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) pour en comprendre les applications et les limites.

Analyses univariées

L'IRMf est devenue l'une des techniques de neuro-imagerie les plus communes depuis son développement au début des années 90. Cette technique non invasive permet de mesurer le signal BOLD qui reflète l'activité métabolique de populations de neurones. En effet, le signal BOLD permet de capter les variations de l'oxygénation sanguine localisées

liées à l'activité neuronale (Buxton et al., 1998). Les analyses statistiques dites massivement univariées (tests statistiques voxel par voxel) ont traditionnellement été utilisées pour modéliser le signal BOLD évoqué par des tâches expérimentales. Cette approche exprime le signal BOLD comme la combinaison linéaire de différentes conditions expérimentales et de différentes variables de nuisance grâce au modèle linéaire général (Friston et al., 1994). Il est possible d'effectuer par la suite des tests statistiques pour chaque voxel pour déterminer s'ils sont recrutés différemment selon différentes conditions expérimentales ou différents groupes (Friston et al., 1994). Bien que la force de cette approche soit l'interprétabilité des résultats, les analyses univariées ne considèrent pas l'information provenant de la covariance entre les voxels. Ces modèles n'intègrent donc pas l'information distribuée de différentes aires cérébrales potentiellement impliquées dans les tâches d'intérêt.

Analyses multivariées

Au début des années 2000, l'approche d'analyse de patrons multivariés (*Multivariate/Multi-Voxel Pattern Analysis*; MVPA) a été introduite pour analyser les données de neuro-imagerie (Haxby et al., 2001). Depuis, cette méthode d'analyse pouvant pallier certaines limites des analyses univariées est devenue largement utilisée. Les avantages des analyses multivariées résident dans l'intégration de l'information à travers différentes variables (c.-à-d. à travers les voxels dans le cas qui nous intéresse) et dans la meilleure sensibilité de ces méthodes comparativement aux analyses univariées (Gardumi et al., 2016; Mahmoudi et al., 2012; Naselaris et al., 2011). En effet, en utilisant l'approche multivariée, la variabilité du signal d'un voxel peut contribuer à la prédiction du modèle, alors que l'activité de ce même voxel considéré de manière indépendante pourrait ne pas être détectée comme étant significative dans l'approche univariée voxel par voxel, comme utilisée dans les articles de Kunz et collègues (2011) et Vachon-Preseau et collègues (2016) précédemment discutés (Nath et al., 2022; Weaverdyck et al., 2020).

Les analyses multivariées utilisant une approche de décodage (également désignées comme *apprentissage machine* ou *apprentissage statistique*) ont été utilisées pour prédire différents phénotypes ou conditions expérimentales à partir de l'activité cérébrale spatialement distribuée dans différents domaines (p. ex. Harrison & Tong, 2009; Haxby et al., 2001; Hsu et al., 2015; Mullen, 2019; Rosenberg et al., 2016; Saarimäki et al., 2016; Su et al., 2019). Dans les analyses de décodage, des algorithmes de classification (prédiction d'une variable discrète) ou de régression (prédiction d'une variable continue) vont être utilisés pour apprendre certains patrons reflétant le lien entre les variables prédictives et les variables prédites (Figure 2). Ces patrons prédictifs peuvent par la suite être appliqués à différents contextes, ce qui constitue un intérêt supplémentaire pour l'utilisation de ce type d'analyse comparativement à l'approche voxel par voxel (Kragel et al., 2018; van der Miesen et al., 2019). La performance des modèles de décodage peut être subséquentement évaluée grâce à une procédure de validation croisée qui consiste à entraîner l'algorithme choisi sur une partie des données (c.-à-d. l'ensemble d'entraînement) et à tester sa performance sur les données restantes n'ayant pas été considérées par l'algorithme durant l'étape d'entraînement (c.-à-d. l'ensemble test; Varoquaux et al., 2017). La validation croisée permet d'évaluer la performance du modèle de manière non biaisée.

Un défi qui se pose lors de l'application des analyses de décodage avec des données de neuro-imagerie est la dimensionnalité des données. La dimensionnalité réfère à la taille de l'espace des données. Le problème réside dans la différence entre le nombre d'observations (c.-à-d. de données individuelles ou essai-par-essai) et le nombre d'attributs (c.-à-d. les voxels, par exemple). Lorsque l'input de l'algorithme est constitué d'un nombre d'attributs largement supérieur au nombre d'observations, le risque de surapprentissage (*overfitting*) augmente, réduisant ainsi la généralisabilité du modèle. Au niveau des analyses de données de neuro-imagerie, plusieurs techniques ont été proposées pour gérer la dimensionnalité des

données, notamment l'analyse en composante principale qui permet de projeter les points de données sur des composantes principales de moindre dimension tout en gardant une grande partie de la variance des données (Ringnér, 2008). Il est également possible de faire une sélection d'attributs pour réduire le nombre d'attributs pris en compte par l'algorithme, en sélectionnant certaines régions cérébrales d'intérêt a priori ou en appliquant certains algorithmes permettant de réduire le poids des certaines variables à zéro (p. ex. régressions LASSO et Elastic Net).

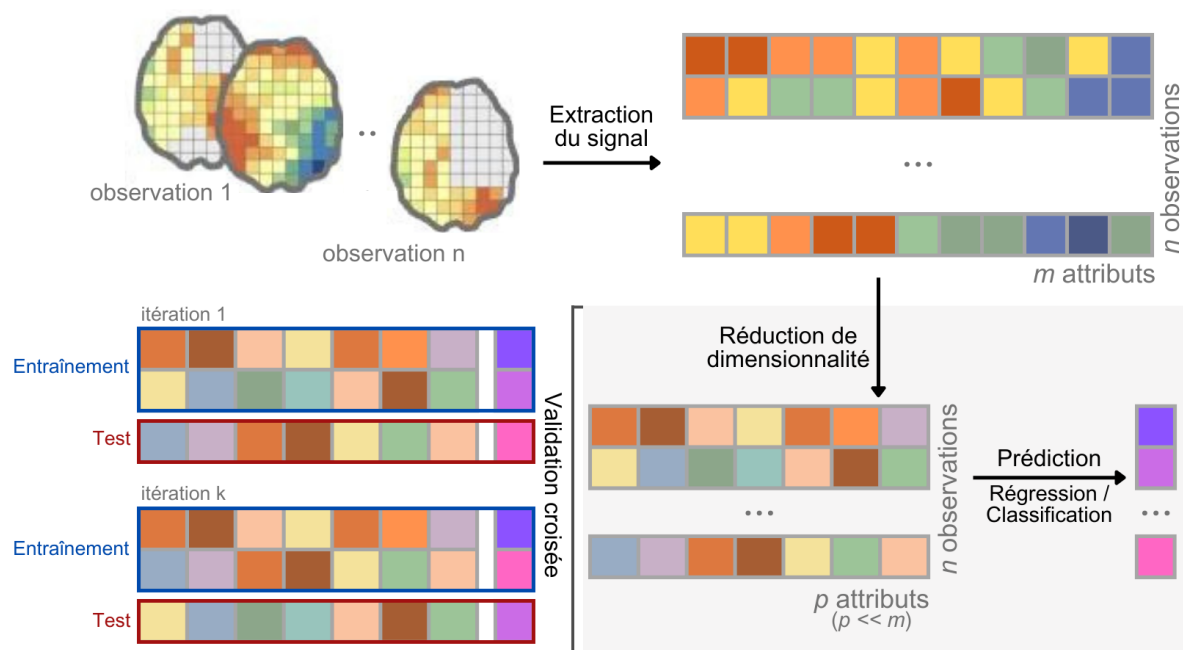


Figure 2. Schématisation des étapes généralement incluses dans un pipeline d'apprentissage machine appliqué à des données d'IRMf. Le signal provenant de cartes d'activation est extrait et concaténé pour former une matrice X de dimension $m \times n$, où m représente le nombre d'attributs (p. ex. voxels) et n le nombre d'observations (p. ex. participant-e-s ou essais). Une procédure de réduction de dimensionnalité est utilisée pour diminuer le nombre d'attributs contenus dans la matrice. Cette matrice est ensuite utilisée pour prédire une variable dépendante, y , continue (p. ex. scores d'intensité de la douleur) ou discrète (p. ex. présence ou absence de douleur) à l'aide d'une approche de régression ou de classification, respectivement. Ces étapes sont intégrées à une procédure de validation croisée où les observations (X, y) sont séparées en ensemble d'entraînement et en ensemble test. L'ensemble d'entraînement sert à ajuster les paramètres du modèle alors que l'ensemble test sert à évaluer la performance prédictive de ce modèle. La séparation des données en ensembles d'entraînement et de test est répétée plusieurs fois, afin d'obtenir une mesure non biaisée de performance du modèle.

Applications des analyses multivariées au domaine de la douleur

Dans la dernière décennie, le domaine de la douleur a vu apparaître plusieurs modèles de décodage permettant de prédire les rapports subjectifs associés à l'intensité de la douleur et la prise de décision dans un contexte de douleur à partir de l'activité cérébrale en utilisant principalement une approche populationnelle (c.-à-d. en élaborant des modèles au niveau intersujet). En plus de pallier certaines lacunes des analyses massivement univariées, l'approche multivariée offre également des outils pour explorer certaines perspectives théoriques, principalement celle de la neuromatrice de la douleur présentée précédemment (Roy & Wager, 2017). Une des premières études utilisant l'approche multivariée dans le domaine de la neuro-imagerie de la douleur a montré qu'il était possible de prédire les rapports subjectifs de la douleur suite à une stimulation thermique douloureuse à partir de données d'IRMf (Wager et al., 2013). Cette signature cérébrale nommée NPS (*Neurologic Pain Signature*) a été validée par la suite dans plusieurs études, utilisant différents types de stimuli nociceptifs (Han et al., 2022; Krishnan et al., 2016; Ma et al., 2016; Woo et al., 2015, 2017). L'étude de Wager et collègues (2013) a grandement influencé la recherche subséquente dans le domaine de la douleur. En effet, plusieurs études ayant suivi la publication de la NPS ont utilisé une approche algorithmique similaire, c'est-à-dire l'utilisation de l'algorithme LASSO-PCR avec une procédure de validation croisée pour estimer la performance des modèles résultants (Coll et al., 2022; Krishnan et al., 2016; Woo et al., 2017). L'algorithme LASSO-PCR consiste à effectuer une régression LASSO sur les scores des composantes principales, permettant d'effectuer une réduction de la dimensionnalité des données et une sélection d'attributs (voir Wager et al., 2011 et Wager et al., 2013 pour une description détaillée de la procédure d'analyse).

Ces modèles d'analyses ont prouvé leur efficacité pour développer des signatures cérébrales prédisant l'intensité et le caractère déplaisant de la douleur (Čeko et al., 2022;

Wager et al., 2013; Woo et al., 2017), la douleur perçue chez autrui (Krishnan et al., 2016; Zhou et al., 2020) dans des contextes expérimentaux, mais également auprès de populations cliniques, comme les patient·e·s souffrant de douleur chronique (Lee et al., 2021; Tétreault et al., 2016). La NPS mentionnée précédemment permet de prédire l'intensité de la douleur perçue suite à des stimulations thermiques distinctement d'évènements saillants et aversifs, mais non douloureux. Les régions prédictives de la NPS incluent des régions recevant des afférences des voies nociceptives spinales (c.-à-d. l'insula postérieure dorsale, le cortex sensorimoteur secondaire, le thalamus ventrolatéral, l'insula antérieure et le cortex cingulaire antérieur; Figure 3). Par contre, la NPS reflète majoritairement l'activité induite par les stimulations nociceptives, sans tenir compte des variations de l'expérience de douleur présentes même lorsque l'input nociceptif demeure constant. La signature de la douleur indépendante de l'intensité du stimulus (SIIPS-1; Woo et al., 2017) développée par la suite permet de modéliser les variations de l'intensité de la douleur rapportée pour des stimuli de même intensité en se basant principalement sur l'activité distribuée de régions recevant des afférences spinales nociceptives (c.-à-d. l'insula, le cortex cingulaire, le thalamus) et de régions n'étant pas les cibles des projections nociceptives spinales (c.-à-d. les cortex préfrontaux dorsomédian, ventromédian et ventrolatéral, le gyrus temporal médian; Figure 3). Plus récemment, un modèle prédictif, nommé *Pain Value Pattern* (PVP; Coll et al., 2022), a été développé pour examiner les corrélats neuronaux distribués associés à l'estimation de la valeur de la douleur. Cette signature cérébrale impliquant principalement des régions liées à l'évaluation de récompenses (cortex orbitofrontal et striatum ventral) et au contrôle exécutif (cortex cingulaire antérieur dorsal) discrimine des stimulations neutres de stimulations aversives ce qui suggère l'influence des états affectifs dans le processus décisionnel suivant une stimulation douloureuse (Figure 3; Samanez-Larkin & Knutson, 2015). Finalement, une signature cérébrale spécifique à la dimension affective provenant de stimulations thermiques

douloureuses (nommé ici la TPAS; *Thermal Pain Aversive Signature*) a été élaborée, montrant la contribution des régions cibles des afférences nociceptives (c.-à-d. la substance grise périaqueducule, l'insula, le cortex cingulaire, le cortex somatomoteur secondaire) et du striatum dans le désagrément ressenti (Čeko et al., 2022). Des régions précédemment associées à la motivation, au traitement de l'information affective et l'intégration multisensorielle (c.-à-d. le cortex orbitofrontal, le cortex préfrontal médian, le cortex cingulaire moyen, l'insula antérieure, le striatum ventral et l'amygdale) étaient plutôt impliquées dans la prédiction de l'affect négatif partagé entre différents contextes (douleur thermique, douleur mécanique, stimulations visuelles aversives, stimulations auditives aversives) (Figure 3; Čeko et al., 2022). Pris ensemble, ces résultats renforcent l'intérêt d'utiliser une approche multivariée pour examiner les mécanismes cérébraux associés aux différentes manifestations de la douleur en soulignant la nature distribuée des régions cérébrales sous-jacentes à l'expérience de douleur.

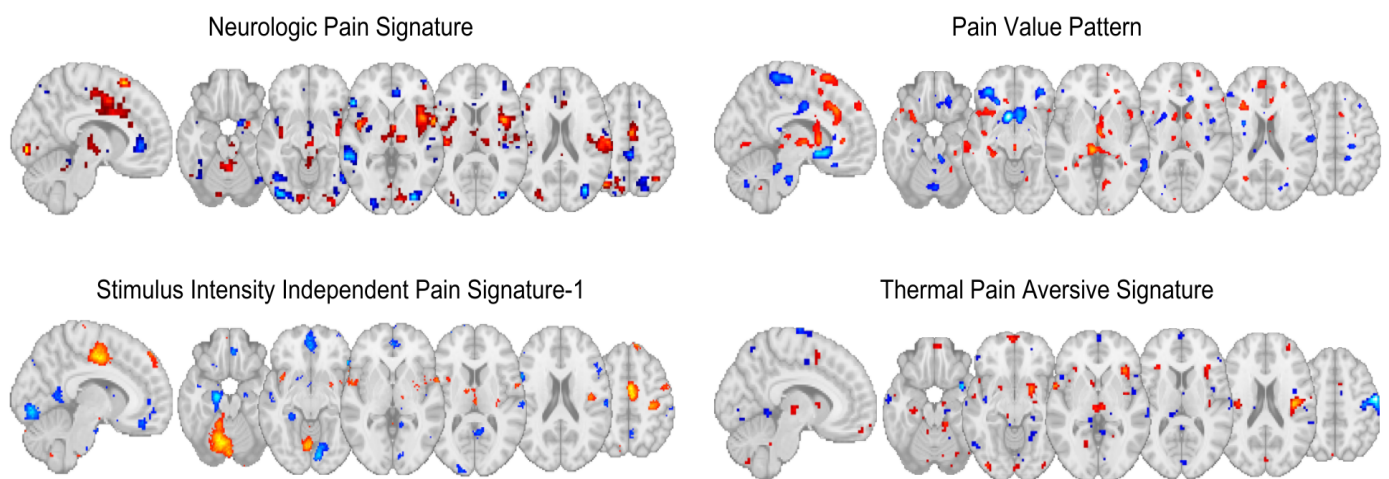


Figure 3. Patrons cérébraux prédictifs de différentes manifestations de la douleur. La *Neurologic Pain Signature* (NPS) prédit l'intensité de la douleur perçue; la *Stimulus Intensity Independent Pain Signature-1* (SIIPS-1) prédit l'intensité de la douleur perçue en contrôlant pour l'intensité des stimuli; le *Pain Value Pattern* (PVP) prédit la valeur de la douleur future; la *Thermal Pain Aversive Signature* (TPAS) prédit les évaluations des affects négatifs liés à des stimuli thermiques douloureux. Bien que l'ensemble des signatures soit utilisé à des fins prédictives, les patrons présentés dans cette figure ont été seuillés (99^e percentile) pour visualiser les régions présentant un poids prédictif plus important.

Bien que les travaux réalisés pour développer des modèles prédictifs principalement de l'intensité de la douleur nous ont permis d'approfondir notre compréhension des mécanismes cérébraux sous-jacents à l'expérience de douleur, la dimension affective de la douleur reste peu investiguée via l'analyse de patrons multivariés. De plus, seuls les rapports subjectifs ont été prédits alors que les autres manifestations de la douleur n'ont pas encore été explorées via cette approche. Investiguer les mécanismes cérébraux sous-jacents à la dimension affective et aux autres manifestations de la douleur en utilisant une approche multivariée apporterait une compréhension neurobiologique intégrative de l'expérience de douleur. Ce mémoire contribue à cet objectif en cherchant à développer un modèle basé sur l'activité cérébrale (IRMF), prédictif de l'expression faciale de la douleur et en examinant davantage la dissociation entre les patrons cérébraux liés à l'expression faciale de la douleur et ceux liés aux rapports subjectifs de la douleur.

Objectifs et hypothèses

L'objectif principal de ce projet consistait à élaborer un modèle permettant de prédire l'expression faciale évoquée par des stimuli thermiques douloureux de courte durée (douleur phasique) à partir de l'activité cérébrale d'une population saine. Il était attendu de développer un modèle prédictif de cette manifestation de la douleur au-delà du niveau de la chance en se basant sur l'activité du cerveau en entier, étant donné les évidences concernant des activations cérébrales distribuées associées à l'expérience de douleur. Plus précisément, il était prévu que nous obtenions un patron prédictif impliquant de manière plus importante des activations distribuées au travers des régions motrices et des régions associées au traitement sensoriel et affectif associé à la douleur.

Le second objectif consistait à examiner les représentations communes et uniques entre notre modèle et les différentes signatures cérébrales de la douleur (c.-à-d., NPS, SIIPS-1, PVP, TPAS) dans le but d'améliorer notre compréhension du rôle fonctionnel de

l'expression faciale de la douleur. Il était attendu que notre signature cérébrale de l'expression faciale de la douleur partage certaines représentations communes avec les signatures de la douleur auparavant développées, principalement dans les régions associées au traitement sensoriel de l'expérience de douleur. Cependant, il était également prévu que les aires motrices montrent une contribution plus importante dans la prédiction de l'expression faciale comparativement aux autres signatures cérébrales. La méthodologie utilisée pour répondre à ces objectifs, ainsi que les résultats sont présentés au Chapitre 2 : Article.

Chapitre 2 : Article

Manuscrit soumis

Facial expression: a distinctive behavioural marker of pain processing in the brain

Marie-Eve Picard^{1,2}, Miriam Kunz³, Jen-I Chen^{1,2}, Michel-Pierre Coll⁴, Étienne

Vachon-Preseau^{5,6,7}, Tor D. Wager⁸, Pierre Rainville^{2,9}

¹ Department of psychology, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

² Centre de recherche de l'institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

³ Department of medical psychology and sociology, Medical faculty, University of Augsburg, Augsburg, Germany

⁴ School of psychology, Université Laval, Quebec, Quebec, Canada

⁵ Faculty of Dentistry, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

⁶ Department of Anesthesia, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

⁷ Alan Edwards Centre for Research on Pain, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

⁸ Department of psychological and brain sciences, Dartmouth College, Hanover, New Hampshire, United States

⁹ Stomatology department, Faculté de médecine dentaire, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

*Corresponding author: Marie-Eve Picard

E-mail: marie-eve.picard.2@umontreal.ca

Contribution des auteur·e·s à l'article

L'article de ce mémoire, intitulé «Facial expression: a distinctive behavioural marker of pain processing in the brain» a été écrit par Marie-Eve Picard sous la supervision de Pierre Rainville. Ce manuscrit sera soumis pour publication dans la revue *ELife* comme *Brief Communication*.

Les données utilisées dans cette étude ont été acquises par Miriam Kunz, Jen-I Chen et Étienne Vachon-Pressseau. L'analyse des données comportementales a été réalisée par Miriam Kunz. Le prétraitement des données d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle a été effectué par Jen-I Chen grâce à la boîte à outils SPM8 sur MATLAB. Les analyses des données d'imagerie fonctionnelle et la visualisation des données ont été effectuées en utilisant des scripts Python créés par Marie-Eve Picard. Plusieurs librairies ont été utilisées telles que: Nibabel, Nilearn, Numpy, Scikit-Learn. Le code développé peut être consulté sur Github (https://github.com/me-pic/picard_feps_2022). Les résultats ont été interprétés par Marie-Eve Picard et Pierre Rainville. L'écriture de l'article a été réalisée par Marie-Eve Picard et Pierre Rainville. Tous·tes les co-auteur·e·s ont contribué aux révisions de l'article et ont approuvé sa version finale.

Abstract

Pain is a private experience observable through various behavioural manifestations and reflecting distributed brain activity. Here, we applied a brain decoding approach to functional magnetic resonance imaging data to predict the facial expression of pain during noxious heat stimulation in healthy volunteers. Results revealed a Facial Expression of Pain Signature (FEPS) conveying distinctive information about the brain response to nociceptive stimulations with minimal overlap with other pain-relevant brain signatures.

Main

Theories of pain communication highlight the diversity in pain manifestations, which occur through multiple channels: verbal reports, vocal complaints, change of postures, and facial expressions. From an evolutionary perspective, several manifestations of pain appear to be preserved across vertebrate phyla and reflect various functional roles to preserve the integrity of the organism¹. Withdrawal behaviour allows the individual to move away from the noxious source, while facial expressions in social species convey information about the presence of a potential threat and an appeal for assistance². Functionally distinct manifestations imply at least partly segregated neurophysiological processing. Previous functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies investigating the neural correlates of acute pain have suggested that spontaneous or induced fluctuations in pain facial expression partly reflect changes in activity within the cortical targets of the spino-thalamo-cortical pathways. These fluctuations are, however, independent from changes in stimulus intensity and are inversely related to activity in prefrontal regions³⁻⁵. This suggests that pain facial expression may reflect the integration of activity across distributed brain networks processing ascending nociceptive signals, determining action policy, and gating efferent facial motor outputs.

The interest in developing pain neuromarkers has led researchers to use multivariate pattern analysis to investigate the distributed brain mechanisms underlying the experience of pain evoked by acute nociceptive stimuli. However, functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies have revealed not one but several brain signatures of acute experimental pain that may reflect the diversity and complexity of pain-related function. The Neurological Pain Signature (NPS)⁶ was developed to predict changes in pain induced by variations in stimulus intensity and captured by subjective reports, reflecting primarily the cerebral contributions to acute nociceptive pain⁶⁻⁸. To account for spontaneous fluctuations in the perception of pain intensity, the Stimulus-Independent Intensity of Pain Signature (SIIPS-1) was trained on noxious thermal trials after removing the effects of the stimulus intensity and the NPS response⁹. More recently, the affective dimension of pain has received more attention, resulting in a multivariate pattern predictive of negative affect ratings to thermal pain, referred here as the Thermal Pain Aversive Signature (TPAS)¹⁰. Finally, a signature was elaborated to characterise the neuronal representations associated with the valuation of pain (PVP) in the context of a decision task involving a cost-benefit analysis of future pain against a monetary reward¹¹. Taken together, those signatures have contributed to improve our

understanding of the neurobiological mechanisms of pain, as reflected in self-report or explicit decision making.

Facial expression has been used as a reliable behavioural measure of pain across different mammal species¹²⁻¹⁶, but few studies have investigated the brain mechanisms associated with the spontaneous non-verbal communication of pain in human^{3,5}. As an automatic behavioral manifestation, pain facial expression might be an indicator of activity in nociceptive systems, perceptual and evaluative processes, or general negative affect. We assessed the association between pain facial expression and the available pain-relevant brain signatures and we applied multivariate analysis with machine learning techniques to develop a predictive brain activation model of the facial responses to pain.

The Facial Action Coding System (FACS)¹⁷ was used to quantify the facial expression of pain in healthy participants while brain responses evoked by brief moderately painful heat stimulation were recorded using fMRI. For each trial, the intensity and the frequency of pain-related action units were scored and combined into a FACS composite score (Methods). The association with the NPS, the SIIPS-1, the PVP, and the TPAS was assessed across the whole brain using the correlation between the FACS scores and the dot product computed between each signature and the activation maps for each individual trial.

Pain facial expression was not significantly associated with NPS expression (*pearson-r* = .01; *p* = .86), TPAS expression (*pearson-r* = -.03; *p* = .55), or PVP expression (*pearson-r* = .08; *p* = .07). Low but significant positive correlation was found with the SIIPS-1 expression (*pearson-r* = .10; *p* = .03). These low values indicate that the available pain-relevant brain signatures show poor sensitivity to the facial expression of pain. This motivated the development of a new multivariate brain pattern to predict pain expression.

We used a multivariate approach at the voxel level across the whole brain to develop the FEPS (Methods). A LASSO principal component regression was applied to predict the FACS composite scores from the trial-by-trial fMRI contrast images. The FEPS was able to predict the FACS composite scores with a performance significantly above chance level (averaged cross-validated prediction across 10 folds: *pearson-r* = .49 ± .11; *R*² = .17 ± .08; RMSE = 6.54 ± 0.99; *p* < .001 compared to a permuted distribution; Figure 1A-B). These results indicate that we were able to develop a multivariate brain pattern accounting for the facial responses related to pain.

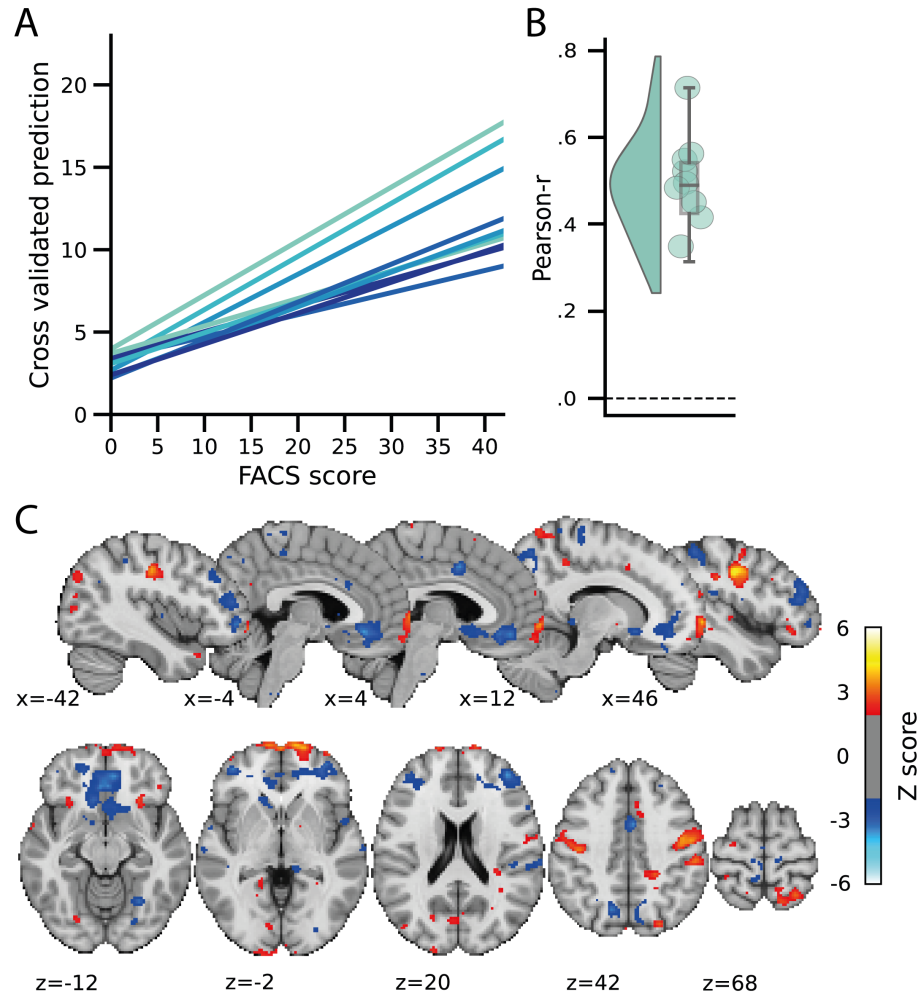


Figure 1: FEPS: a brain signature of the facial expression of pain. A) Relationship between the actual and the predicted FACS composite scores for each cross-validation fold. B) Distribution of the Pearson's r scores across the cross-validation folds. C) Predictive weight map of pain expression thresholded at p -uncorrected $< .05$ using bootstrap tests performed with 5000 samples (with replacement). The thresholded map is shown for visualization and interpretation purposes only, although the prediction was made using voxel weights across the whole brain. MNI coordinates of the clusters with the related z-score can be found in Table S1. The colour bar represents the z-scored regression weights reflecting the positive and negative association with the magnitude of the FACS composite score of pain expression.

The distributed pattern of activity predicting pain expression was projected back on the brain to examine the spatial distribution of higher weights contributing to the prediction (Figure 1C). Positive weight clusters were found in the primary motor cortex (M1; bilateral), the frontal pole, the right posterior parietal cortex, the aMCC and the dorsal part of the parietal operculum, adjacent to the secondary somatosensory cortex (S2). These regions are respectively associated with motor control, reward and affective value, attentional processes, and nociceptive pain processing (Table S1)^{18–20}. Notably, separate analysis indicated that M1 activity was not sufficient to achieve significant prediction of facial responses (Figure 1S). Regions showing negative weights included the dorso-lateral PFC (dlPFC), the ventro-lateral PFC (vlPFC), the mid cingulate cortex (MCC), the subgenual ACC, the ventral part of the parietal operculum, the precuneus, and the vmPFC (Table S1). Negative weights imply that increased activity in those regions is associated with decreased facial response, consistent with a role in the inhibition of pain expression³. These results are consistent with the distributed nature of brain activity associated with pain facial expression reflecting in part the ascending nociceptive response and the ensuing affective processes, as well as top-down socio-affective regulation underlying the implementation of learned display rules²¹.

Several regions identified in the FEPS have also been reported in other pain-related brain signatures. Regions predictive of pain facial expression and pain intensity (NPS and SIIPS-1) include S2, the vmPFC, and the precuneus. The vlPFC is a region that does not receive direct spino-thalamo-cortical nociceptive afferents, and was reported both in the FEPS and in the SIIPS-1. Overlap between the FEPS and the PVP (Pain Value Pattern) include regions associated with reward and affect (i.e. OFC). Finally, the primary motor cortex, and S2 were also reported as contributing regions in the TPAS. The weak positive association between both the SIIPS-1 and the facial expression in addition with the spatial comparison showing some common regions across these pain-relevant signatures suggest possible shared features with the FEPS.

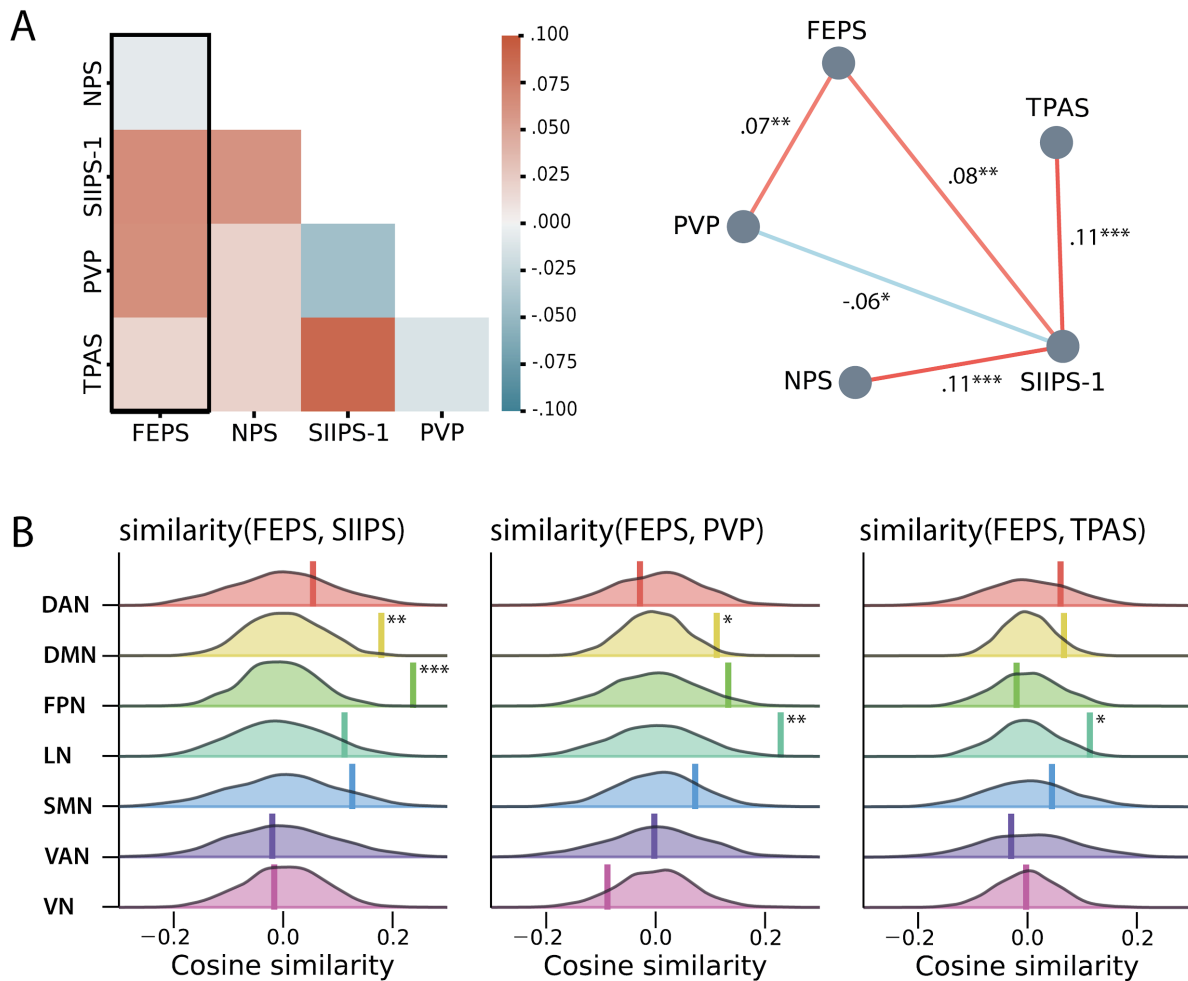


Figure 2: Spatial similarity between the FEPS and other pain-related signatures. A) Pattern similarity between the FEPS and other pain-related brain signatures using the weights of the full brain patterns. Pattern similarities were computed at the voxel level using the cosine similarity; a value of 1 reflects proportional patterns; a value of 0 reflects orthogonal patterns; a value of -1 reflects patterns of opposite direction. The left panel shows the similarity matrix, and the right panel shows only the significant similarities between the pain-related signatures (* $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$). B) Deconstructing the pattern similarity with regards to seven cortical networks as defined in the Yeo atlas²⁴: Visual Network (VN); Somatomotor Network (SMN); Dorsal Attention Network (DAN); Ventral Attention Network (VAN); Limbic Network (LN); Frontoparietal Network (FPN); Default Mode Network (DMN). Null distributions computed using permutation tests are shown, and the actual similarity values are represented by the vertical bar. Significant similarity values were found in the FPN (similarity = .24; $p = .001$), and the DMN (similarity = .18; $p = .005$) for the SIIPS-1, in the LN (similarity = .23; $p = .003$), and DMN (similarity = .11; $p = .05$) for the PVP, and in the LN (similarity = .11; $p = .04$) for the TPAS.

We computed the cosine similarity between the FEPS and other pain-related brain signatures to further examine the shared and specific representations between those predictive patterns (Methods). Cosine similarity ranging from -.03 to .09 was found between the FEPS and the other pain-related brain signatures reflecting the overall low similarity between the signatures at the whole-brain level (Figure 2A). Highest similarity values with the FEPS were

found for the SIIPS-1 and the PVP, consistent with the notion that the facial expression of pain may reflect at least partly changes in brain responses associated with spontaneous fluctuations in pain experience captured by pain ratings and with the assessment of pain value. Similarity with the FEPS was further assessed across different cortical networks. The significant positive similarity with the SIIPS-1 at the frontoparietal level may suggest common mechanisms in prediction and emotional regulation of the pain experience that would be reflected in both facial expression and subjective reports²². Recruitment of the frontoparietal network may also be involved in the conscious representation of the pain context, making nociceptive information available for integration into decision-making processes^{11,23-25}. Finally, the convergent similarities in the limbic network with the SIIPS-1, and the TPAS, is consistent with a key role of affective pain processing influencing facial expression, perceived pain, and reported unpleasantness or aversiveness of pain^{10,26,27}.

In research and clinical practice, verbal reports of perceived pain intensity are considered to be the gold standard for measuring pain. Other measures that are often weakly correlated with those subjective reports, like facial expressions of pain, are often considered a less valid metric of the experience of pain even though they provide important complementary information on pain-related processes². The Facial Expression of Pain Signature (FEPS) was able to predict the magnitude of the facial expression of pain. Regions that contribute to the prediction include motor and pain-related areas associated with both sensory and affective processing of pain. Although it shares, to some extent, similar representations with other pain-relevant signatures within various cerebral networks, the FEPS is distinctive from these other signatures. Results of this study provide unique evidence of the complementary information provided by facial expression on pain-related brain processes. Future studies must provide a more comprehensive account of diverse pain manifestations and their related function to better capture the pain phenomenon in its entirety.

Methods

Participants

Secondary analyses of brain imaging data acquired in 34 participants were performed in this study (18 women, 16 men; age mean \pm SD = 23.4 \pm 2.5 years)³. No participants reported having a history of neurological or psychiatric disease, nor chronic pain. Participants reported not using alcohol nor analgesic for at least 24h before the experimental session. All participants provided written informed consent and received monetary compensation for their participation. The information about the video recording of the face was indicated in the consent form but this was not emphasized and it was not mentioned at the time of data acquisition. All procedures were approved by the ethics committee of the Centre de recherche de l'institut universitaire de gériatrie de Montréal.

Study design

Pre-experimental session

Participants were submitted to a pre-experimental session to assess the range of thermal pain sensitivity using a magnitude estimation procedure. All participants included in this study had a normal range of thermal pain sensitivity. The degree of facial expressiveness was also evaluated.

Thermal stimuli

Thermal stimulations were induced using a Medoc TSA-2001 thermosensory stimulator with a MRI-compatible 3 x 3 cm² contact probe (Medoc), positioned at the level of the lower left leg. Thermal stimuli lasted 9 seconds (2s ramp up, 5s plateau at targeted temperature, 2s ramp down) and were followed by an interstimulus interval of 18-25 seconds. The experiment was programmed using E-prime software (Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA). A baseline temperature of 38°C was applied between stimuli for all participants. The target temperatures were determined individually before the MRI scans to induce a warm non-painful sensation in the control condition, and a moderate to strong self-reported pain intensity (targeting 75-80/100 on the pain scale; temperature (mean \pm SD) = 47.8 \pm 0.90°C). Participants were not aware that the warm and painful temperatures remained constant across trials. The order of the control condition and experimental condition was pseudorandomized. There were 8 trials for each experimental condition per run, for a total of 16 trials per condition and a total of 544 pain trials across all participants (34 participants x 16 pain trials). After each stimulus, participants rated the warm or pain sensation by moving a cursor with an MRI-compatible response key on a computerized visual analog scale. Because

we were interested in the facial expression of pain, only the painful trials were considered in the analyses.

Facial expression

The facial expression of the participants was recorded using an MRI-compatible camera (MRC Systems) mounted onto the head coil of the MRI scanner. To be able to quantify facial expressions that occurred during the stimulation, a signal was sent from the stimulator to the sound card to automatically mark the onset of each stimulus on the video recording. Two certified FACS-coders evaluated the video recordings to rate the frequency, and intensity (on a 5-point scale) of pain-related action units (AUs; AU4, AU6-7, AU9-10, and AU43) for each trial (see Kunz et al., 2011 for details about the AUs selection). From these scores, a composite score (FACS composite score) was computed by taking the product between the mean AU frequency and mean AU intensity values, reflecting pain expression for each painful trial. The FACS composite scores were then used as the predictive variable. To examine whether the facial expression could be a confounding with the pain reports, we predicted the trial-by-trial FACS composited scores from the pain ratings using a mixed effect model with the participants as a random effect. Pain ratings were only weakly associated to facial responses ($R^2_{\text{GLMM}} = .01$; $\beta = 0.80 \pm 0.25$; $t(518.07) = 3.21$; $p < .001$).

Anatomical and functional acquisition

MRI images were acquired using a 12-channel head coil 3T Siemens TRIO scanner. T1-weighted structural data were collected using a MP-RAGE sequence (TR = 2300ms, TE = 2.91ms, flip angle = 9°, FOV = 256mm, matrix size = 240×256, voxel size = 1×1×1.2mm, 170 whole-brain volumes). Functional data were acquired using an EPI T2*-weighted sequence (TR = 3000ms, TE = 30ms, flip angle = 90°, FOV = 220×220mm², voxel size = 3.44×3.44×3.40mm, 40 interleaved axial slices).

Preprocessing of fMRI data

The fMRI data were preprocessed using SPM8 (Statistical Parametric Mapping, Version 8; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK) on MATLAB 7.4. Preprocessing steps included a slice-timing correction, a correction for head movements, and co-registration between functional and anatomical images for each participant. Functional images were normalized into the MNI space. A spatial smoothing procedure (6mm FWHM gaussian kernel) and a high pass filter (128s) were also applied.

BOLD signal was modelled using a canonical hemodynamic response function. First level analyses were computed using the GLM to obtain a pain activation map for each trial using SPM8. Additionally, the six movements parameters and averaged signals from the

white matter and the cerebrospinal fluid were included as nuisance regressors. Eleven trials were discarded due to excessive movements and a total of 533 activation maps of individual painful trials were used to develop the Facial Expression of Pain Signature (FEPS).

Analyses

Association between the facial expression of pain and pain-related brain signatures

The dot product between the Neurologic Pain Signature (NPS)⁶, the Stimulus Intensity Independent Pain Signature-1 (SIIPS-1)⁹, the Predictive Value of Pain (PVP)¹¹, the Thermal Pain Aversive Signature (TPAS)¹⁰, and the trial-by-trial activation maps was computed to derive a measure of similarity (pattern expression) between the signatures and the maps. These scalar values were then correlated with the FACS composite scores to assess the association between the facial expression of pain and the NPS, the SIIPS-1, the PVP, and the TPAS. Pearson-r correlation coefficients, and p-values are reported.

Multivariate pattern analysis

We applied a Least Absolute Shrinkage and Selection Operator Principal Component Regression (LASSO-PCR) with a 10-fold cross-validation procedure for brain decoding²⁸ using scikit-learn implementation²⁹. The analyses were performed using the trial-by-trial contrast images as input to the model and the participants as a grouping factor (i.e. data from a given participant could only be either in the training set or the testing set for a given cross-validation fold). This procedure was used to predict FACS composite scores from contrast images. The performance of each regression model was evaluated using Pearson's correlation coefficient (*pearson-r*), coefficient of determination (R^2), and root mean square error (RMSE). The scikit-learn's implementation of the coefficient of determination was used, allowing negative values if the model showed worse performance compared to an unfitted model (i.e. a horizontal line). The averaged performance metrics across folds are reported for each analysis. To test if the models performed significantly above chance, permutation tests were computed using 5 000 iterations, leading to a p-value corresponding to the probability that the particular metric would be obtained by chance. A bootstrap resampling procedure was also performed to evaluate the stability of the voxel contribution to the model performance. This procedure consists of randomly sampling 5 000 times the dataset with replacement. The resulting samples contain the same number of observations as the dataset. The LASSO-PCR procedure as described above is then applied on each sample. Z-scores and p-values are calculated on the overall regression coefficients.

This analysis procedure was first applied at the whole brain level. It was repeated using a spatial mask including only the precentral region bilaterally. This mask was derived from the Oxford-Harvard Cortical Atlas³⁰. This secondary analysis was conducted to verify if the pattern of activity within the primary motor cortex (M1) might be sufficient to predict facial expression. This model was not able to predict the FACS composite scores of pain expression and is not discussed further (Figure S2A-B). To ensure that the whole brain model prediction of the facial responses was not confounded with the pain ratings, we predicted the facial composite scores from the FEPS pattern expression scores, and the trial-by-trial pain ratings using a mixed effect model including the participants as a random effect. Variance in the facial composite scores was significantly explained by the FEPS pattern expression scores ($\beta = 5.18 \pm 0.25$; $t(237.2) = 20.62$; $p < .001$), but not by the pain ratings ($\beta = 0.24 \pm 0.20$; $t(484.9) = 1.21$; $p = .23$).

Spatial similarity across the FEPS and pain-related brain signatures

Similarity between the FEPS and other pain-related brain signatures was assessed using the cosine similarity computed across all voxels ($similarity(X, Y) = \frac{X \cdot Y}{|X||Y|}$). This metric was computed on the NPS, the SIIPS-1, the PVP, and the TPAS. To further explore the cortical similarities between the FEPS and other pain-related brain signatures, we also computed the cosine similarity across different cortical networks (i.e. visual, somatomotor, dorsal attention, ventral attention, limbic, frontoparietal, and default mode)³¹. Permutation tests ($n = 1\ 000$) using generative null models preserving the spatial autocorrelation of a target brain map were used to assess the significance of the similarity between the brain signatures³². P-values were calculated from the generated null distributions as the fraction of permuted samples where the absolute cosine similarity was equal or larger than the cosine similarity obtained on the original signatures.

Supplementary Material

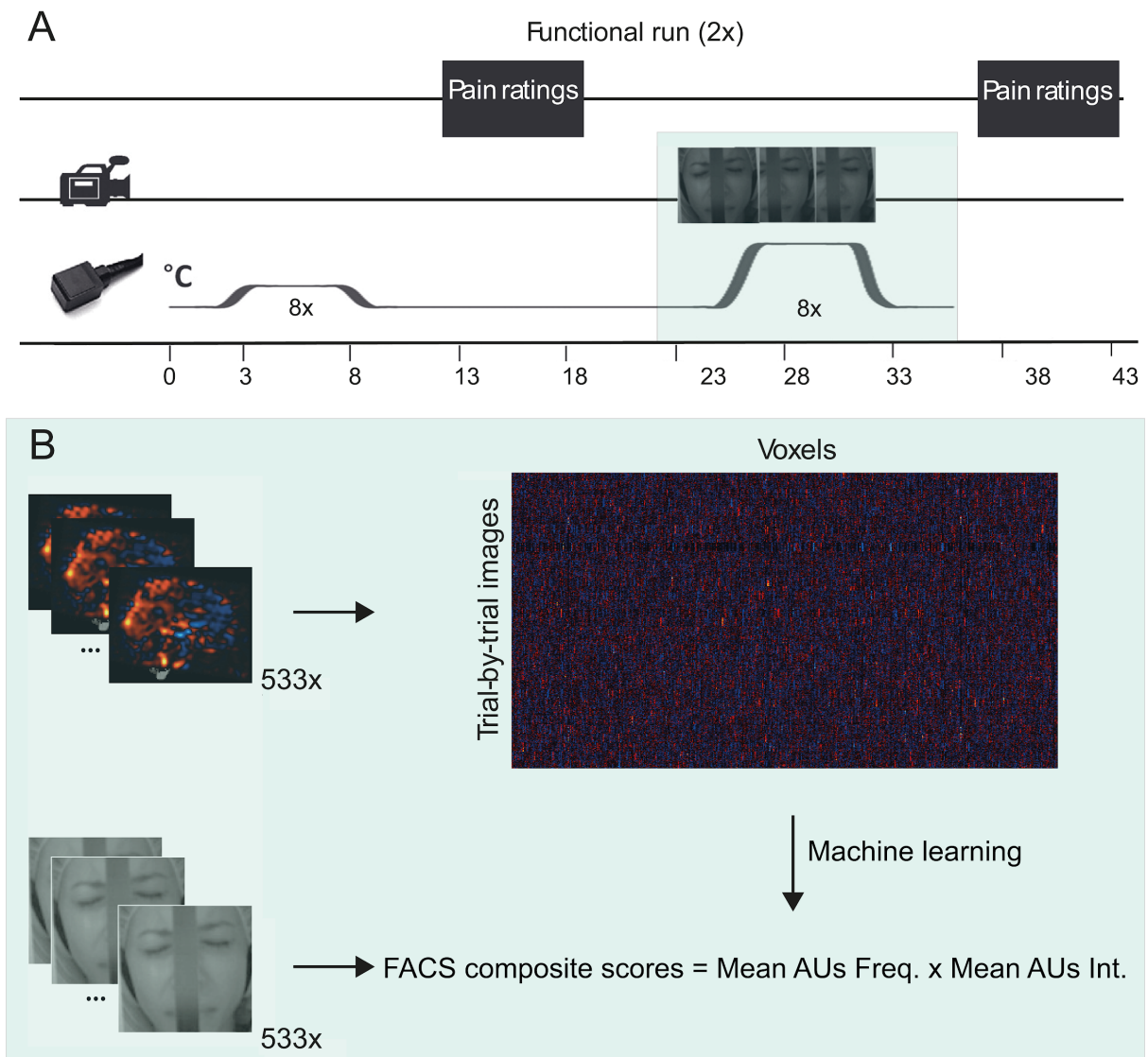


Figure S1: Schematic representations of the experimental protocol and the analysis pipeline. A) Schematic representation of the experimental manipulations performed during trials (Adapted from Kunz et al., 2011). B) MVPA procedure was applied on pain activation maps obtained using the GLM, to estimate the composite facial expression scores of pain (FACS composite scores) at the trial-by-trial level. The FACS composite scores were computed using pain-related action units (AUs) frequency (Freq.) and intensity (Int.) scores.

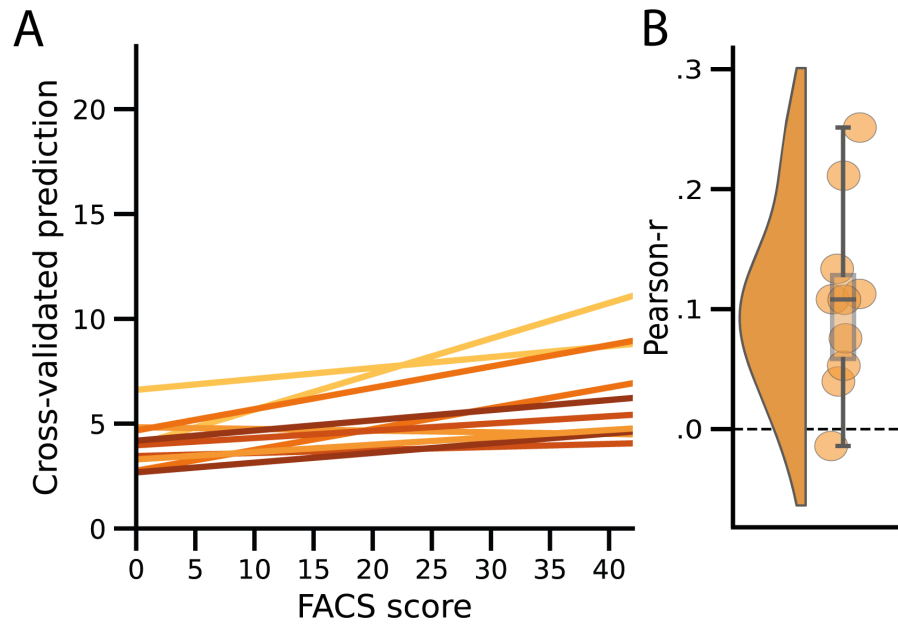


Figure S2: Predictive performance of the M1-based model. A) Relationship between the actual and the predicted FACS composite scores for each cross-validation fold ($k=10$) using only the activity from the primary motor cortex as defined by the Oxford-Harvard Cortical Atlas³⁰. B) Distribution of the Pearson-r scores across the 10 cross-validation folds ($Pearson-r = .11 \pm .08$; $R^2 = -.29 \pm .33$; $RMSE = 8.02 \pm 0.96$; $p = .58$).

Table S1. Peak regions contributing to the prediction of the facial expression scores.

Regions	x	y	z	Clusters size (mm³)	Peaks z-score
<u>Regions with positive weights</u>					
Frontal pole (bilateral)	12	70	-2	728	3.94
aMCC	6	18	40	200	2.31
Precentral gyrus (M1; right)	44	-14	38	1552	4.78
Precentral gyrus (M1; left)	-42	-18	40	520	3.70
Parietal operculum (right)	48	-26	34	32	3.23
Posterior cingulate gyrus (right)	20	-38	46	128	3.48
Inferior parietal lobule (right)	56	-28	42	56	3.20
Superior parietal lobule (right)	26	-56	68	8	3.12
Occipitotemporal/ Inferior temporal gyrus (left)	-48	-80	8	80	3.49
<u>Regions with negative weights</u>					
vIPFC (right)	38	54	-2	152	-3.40
vIPFC (left)	-40	48	-4	96	-3.48
dIPFC (right)	40	46	20	280	-3.62
vmPFC/subgenual ACC (bilateral)	-4	34	-10	1096	-3.60
Middle frontal gyrus (premotor area; left)	-34	0	56	8	-3.07
MCC (right)	4	4	42	120	-3.52
Post central (S1)/inferior parietal lobule (right)	48	-38	50	32	-3.13
Precuneus (left)	-14	-68	42	112	-3.44
Precuneus (right)	12	-66	54	16	-2.96
Fusiform gyrus (right)	26	-60	-14	56	-3.39

The clusters are shown in Figure 1

References

- Bastuji, Hélène, Maud Frot, Caroline Perchet, Michel Magnin, and Luis Garcia-Larrea. 2016. "Pain Networks from the inside: Spatiotemporal Analysis of Brain Responses Leading from Nociception to Conscious Perception." *Human Brain Mapping* 37 (12):4301–15. <https://doi.org/10.1002/hbm.23310>.
- Burt, Joshua B., Markus Helmer, Maxwell Shinn, Alan Anticevic, and John D. Murray. 2020. "Generative Modeling of Brain Maps with Spatial Autocorrelation." *NeuroImage* 220 (October): 117038. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117038>.
- Caviness, V. S., J. Meyer, N. Makris, and D. N. Kennedy. 1996. "MRI-Based Topographic Parcellation of Human Neocortex: An Anatomically Specified Method with Estimate of Reliability." *Journal of Cognitive Neuroscience* 8 (6): 566–87. <https://doi.org/10.1162/jocn.1996.8.6.566>.
-  eko, Marta, Philip A. Kragel, Choong-Wan Woo, Marina López-Solà, and Tor D. Wager. 2022. "Common and Stimulus-Type-Specific Brain Representations of Negative Affect." *Nature Neuroscience* 25 (6): 760–70. <https://doi.org/10.1038/s41593-022-01082-w>.
- Coll, Michel-Pierre, Hocine Slimani, Choong-Wan Woo, Tor D. Wager, Pierre Rainville, Étienne Vachon-Preseau, and Mathieu Roy. 2022. "The Neural Signature of the Decision Value of Future Pain." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 119 (23): e2119931119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2119931119>.
- Costa, Emanuela Dalla, Michela Minero, Dirk Lebelt, Diana Stucke, Elisabetta Canali, and Matthew C. Leach. 2014. "Development of the Horse Grimace Scale (HGS) as a Pain Assessment Tool in Horses Undergoing Routine Castration." *PLOS ONE* 9 (3): e92281. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092281>.
- Craig, Kenneth D. 1992. "The Facial Expression of Pain Better than a Thousand Words?" *APS Journal* 1 (3): 153–62. [https://doi.org/10.1016/1058-9139\(92\)90001-S](https://doi.org/10.1016/1058-9139(92)90001-S).
- Cul, Antoine Del, Sylvain Baillet, and Stanislas Dehaene. 2007. "Brain Dynamics Underlying the Nonlinear Threshold for Access to Consciousness." *PLOS Biology* 5 (10): e260. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050260>.
- Ekman, Paul, and Wallace V. Friesen. 1978. *Facial Action Coding System*. Consulting Psychologists Press.
- Evangelista, Marina C., Ryota Watanabe, Vivian S. Y. Leung, Beatriz P. Monteiro, Elizabeth O'Toole, Daniel S. J. Pang, and Paulo V. Steagall. 2019. "Facial Expressions of Pain in Cats: The Development and Validation of a Feline Grimace Scale." *Scientific Reports* 9

- (1): 19128. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55693-8>.
- Garcia-Larrea, Luis, and Roland Peyron. 2013. "Pain Matrices and Neuropathic Pain Matrices: A Review." *PAIN*, Biennial Review of Pain, 154 (December): S29–43. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.09.001>.
- Hadjistavropoulos, Thomas, Kenneth D. Craig, Steve Duck, Annmarie Cano, Liesbet Goubert, Philip L. Jackson, Jeffrey S. Mogil, et al. 2011. "A Biopsychosocial Formulation of Pain Communication." *Psychological Bulletin* 137 (6): 910–39. <https://doi.org/10.1037/a0023876>.
- Karmann, Anna Julia, Christian Maihöfner, Stefan Lautenbacher, Wolfgang Sperling, Johannes Kornhuber, and Miriam Kunz. 2016. "The Role of Prefrontal Inhibition in Regulating Facial Expressions of Pain: A Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Study." *The Journal of Pain* 17 (3): 383–91. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.12.002>.
- Krishnan, Anjali, Choong-Wan Woo, Luke J Chang, Luka Ruzic, Xiaosi Gu, Marina López-Solà, Philip L Jackson, Jesús Pujol, Jin Fan, and Tor D Wager. 2016. "Somatic and Vicarious Pain Are Represented by Dissociable Multivariate Brain Patterns." Edited by Peggy Mason. *ELife* 5 (June): e15166. <https://doi.org/10.7554/eLife.15166>.
- Kunz, Miriam, Jen-I. Chen, Stefan Lautenbacher, Etienne Vachon-Preseu, and Pierre Rainville. 2011. "Cerebral Regulation of Facial Expressions of Pain." *Journal of Neuroscience* 31 (24): 8730–38. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0217-11.2011>.
- Kunz, Miriam, Jen-I. Chen, and Pierre Rainville. 2020. "Keeping an Eye on Pain Expression in Primary Somatosensory Cortex." *NeuroImage* 217 (August): 116885. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116885>.
- Langford, Dale J., Andrea L. Bailey, Mona Lisa Chanda, Sarah E. Clarke, Tanya E. Drummond, Stephanie Echols, Sarah Glick, et al. 2010. "Coding of Facial Expressions of Pain in the Laboratory Mouse." *Nature Methods* 7 (6): 447–49. <https://doi.org/10.1038/nmeth.1455>.
- Pan, Junhao, Liying Zhan, ChuanLin Hu, Junkai Yang, Cong Wang, Li Gu, Shengqi Zhong, et al. 2018. "Emotion Regulation and Complex Brain Networks: Association Between Expressive Suppression and Efficiency in the Fronto-Parietal Network and Default-Mode Network." *Frontiers in Human Neuroscience* 12. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00070>.
- Pedregosa, Fabian, Gaël Varoquaux, Alexandre Gramfort, Vincent Michel, Bertrand Thirion, Olivier Grisel, Mathieu Blondel, et al. 2011. "Scikit-Learn: Machine Learning in Python." *Journal of Machine Learning Research* 12 (85): 2825–30.

- Price, Donald D. 2000. "Psychological and Neural Mechanisms of the Affective Dimension of Pain." *Science* 288 (5472): 1769–72. <https://doi.org/10.1126/science.288.5472.1769>.
- Roy, Mathieu, Mathieu Piché, Jen-I. Chen, Isabelle Peretz, and Pierre Rainville. 2009. "Cerebral and Spinal Modulation of Pain by Emotions." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106 (49): 20900–905. <https://doi.org/10.1073/pnas.0904706106>.
- Rushworth, Matthew F. S., MaryAnn P. Noonan, Erie D. Boorman, Mark E. Walton, and Timothy E. Behrens. 2011. "Frontal Cortex and Reward-Guided Learning and Decision-Making." *Neuron* 70 (6): 1054–69. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.05.014>.
- Shackman, Alexander J., Tim V. Salomons, Heleen A. Slagter, Andrew S. Fox, Jameel J. Winter, and Richard J. Davidson. 2011. "The Integration of Negative Affect, Pain and Cognitive Control in the Cingulate Cortex." *Nature Reviews Neuroscience* 12 (3): 154–67. <https://doi.org/10.1038/nrn2994>.
- Sliwa, Julia, Marion Mallet, Maëlle Christiaens, and Daniel Y. Takahashi. 2022. "Neural Basis of Multi-Sensory Communication in Primates." *Ethology Ecology & Evolution* 34 (3): 322–43. <https://doi.org/10.1080/03949370.2021.2024266>.
- Sneddon, Lynne U. 2019. "Evolution of Nociception and Pain: Evidence from Fish Models." *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 374 (1785): 20190290. <https://doi.org/10.1098/rstb.2019.0290>.
- Sotocina, Susana G, Robert E Sorge, Austin Zaloum, Alexander H Tuttle, Loren J Martin, Jeffrey S Wieskopf, Josiane CS Mapplebeck, et al. 2011. "The Rat Grimace Scale: A Partially Automated Method for Quantifying Pain in the Laboratory Rat via Facial Expressions." *Molecular Pain* 7 (January): 1744-8069-7–55. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-7-55>.
- Vachon-Preseau, Etienne, Mathieu Roy, Choong-Wan Woo, Miriam Kunz, Marc-Olivier Martel, Michael J. Sullivan, Philip L. Jackson, Tor D. Wager, and Pierre Rainville. 2016. "Multiple Faces of Pain: Effects of Chronic Pain on the Brain Regulation of Facial Expression." *Pain* 157 (8): 1819–30. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000587>.
- Van Oudenhove, Lukas, Philip A. Kragel, Patrick Dupont, Huynh Giao Ly, Els Pazmany, Paul Enzlin, Amandine Rubio, et al. 2020. "Common and Distinct Neural Representations of Aversive Somatic and Visceral Stimulation in Healthy Individuals." *Nature Communications* 11 (1): 5939. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19688-8>.
- Wager, Tor D., Lauren Y. Atlas, Lauren A. Leotti, and James K. Rilling. 2011. "Predicting Individual Differences in Placebo Analgesia: Contributions of Brain Activity during

- Anticipation and Pain Experience.” *Journal of Neuroscience* 31 (2): 439–52.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3420-10.2011>.
- Wager, Tor D., Lauren Y. Atlas, Martin A. Lindquist, Mathieu Roy, Choong-Wan Woo, and Ethan Kross. 2013. “An fMRI-Based Neurologic Signature of Physical Pain.” *New England Journal of Medicine* 368 (15): 1388–97.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1204471>.
- Woo, Choong-Wan, Liane Schmidt, Anjali Krishnan, Marieke Jepma, Mathieu Roy, Martin A. Lindquist, Lauren Y. Atlas, and Tor D. Wager. 2017. “Quantifying Cerebral Contributions to Pain beyond Nociception.” *Nature Communications* 8 (1): 14211.
<https://doi.org/10.1038/ncomms14211>.
- Yeo, Thomas B. T., Fenna M. Krienen, Jorge Sepulcre, Mert R. Sabuncu, Danial Lashkari, Marisa Hollinshead, Joshua L. Roffman, et al. 2011. “The Organization of the Human Cerebral Cortex Estimated by Intrinsic Functional Connectivity.” *Journal of Neurophysiology* 106 (3): 1125–65. <https://doi.org/10.1152/jn.00338.2011>.
- Zheng, Weihao, Choong-Wan Woo, Zhijun Yao, Pavel Goldstein, Lauren Y Atlas, Mathieu Roy, Liane Schmidt, et al. 2020. “Pain-Evoked Reorganization in Functional Brain Networks.” *Cerebral Cortex* 30 (5): 2804–22. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhz276>.

Chapitre 3 : Discussion générale

Résumé des objectifs

Étant donné les avancées récentes au niveau des modalités d'analyse des données de neuro-imagerie, plusieurs groupes de recherche se sont tournés vers le développement de modèles cérébraux multivariés prédictifs de différents événements ou de différents phénotypes tels que le sexe (p. ex. Sanchis-Segura et al., 2022; Xin et al., 2019; Zhang et al., 2021), l'âge (p. ex. Cole et al., 2017; Vergun et al., 2013), ou encore différentes conditions expérimentales (p. ex. Haxby et al., 2001; Horikawa et al., 2020; Huth et al., 2012; Zhang et al., 2021). Dans le domaine de la neuro-imagerie de la douleur, plusieurs signatures cérébrales ont été élaborées depuis la dernière décennie à partir de ces approches dans le but de développer des biomarqueurs de l'expérience de la douleur. Cependant, une grande partie de la littérature sur ce sujet s'est concentrée sur l'aspect sensoriel de la douleur véhiculé par les rapports subjectifs, laissant de côté la neurophysiologie de la communication non verbale de la douleur.

Ce mémoire visait donc à développer un patron d'activité cérébrale multivarié prédictif de l'expression faciale évoquée par des stimulations thermiques douloureuses à partir de données provenant de jeunes adultes en santé, et d'en évaluer sa spécificité. L'article présenté au chapitre précédent a rapporté les résultats concernant l'élaboration de la signature cérébrale de l'expression faciale de la douleur (*Facial Expression of Pain Signature*; FEPS). Ce présent chapitre fait l'objet d'un résumé des principaux résultats, ainsi que les implications théoriques sous-jacentes. Les limites de cette étude et certaines perspectives futures concluront ce mémoire.

Résumé des résultats

Les analyses effectuées au cours de cette étude ont été réalisées sur des données de neuro-imagerie provenant d'une population adulte en santé dans un contexte de douleur

phasique (c.-à-d. évoquée par des stimulations de courtes de durée). Dans l'article découlant de ce mémoire, nous avons élaboré un patron multivarié qui a permis de prédire au-delà du niveau de la chance les scores d'expression faciale de la douleur à partir des données d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle essai-par-essai, nommé *Facial Expression of Pain Signature* (FEPS). L'exploration des régions cérébrales impliquées dans cette prédiction a révélé la contribution de régions associées au traitement de la douleur, de régions motrices, ainsi que des régions impliquées dans la régulation émotionnelle. L'implication de ces régions au niveau du rôle fonctionnel de l'expression faciale sera décrite dans la prochaine section. De manière intéressante, la FEPS n'a montré que de faibles niveaux de similarité au niveau du cerveau entier avec d'autres signatures cérébrales de la douleur développées antérieurement. Ces résultats seront également discutés plus en détail dans les sections suivantes.

Interprétation du rôle fonctionnel de l'expression faciale de la douleur

La distribution spatiale du modèle prédictif développé dans le cadre de ce mémoire peut nous apporter certaines précisions quant au rôle fonctionnel de l'expression faciale dans un contexte de douleur. Les résultats de notre étude montrent une association positive entre l'expression faciale de la douleur et l'activité de l'aire motrice primaire, le pôle frontal, le cortex cingulaire antérieur et l'opercule pariétal correspondant possiblement au cortex somatosensoriel secondaire. L'activité du cortex préfrontal dorsolatéral, ventrolatéral et ventromédian, du cortex cingulaire moyen et sousgénéral et du précuneus serait plutôt associée négativement avec les scores d'expression faciale évoquée par des stimuli douloureux.

Ces résultats montrent certaines cohérences avec les études antérieures examinant les corrélats neuronaux de l'expression faciale de la douleur. En effet, l'implication de l'aire motrice primaire a également été rapportée dans les études de Kunz et collègues (2011), et de

Vachon-Preseau et collègues (2016), ce qui est cohérent avec le rôle de l'aire motrice primaire dans la production du mouvement associé à l'expression faciale. Par contre, dans la présente étude, cette région n'était pas suffisante à elle seule pour prédire les scores d'expression faciale, renforçant l'hypothèse de la nécessité d'un patron d'activité distribué pour capturer la variance des réponses faciales à la douleur. De plus, l'implication de régions préfrontales (c.-à-d. les cortex préfrontaux ventrolatéral et dorsolatéral) à la prédiction de notre modèle semble concorder avec le rôle de ces régions dans le contrôle inhibiteur et la régulation cognitive, respectivement (Goldin et al., 2008). En effet, notre modèle prédictif a été entraîné sur des scores d'expression faciale présentant une distribution asymétrique positive (c.-à-d. une prépondérance de faibles scores d'expression faciale). Il est donc possible qu'une partie de la variance captée par notre signature cérébrale de l'expression faciale de la douleur reflète un certain stoïcisme¹ à l'égard de la douleur, tel que suggéré dans l'article de Kunz et collègues (2011).

En plus des régions cérébrales précédemment mentionnées, des régions associées avec le traitement des dimensions affective et sensorielle de la douleur (c.-à-d. le pôle frontal et le cortex somatosensoriel secondaire, respectivement) ont également contribué à la prédiction des scores d'expression faciale de la douleur (Bludau et al., 2014; Koch et al., 2018; Lockwood et al., 2013). Ces observations concordent avec les évidences proposant un encodage facial de l'information sensorielle et affective en lien avec la douleur ressentie (Kunz et al., 2012). L'expression faciale a donc un potentiel plus informatif, ou du moins complémentaire, sur l'expérience de la douleur comparativement aux rapports subjectifs ciblant principalement l'intensité de la douleur perçue. Les observations discutées jusqu'à présent dans ce mémoire proposent des évidences neurophysiologiques du caractère multidimensionnel de l'information capturée par l'expression faciale de la douleur et

¹ Le terme stoïcisme est employé ici pour dénoter une absence d'expression faciale, autrement dit une impassibilité de la réponse faciale face à la douleur.

supportent la validité de cette mesure dans l'évaluation de l'expérience douloureuse d'autrui. Conformément à cette proposition, certaines revues de la littérature ont précédemment souligné l'importance d'une évaluation multidimensionnelle de la douleur dans un contexte clinique, notamment chez les enfants (Jaaniste et al., 2019; Lazaridou et al., 2018) et les personnes atteintes de démence (Achterberg et al., 2013; Bullock et al., 2019).

Bien que la signature cérébrale de l'expression faciale de la douleur a été décortiquée dans un but interprétatif, il est tout de même important de mentionner que ce modèle nécessite l'implication de tous les voxels pour prédire l'expression faciale. La prochaine section discutera des résultats en lien avec le deuxième objectif de ce mémoire, soit d'explorer la spécificité de notre signature cérébrale de l'expression faciale de la douleur comparativement aux signatures cérébrales de la douleur précédemment développées c'est-à-dire, la *Neurologic Pain Signature* (NPS), la *Stimulus-Independent Intensity of Pain Signature-1* (SIIPS-1), la *Pain Value Pattern* (PVP) et la *Thermal Pain Aversive Signature* (TPAS).

Contribution de la signature cérébrale de l'expression faciale de la douleur

Jusqu'à présent, les signatures cérébrales de la douleur élaborées ont principalement ciblé la prédiction de la dimension sensorielle de la douleur, c'est-à-dire la prédiction des scores d'intensité de la douleur perçue (NPS et SIIPS-1) ou la prise de décision en lien avec l'intensité de la douleur future (PVP). À notre connaissance, seule l'étude de Čeko et collègues (2022) s'est intéressée au développement d'un modèle prédictif de l'expérience affective négative partagée dans différents contextes (douleur thermique (TPAS), douleur mécanique, stimulations auditives et visuelles aversives). La FEPS s'inscrit parmi ces signatures cérébrales de la douleur en proposant un patron multivoxels prédictif de l'expression faciale de la douleur impliquant des régions cérébrales partiellement distinctes de celles retrouvées dans les autres signatures de la douleur.

En effet, les comparaisons spatiales sur l'ensemble du cerveau effectuées dans cette étude ont montré une distinction globale entre les différentes signatures cérébrales de la douleur. Ces résultats sont cohérents avec certaines études, utilisant des analyses univariées voxel par voxel, rapportant des activations cérébrales partiellement distinctes entre les dimensions sensorielles et affectives capturées par des rapports subjectifs (Hofbauer et al., 2001; Price, 2000; Rainville et al., 1997), et entre l'expression faciale et l'intensité autorapportée de la douleur (Kunz et al., 2011; Vachon-Preseau et al., 2016). Cependant, en examinant les représentations uniques et partagées entre les différentes signatures cérébrales de la douleur en utilisant une granularité plus fine, il est possible d'observer des niveaux de similarité plus élevés à l'intérieur de différents réseaux corticaux. En effet, la FEPS a montré des représentations spatiales similaires avec la SIIPS-1 au niveau du réseau frontopariétal, ainsi qu'avec la PVP et la TPAS principalement au niveau du réseau limbique. La ressemblance entre la FEPS et la SIIPS-1 au niveau frontopariétal pourrait suggérer des mécanismes communs dans la prédiction et la régulation émotionnelle et cognitive associée dans l'expérience de douleur qui seraient reflétées dans l'expression faciale et dans les rapports subjectifs (Pan et al., 2018). Le recrutement du réseau frontopariétal serait également impliqué dans la représentation consciente du contexte douloureux, rendant l'information nociceptive disponible pour son intégration dans les processus décisionnels (Bastuji et al., 2016; Cul et al., 2007; Zheng et al., 2020). Les similarités rapportées au niveau du réseau limbique entre la FEPS et la PVP et entre la FEPS et la TPAS suggéreraient une influence émotionnelle sur le traitement affectif de la douleur semblable dans l'expression faciale, l'intensité et le caractère déplaisant de la douleur perçue (Garcia-Larrea & Peyron, 2013; Roy, Piche, et al., 2009).

En plus de souligner la complexité des mécanismes cérébraux sous-tendant l'expérience de douleur, les résultats comparatifs des différentes signatures cérébrales

supportent également la complémentarité des différentes mesures (c.-à-d. les rapports subjectifs associés à l'intensité et au caractère déplaisant de la douleur, et l'expression faciale) dans l'évaluation de l'expérience de douleur. Cependant, dans un contexte clinique, les rapports subjectifs sont encore souvent considérés comme une mesure supérieure aux observations comportementales (c.-à-d. l'expression faciale, les changements posturaux, etc.) chez les adultes (Lazaridou et al., 2018; Schiavenato & Craig, 2010). Nous espérons que ce mémoire a démontré l'intérêt d'investiguer davantage les mécanismes neurophysiologiques en lien avec la communication non verbale de la douleur, résultant ultimement à améliorer de l'évaluation de la douleur d'autrui.

Limites et perspectives futures

Bien que ce mémoire apporte un nouveau regard sur les mécanismes cérébraux associés à la communication non verbale de la douleur et souligne la complémentarité de l'expression faciale aux rapports subjectifs dans l'évaluation de l'expérience douloureuse, certaines considérations doivent être prises en compte quant à l'interprétation des résultats. Dans cette section, des limites affectant principalement la généralisabilité de la signature cérébrale de l'expression faciale de la douleur seront abordées et des pistes de solutions y seront proposées.

La généralisabilité² du modèle cérébral prédictif de l'expression faciale de la douleur est notamment restreinte par la taille de l'échantillon utilisé pour développer ce modèle. Les techniques d'analyse utilisées dans cette étude peuvent être sujettes au fléau de la dimensionnalité (*curse of dimensionality*) qui survient lorsque nous avons plus d'attributs que d'observations pour entraîner notre modèle. Ce phénomène est particulièrement présent dans le domaine de la neuro-imagerie où nous travaillons avec des données de grande dimension³

² Capacité d'un modèle à s'adapter à de nouvelles données (p. ex. de nouvelles participant·e·s).

³ Ici, la dimension des données réfère au nombre de voxels utilisés pour effectuer la prédiction des scores d'expression faciale de la douleur. Dans cette étude, ce nombre s'élève à plus de 100 000 voxels pour 533 observations (c.-à-d. nombre d'essais de la condition expérimentale × nombre de participant·e·s).

et peut augmenter les risques de surentraînement (*overfitting*), entravant la généralisabilité du modèle (Varoquaux et al., 2017). Dans le domaine de l'intelligence artificielle, le surentraînement réfère au comportement d'un modèle dont les paramètres seraient ajustés pour très bien prédire les données sur lesquelles il aurait été entraîné, mais ne pourraient se généraliser à de nouvelles données. Autrement dit, les paramètres du modèle reflètent une partie de la variance des données d'entraînement qu'on ne pourrait systématiquement retrouver dans un autre échantillon (p. ex. du bruit). Dans cette étude, une analyse en composantes principales a été effectuée dans le but d'atténuer ce problème, permettant de transformer les données dans un espace de moindre dimension (Mwangi et al., 2014). De plus, une procédure de validation croisée a été utilisée pour tenter d'obtenir la performance non biaisée de notre modèle (voir Figure 2). Malgré tout, certaines évidences montrent que la performance de modèles entraînés sur de petits échantillons est sujette à une variance importante à travers les itérations (*folds*) de la validation croisée (c.-à-d. à de larges barres d'erreur; Varoquaux, 2018). Pour contrôler statistiquement la performance prédictive de notre modèle, des tests de permutation ont été réalisés et ont montré que notre modèle permettait tout de même de prédire les scores d'expression faciale de la douleur au-delà de la chance (Stelzer et al., 2013). Idéalement, le modèle aurait été entraîné sur plus d'observations pour ainsi réduire le ratio attributs/observations. Cependant, très peu d'études d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle sur la douleur incluent l'enregistrement de l'expression faciale. Le jeu de données utilisé pour cette étude était donc restreint aux données précédemment acquises au sein du laboratoire. Des études futures pourraient établir la généralisabilité de la FEPS à différentes conditions expérimentales, comme l'expression faciale évoquée par différentes modalités douloureuses (mécanique, électrique, etc.) ou encore l'expression faciale à différentes populations (population âgée, population atteinte de

douleur chronique, etc.), puisque les données utilisées dans cette étude proviennent uniquement de jeunes adultes en santé.

Même si le modèle développé à partir de l'activité du cerveau en entier était en mesure de prédire les scores d'expression faciale de la douleur (scores FACS) au-delà du niveau de la chance, il est quand même important de noter l'incapacité du modèle à prédire des scores d'expression faciale élevés (Figure 2, Chapitre 2). Cette observation peut être expliquée par l'asymétrie positive de la distribution des scores d'expression faciale. En effet, environ 80% des observations comprenaient un score FACS inférieur à 10 (maximum = 43.33, moyenne = 4.58, écart-type = 7.70, coefficient d'asymétrie = 2.11). Il se pourrait donc que la signature cérébrale de l'expression faciale de la douleur ne puisse pas capter adéquatement l'hétérogénéité de l'expressivité faciale à la douleur retrouvée au niveau de la population, particulièrement pour des individus très expressifs (Kunz et al., 2008). Pour atténuer cette lacune au niveau de la généralisabilité du modèle, ce dernier pourrait être ré-entraîné avec plus d'observations associées à des scores FACS élevés, améliorant ainsi l'extraction d'attributs prédictifs d'un plus grand niveau d'expressivité faciale. Concernant la variabilité intra et interindividuelle dans l'expressivité faciale de la douleur, Kunz et Lautenbacher (2014) ont trouvé quatre patrons d'activité faciale de la douleur impliquant des ensembles différents de muscles ou de groupes de muscles (c.-à-d. d'unités d'action). Or, ces différents patrons faciaux n'ont pas été capturés par notre signature cérébrale de l'expression faciale de la douleur puisque cette dernière a été entraînée sur des scores composites d'expression faciale, indépendamment des combinaisons d'unités d'action impliquées dans ces scores. Il serait intéressant de voir s'il est possible de développer des classificateurs multiclassés basés sur l'activité cérébrale permettant de prédire ces patrons faciaux de la douleur, dans le but d'examiner si différentes informations quant à l'expérience de la douleur sont véhiculées dans les différentes réponses faciales.

Conclusion

En conclusion, ce mémoire a permis de mettre en lumière la complémentarité de l'expression faciale par rapport aux évaluations subjectives au niveau de la communication de l'expérience de douleur en développant un modèle cérébral prédictif de l'expression faciale distinctif des signatures cérébrales associées à l'intensité autorapportée de la douleur. Malgré la nécessité de conduire plus d'études pour tester la généralisabilité de la signature cérébrale de l'expression faciale de la douleur, ce mémoire supporte l'intérêt d'explorer davantage les mécanismes cérébraux sous-jacents aux diverses manifestations de la douleur, en montrant qu'il est possible de prédire l'expression faciale de la douleur à partir de l'activité cérébrale distribuée.

Bibliographie

- Achterberg, W. P., Pieper, M. J., van Dalen-Kok, A. H., de Waal, M. W., Husebo, B. S., Lautenbacher, S., Kunz, M., Scherder, E. J., & Corbett, A. (2013). Pain management in patients with dementia. *Clinical Interventions in Aging*, 8, 1471–1482.
<https://doi.org/10.2147/CIA.S36739>
- Almeida, T. F., Roizenblatt, S., & Tufik, S. (2004). Afferent pain pathways: A neuroanatomical review. *Brain Research*, 1000(1), 40–56.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2003.10.073>
- Bastuji, H., Frot, M., Perchet, C., Magnin, M., & Garcia-Larrea, L. (2016). Pain networks from the inside: Spatiotemporal analysis of brain responses leading from nociception to conscious perception. *Human Brain Mapping*, 37(12), 4301–4315.
<https://doi.org/10.1002/hbm.23310>
- Bateson, P. (1991). Assessment of pain in animals. *Animal Behaviour*, 42(5), 827–839.
[https://doi.org/10.1016/S0003-3472\(05\)80127-7](https://doi.org/10.1016/S0003-3472(05)80127-7)
- Bernard, J. F., Bester, H., & Besson, J. M. (1996). Chapter 14 Involvement of the spino-parabrachio -amygdaloid and -hypothalamic pathways in the autonomic and affective emotional aspects of pain. In G. Holstege, R. Bandler, & C. B. Saper (Eds.), *Progress in Brain Research* (Vol. 107, pp. 243–255). Elsevier.
[https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)61868-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)61868-3)
- Berthier, M., Starkstein, S., & Leiguarda, R. (1988). Asymbolia for pain: A sensory-limbic disconnection syndrome. *Annals of Neurology*, 24(1), 41–49.
<https://doi.org/10.1002/ana.410240109>
- Blonder, L. X., Burns, A. F., Bowers, D., Moore, R. W., & Heilman, K. M. (1993). Right Hemisphere Facial Expressivity During Natural Conversation. *Brain and Cognition*, 21(1), 44–56. <https://doi.org/10.1006/brcg.1993.1003>

- Bludau, S., Eickhoff, S. B., Mohlberg, H., Caspers, S., Laird, A. R., Fox, P. T., Schleicher, A., Zilles, K., & Amunts, K. (2014). Cytoarchitecture, probability maps and functions of the human frontal pole. *NeuroImage*, *93*, 260–275.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.052>
- Borod, J. C., Koff, E., Lorch, M. P., Nicholas, M., & Welkowitz, J. (1988). Emotional and non-emotional facial behaviour in patients with unilateral brain damage. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *51*(6), 826–832.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.51.6.826>
- Borod, J. C., Koff, E., Perlman Lorch, M., & Nicholas, M. (1986). The expression and perception of facial emotion in brain-damaged patients. *Neuropsychologia*, *24*(2), 169–180. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(86\)90050-3](https://doi.org/10.1016/0028-3932(86)90050-3)
- Bowsher, D., Brooks, J., & Enevoldson, P. (2004). Central Representation of Somatic Sensations in the Parietal Operculum (SII) and Insula. *European Neurology*, *52*(4), 211–225. <https://doi.org/10.1159/000082038>
- Bullock, L., Bedson, J., Jordan, J. L., Bartlam, B., Chew-Graham, C. A., & Campbell, P. (2019). Pain assessment and pain treatment for community-dwelling people with dementia: A systematic review and narrative synthesis. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *34*(6), 807–821. <https://doi.org/10.1002/gps.5078>
- Bushnell, M. C., & Duncan, G. H. (1989). Sensory and affective aspects of pain perception: Is medial thalamus restricted to emotional issues? *Experimental Brain Research*, *78*(2), 415–418. <https://doi.org/10.1007/BF00228914>
- Buxton, R. B., Wong, E. C., & Frank, L. R. (1998). Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: The balloon model. *Magnetic Resonance in Medicine*, *39*(6), 855–864. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910390602>

- Cattaneo, L., & Pavesi, G. (2014). The facial motor system. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 38, 135–159. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.11.002>
- Caviness, V. S., Meyer, J., Makris, N., & Kennedy, D. N. (1996). MRI-Based Topographic Parcellation of Human Neocortex: An Anatomically Specified Method with Estimate of Reliability. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 8(6), 566–587. <https://doi.org/10.1162/jocn.1996.8.6.566>
- Čeko, M., Kragel, P. A., Woo, C.-W., López-Solà, M., & Wager, T. D. (2022). Common and stimulus-type-specific brain representations of negative affect. *Nature Neuroscience*, 25(6), Article 6. <https://doi.org/10.1038/s41593-022-01082-w>
- Coghill, R. C., Mayer, D. J., & Price, D. D. (1993). Wide dynamic range but not nociceptive-specific neurons encode multidimensional features of prolonged repetitive heat pain. *Journal of Neurophysiology*, 69(3), 703–716. <https://doi.org/10.1152/jn.1993.69.3.703>
- Cohn, J., Ambadar, Z., & Ekman, P. (2007). Observer-Based Measurement of Facial Expression with the Facial Action Coding System. *The Handbook of Emotion Elicitation and Assessment*.
- Cole, J. H., Poudel, R. P. K., Tsagkrasoulis, D., Caan, M. W. A., Steves, C., Spector, T. D., & Montana, G. (2017). Predicting brain age with deep learning from raw imaging data results in a reliable and heritable biomarker. *NeuroImage*, 163, 115–124. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.07.059>
- Coll, M.-P., Slimani, H., Woo, C.-W., Wager, T. D., Rainville, P., Vachon-Presseau, É., & Roy, M. (2022). The neural signature of the decision value of future pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 119(23), e2119931119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2119931119>

- Costa, E. D., Minero, M., Lebelt, D., Stucke, D., Canali, E., & Leach, M. C. (2014). Development of the Horse Grimace Scale (HGS) as a Pain Assessment Tool in Horses Undergoing Routine Castration. *PLOS ONE*, *9*(3), e92281. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092281>
- Craig, K. D. (1992). The facial expression of pain Better than a thousand words? *APS Journal*, *1*(3), 153–162. [https://doi.org/10.1016/1058-9139\(92\)90001-S](https://doi.org/10.1016/1058-9139(92)90001-S)
- Craig, K. D., Hyde, S. A., & Patrick, C. J. (1991). Genuine, suppressed and faked facial behavior during exacerbation of chronic low back pain. *Pain*, *46*(2), 161–171. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(91\)90071-5](https://doi.org/10.1016/0304-3959(91)90071-5)
- Craig, K. D., Prkachin, K. M., & Grunau, R. E. (2011). The facial expression of pain. In *Handbook of pain assessment, 3rd ed* (pp. 117–133). The Guilford Press.
- Cul, A. D., Baillet, S., & Dehaene, S. (2007). Brain Dynamics Underlying the Nonlinear Threshold for Access to Consciousness. *PLOS Biology*, *5*(10), e260. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050260>
- Dores, A. R., Barbosa, F., Queirós, C., Carvalho, I. P., & Griffiths, M. D. (2020). Recognizing Emotions through Facial Expressions: A Largescale Experimental Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*(20), E7420. <https://doi.org/10.3390/ijerph17207420>
- Du, S., Tao, Y., & Martinez, A. M. (2014). Compound facial expressions of emotion. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *111*(15), E1454–E1462. <https://doi.org/10.1073/pnas.1322355111>
- Dum, R. P., Levinthal, D. J., & Strick, P. L. (2009). The Spinothalamic System Targets Motor and Sensory Areas in the Cerebral Cortex of Monkeys. *Journal of Neuroscience*, *29*(45), 14223–14235. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3398-09.2009>

- Ekman, P. (1993). Facial expression and emotion. *The American Psychologist*, 48(4), 384–392. <https://doi.org/10.1037//0003-066x.48.4.384>
- Ekman, P., & Friesen, W. V. (1978). *Facial Action Coding System*. Consulting Psychologists Press.
- Erickson, K., & Schulkin, J. (2003). Facial expressions of emotion: A cognitive neuroscience perspective. *Brain and Cognition*, 52(1), 52–60. [https://doi.org/10.1016/S0278-2626\(03\)00008-3](https://doi.org/10.1016/S0278-2626(03)00008-3)
- Evangelista, M. C., Watanabe, R., Leung, V. S. Y., Monteiro, B. P., O’Toole, E., Pang, D. S. J., & Steagall, P. V. (2019). Facial expressions of pain in cats: The development and validation of a Feline Grimace Scale. *Scientific Reports*, 9(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55693-8>
- Fridlund, A. J. (2014). *Human Facial Expression: An Evolutionary View*. Academic Press.
- Fridlund, A. J., Ekman, P., & Oster, H. (1987). Facial expressions of emotion. In *Nonverbal behavior and communication, 2nd ed* (pp. 143–223). Lawrence Erlbaum Associates, Inc.
- Fried, I., Katz, A., McCarthy, G., Sass, K. J., Williamson, P., Spencer, S. S., & Spencer, D. D. (1991). Functional organization of human supplementary motor cortex studied by electrical stimulation. *Journal of Neuroscience*, 11(11), 3656–3666. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.11-11-03656.1991>
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J., Poline, J.-P., Frith, C. D., & Frackowiak, R. S. J. (1994). Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping*, 2(4), 189–210. <https://doi.org/10.1002/hbm.460020402>
- Garcia-Larrea, L., & Peyron, R. (2013). Pain matrices and neuropathic pain matrices: A review. *PAIN*, 154, S29–S43. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.09.001>

- Gardumi, A., Ivanov, D., Hausfeld, L., Valente, G., Formisano, E., & Uludağ, K. (2016). The effect of spatial resolution on decoding accuracy in fMRI multivariate pattern analysis. *NeuroImage*, *132*, 32–42. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.02.033>
- Goldin, P. R., McRae, K., Ramel, W., & Gross, J. J. (2008). The Neural Bases of Emotion Regulation: Reappraisal and Suppression of Negative Emotion. *Biological Psychiatry*, *63*(6), 577–586. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.05.031>
- Grunau, R. E., Oberlander, T., Holsti, L., & Whitfield, M. F. (1998). Bedside application of the Neonatal Facial Coding System in pain assessment of premature infants. *Pain*, *76*(3), 277–286. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(98\)00046-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(98)00046-3)
- Hadjistavropoulos, H. D., Craig, K. D., Grunau, R. V. E., & Johnston, C. C. (1994). Judging Pain in Newborns: Facial and Cry Determinants¹. *Journal of Pediatric Psychology*, *19*(4), 485–491. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/19.4.485>
- Hadjistavropoulos, T., & Craig, K. D. (2002). A theoretical framework for understanding self-report and observational measures of pain: A communications model. *Behaviour Research and Therapy*, *40*(5), 551–570. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(01\)00072-9](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(01)00072-9)
- Hadjistavropoulos, T., Craig, K. D., Duck, S., Cano, A., Goubert, L., Jackson, P. L., Mogil, J. S., Rainville, P., Sullivan, M. J. L., Williams, A. C. de C., Vervoort, T., & Fitzgerald, T. D. (2011). A biopsychosocial formulation of pain communication. *Psychological Bulletin*, *137*(6), 910–939. <https://doi.org/10.1037/a0023876>
- Han, X., Ashar, Y. K., Kragel, P., Petre, B., Schelkun, V., Atlas, L. Y., Chang, L. J., Jepma, M., Koban, L., Losin, E. A. R., Roy, M., Woo, C.-W., & Wager, T. D. (2022). Effect sizes and test-retest reliability of the fMRI-based neurologic pain signature. *NeuroImage*, *247*, 118844. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118844>

- Harrison, S. A., & Tong, F. (2009). Decoding reveals the contents of visual working memory in early visual areas. *Nature*, *458*(7238), Article 7238.
<https://doi.org/10.1038/nature07832>
- Haxby, J. V., Gobbini, M. I., Furey, M. L., Ishai, A., Schouten, J. L., & Pietrini, P. (2001). Distributed and Overlapping Representations of Faces and Objects in Ventral Temporal Cortex. *Science*, *293*(5539), 2425–2430.
<https://doi.org/10.1126/science.1063736>
- Hofbauer, R. K., Rainville, P., Duncan, G. H., & Bushnell, M. C. (2001). Cortical representation of the sensory dimension of pain. *Journal of Neurophysiology*, *86*(1), 402–411. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.86.1.402>
- Horikawa, T., Cowen, A. S., Keltner, D., & Kamitani, Y. (2020). The Neural Representation of Visually Evoked Emotion Is High-Dimensional, Categorical, and Distributed across Transmodal Brain Regions. *IScience*, *23*(5), 101060.
<https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101060>
- Hsu, C.-T., Jacobs, A. M., & Conrad, M. (2015). Can Harry Potter still put a spell on us in a second language? An fMRI study on reading emotion-laden literature in late bilinguals. *Cortex*, *63*, 282–295. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.09.002>
- Huth, A. G., Nishimoto, S., Vu, A. T., & Gallant, J. L. (2012). A Continuous Semantic Space Describes the Representation of Thousands of Object and Action Categories across the Human Brain. *Neuron*, *76*(6), 1210–1224.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.10.014>
- Jaaniste, T., Noel, M., Yee, R. D., Bang, J., Tan, A. C., & Champion, G. D. (2019). Why Unidimensional Pain Measurement Prevails in the Pediatric Acute Pain Context and What Multidimensional Self-Report Methods Can Offer. *Children*, *6*(12), Article 12.
<https://doi.org/10.3390/children6120132>

- Johnston, C. C., & Strada, M. E. (1986). Acute pain response in infants: A multidimensional description. *Pain*, *24*(3), 373–382. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(86\)90123-5](https://doi.org/10.1016/0304-3959(86)90123-5)
- Karmann, A. J., Lautenbacher, S., Bauer, F., & Kunz, M. (NaN/NaN/NaN). The Influence of Communicative Relations on Facial Responses to Pain: Does It Matter Who Is Watching? *Pain Research and Management*, *19*, 15–22.
<https://doi.org/10.1155/2014/195286>
- Karmann, A. J., Maihöfner, C., Lautenbacher, S., Sperling, W., Kornhuber, J., & Kunz, M. (2016). The Role of Prefrontal Inhibition in Regulating Facial Expressions of Pain: A Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Study. *The Journal of Pain*, *17*(3), 383–391. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.12.002>
- Koch, S. B. J., Mars, R. B., Toni, I., & Roelofs, K. (2018). Emotional control, reappraised. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *95*, 528–534.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.11.003>
- Kragel, P. A., Koban, L., Barrett, L. F., & Wager, T. D. (2018). Representation, Pattern Information, and Brain Signatures: From Neurons to Neuroimaging. *Neuron*, *99*(2), 257–273. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.06.009>
- Krishnan, A., Woo, C.-W., Chang, L. J., Ruzic, L., Gu, X., López-Solà, M., Jackson, P. L., Pujol, J., Fan, J., & Wager, T. D. (2016). Somatic and vicarious pain are represented by dissociable multivariate brain patterns. *ELife*, *5*, e15166.
<https://doi.org/10.7554/eLife.15166>
- Kunz, M., Chatelle, C., Lautenbacher, S., & Rainville, P. (2008). The relation between catastrophizing and facial responsiveness to pain. *PAIN*, *140*(1), 127–134.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.07.019>
- Kunz, M., Chen, J.-I., Lautenbacher, S., Vachon-Presseau, E., & Rainville, P. (2011). Cerebral Regulation of Facial Expressions of Pain. *Journal of Neuroscience*, *31*(24),

- 8730–8738. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0217-11.2011>
- Kunz, M., Chen, J.-I., & Rainville, P. (2020). Keeping an eye on pain expression in primary somatosensory cortex. *NeuroImage*, *217*, 116885.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116885>
- Kunz, M., & Lautenbacher, S. (2014). The faces of pain: A cluster analysis of individual differences in facial activity patterns of pain. *European Journal of Pain*, *18*(6), 813–823. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2013.00421.x>
- Kunz, M., Lautenbacher, S., LeBlanc, N., & Rainville, P. (2012). Are both the sensory and the affective dimensions of pain encoded in the face? *PAIN*, *153*(2), 350–358.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.10.027>
- Kunz, M., Meixner, D., & Lautenbacher, S. (2019). Facial muscle movements encoding pain—A systematic review. *PAIN*, *160*(3), 535–549.
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001424>
- Kunz, M., Mylius, V., Schepelmann, K., & Lautenbacher, S. (2004). On the relationship between self-report and facial expression of pain. *The Journal of Pain*, *5*(7), 368–376.
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2004.06.002>
- Kunz, M., Scharmann, S., Hemmeter, U., Schepelmann, K., & Lautenbacher, S. (2007). The facial expression of pain in patients with dementia. *PAIN*, *133*(1), 221–228.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.09.007>
- LaChapelle, D. L., Hadjistavropoulos, T., & Craig, K. D. (1999). Pain Measurement in Persons with Intellectual Disabilities. *The Clinical Journal of Pain*, *15*(1), 13–23.
- Langford, D. J., Bailey, A. L., Chanda, M. L., Clarke, S. E., Drummond, T. E., Echols, S., Glick, S., Ingrao, J., Klassen-Ross, T., LaCroix-Fralish, M. L., Matsumiya, L., Sorge, R. E., Sotocinal, S. G., Tabaka, J. M., Wong, D., van den Maagdenberg, A. M. J. M., Ferrari, M. D., Craig, K. D., & Mogil, J. S. (2010). Coding of facial expressions of

pain in the laboratory mouse. *Nature Methods*, 7(6), Article 6.

<https://doi.org/10.1038/nmeth.1455>

Lazaridou, A., Elbaridi, N., Edwards, R. R., & Berde, C. B. (2018). Chapter 5—Pain Assessment. In H. T. Benzon, S. N. Raja, S. S. Liu, S. M. Fishman, & S. P. Cohen (Eds.), *Essentials of Pain Medicine (Fourth Edition)* (pp. 39-46.e1). Elsevier.

<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-40196-8.00005-X>

Lee, J.-J., Kim, H. J., Čeko, M., Park, B., Lee, S. A., Park, H., Roy, M., Kim, S.-G., Wager, T. D., & Woo, C.-W. (2021). A neuroimaging biomarker for sustained experimental and clinical pain. *Nature Medicine*, 27(1), Article 1.

<https://doi.org/10.1038/s41591-020-1142-7>

Lockwood, P. L., Iannetti, G. D., & Haggard, P. (2013). Transcranial magnetic stimulation over human secondary somatosensory cortex disrupts perception of pain intensity.

Cortex, 49(8), 2201–2209. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.10.006>

Ma, Y., Wang, C., Luo, S., Li, B., Wager, T. D., Zhang, W., Rao, Y., & Han, S. (2016).

Serotonin transporter polymorphism alters citalopram effects on human pain responses to physical pain. *NeuroImage*, 135, 186–196.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.04.064>

Mahmoudi, A., Takerkart, S., Regragui, F., Boussaoud, D., & Brovelli, A. (2012). Multivoxel

Pattern Analysis for fMRI Data: A Review. *Computational and Mathematical*

Methods in Medicine, 2012, e961257. <https://doi.org/10.1155/2012/961257>

Mammucari, A., Caltagirone, C., Ekman, P., Friesen, W., Gainotti, G., Pizzamiglio, L., &

Zoccolotti, P. (1988). Spontaneous Facial Expression Of Emotions In Brain-Damaged Patients. *Cortex*, 24(4), 521–533. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(88\)80046-7](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(88)80046-7)

- Melzack, R. (1989). Phantom limbs, the self and the brain (the D. O. Hebb Memorial Lecture). *Canadian Psychology / Psychologie Canadienne*, 30(1), 1–16.
<https://doi.org/10.1037/h0079793>
- Melzack, R. (2001). Pain and the Neuromatrix in the Brain. *Journal of Dental Education*, 65(12), 1378–1382. <https://doi.org/10.1002/j.0022-0337.2001.65.12.tb03497.x>
- Morecraft, R. J., Louie, J. L., Herrick, J. L., & Stilwell-Morecraft, K. S. (2001). Cortical innervation of the facial nucleus in the non-human primate: A new interpretation of the effects of stroke and related subtotal brain trauma on the muscles of facial expression. *Brain*, 124(1), 176–208. <https://doi.org/10.1093/brain/124.1.176>
- Mullen, K. T. (2019). The response to colour in the human visual cortex: The fMRI approach. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 30, 141–148.
<https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2019.08.001>
- Müri, R. M. (2016). Cortical control of facial expression. *Journal of Comparative Neurology*, 524(8), 1578–1585. <https://doi.org/10.1002/cne.23908>
- Mwangi, B., Tian, T. S., & Soares, J. C. (2014). A Review of Feature Reduction Techniques in Neuroimaging. *Neuroinformatics*, 12(2), 229–244.
<https://doi.org/10.1007/s12021-013-9204-3>
- Nagasako, E. M., Oaklander, A. L., & Dworkin, R. H. (2003). Congenital insensitivity to pain: An update. *PAIN*, 101(3), 213–219.
[https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(02\)00482-7](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(02)00482-7)
- Naselaris, T., Kay, K. N., Nishimoto, S., & Gallant, J. L. (2011). Encoding and decoding in fMRI. *NeuroImage*, 56(2), 400–410.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.073>

- Nath, T., Caffo, B., Wager, T., & Lindquist, M. A. (2022). *A machine learning based approach towards high-dimensional mediation analysis* (p. 2022.10.10.511329). bioRxiv. <https://doi.org/10.1101/2022.10.10.511329>
- Osterweis, M., Kleinman, A., & Mechanic, D. (1987). *The Anatomy and Physiology of Pain. In Pain and Disability: Clinical, Behavioral, and Public Policy Perspectives*. National Academies Press (US). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK219252/>
- Pan, J., Zhan, L., Hu, C., Yang, J., Wang, C., Gu, L., Zhong, S., Huang, Y., Wu, Q., Xie, X., Chen, Q., Zhou, H., Huang, M., & Wu, X. (2018). Emotion Regulation and Complex Brain Networks: Association Between Expressive Suppression and Efficiency in the Fronto-Parietal Network and Default-Mode Network. *Frontiers in Human Neuroscience, 12*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2018.00070>
- Patrick, C. J., Craig, K. D., & Prkachin, K. M. (1986). Observer judgments of acute pain: Facial action determinants. *Journal of Personality and Social Psychology, 50*(6), 1291–1298. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.50.6.1291>
- Pedregosa, F., Varoquaux, G., Gramfort, A., Michel, V., Thirion, B., Grisel, O., Blondel, M., Prettenhofer, P., Weiss, R., Dubourg, V., Vanderplas, J., Passos, A., Cournapeau, D., Brucher, M., Perrot, M., & Duchesnay, É. (2011). Scikit-learn: Machine Learning in Python. *Journal of Machine Learning Research, 12*(85), 2825–2830.
- Ploner, M., Freund, H.-J., & Schnitzler, A. (1999). Pain affect without pain sensation in a patient with a postcentral lesion. *Pain, 81*(1), 211–214. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00012-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00012-3)
- Price, D. D. (2000). Psychological and Neural Mechanisms of the Affective Dimension of Pain. *Science, 288*(5472), 1769–1772. <https://doi.org/10.1126/science.288.5472.1769>

- Price, D. D. (2002). Central Neural Mechanisms that Interrelate Sensory and Affective Dimensions of Pain. *Molecular Interventions*, 2(6), 392.
<https://doi.org/10.1124/mi.2.6.392>
- Prkachin, K. M. (1992). The consistency of facial expressions of pain: A comparison across modalities. *Pain*, 51(3), 297–306. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(92\)90213-U](https://doi.org/10.1016/0304-3959(92)90213-U)
- Prkachin, K. M., Currie, N. A., & Craig, K. D. (1983). Judging nonverbal expressions of pain. *Canadian Journal of Behavioural Science / Revue Canadienne Des Sciences Du Comportement*, 15(4), 409–421. <https://doi.org/10.1037/h0080757>
- Prkachin, K. M., & Solomon, P. E. (2008). The structure, reliability and validity of pain expression: Evidence from patients with shoulder pain. *Pain*, 139(2), 267–274.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.04.010>
- Rainville, P., Carrier, B., Hofbauer, R. K., Bushnell, M. C., & Duncan, G. H. (1999). Dissociation of sensory and affective dimensions of pain using hypnotic modulation. *Pain*, 82(2), 159–171. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00048-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00048-2)
- Rainville, P., Duncan, G. H., Price, D. D., Carrier, B., & Bushnell, M. C. (1997). Pain Affect Encoded in Human Anterior Cingulate But Not Somatosensory Cortex. *Science*, 277(5328), 968–971. <https://doi.org/10.1126/science.277.5328.968>
- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X.-J., Stevens, B., Sullivan, M., Tutelman, P., Ushida, T., & Vader, K. (2020). The Revised IASP definition of pain: Concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9), 1976–1982.
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>
- Ringnér, M. (2008). What is principal component analysis? *Nature Biotechnology*, 26(3), Article 3. <https://doi.org/10.1038/nbt0308-303>

- Rosenberg, M. D., Finn, E. S., Scheinost, D., Papademetris, X., Shen, X., Constable, R. T., & Chun, M. M. (2016). A neuromarker of sustained attention from whole-brain functional connectivity. *Nature Neuroscience*, *19*(1), Article 1.
<https://doi.org/10.1038/nn.4179>
- Roy, M., Piche, M., Chen, J.-I., Peretz, I., & Rainville, P. (2009). Cerebral and Spinal Modulation of Pain by Emotions. *Nature Precedings*, 1–1.
<https://doi.org/10.1038/npre.2009.2885.1>
- Roy, M., Piché, M., Chen, J.-I., Peretz, I., & Rainville, P. (2009). Cerebral and spinal modulation of pain by emotions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(49), 20900–20905. <https://doi.org/10.1073/pnas.0904706106>
- Roy, M., & Wager, T. D. (2017). Neuromatrix theory of pain. In *The Routledge Handbook of Philosophy of Pain*. Routledge.
- Rushworth, M. F. S., Noonan, M. P., Boorman, E. D., Walton, M. E., & Behrens, T. E. (2011). Frontal Cortex and Reward-Guided Learning and Decision-Making. *Neuron*, *70*(6), 1054–1069. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.05.014>
- Russell, J. A., & Fernández-Dols, J. M. (Eds.). (1997). *The Psychology of Facial Expression*. Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511659911>
- Saarimäki, H., Gotsopoulos, A., Jääskeläinen, I. P., Lampinen, J., Vuilleumier, P., Hari, R., Sams, M., & Nummenmaa, L. (2016). Discrete Neural Signatures of Basic Emotions. *Cerebral Cortex*, *26*(6), 2563–2573. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv086>
- Samanez-Larkin, G. R., & Knutson, B. (2015). Decision making in the ageing brain: Changes in affective and motivational circuits. *Nature Reviews Neuroscience*, *16*(5), Article 5.
<https://doi.org/10.1038/nrn3917>

- Sanchis-Segura, C., Aguirre, N., Cruz-Gómez, Á. J., Félix, S., & Forn, C. (2022). Beyond “sex prediction”: Estimating and interpreting multivariate sex differences and similarities in the brain. *NeuroImage*, 257, 119343.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119343>
- Sayette, M., Cohn, J., Wertz, J., Perrott, M., & Parrott, D. (2002). A Psychometric Evaluation of the Facial Action Coding System for Assessing Spontaneous Expression. *J Nonverb Behav*, 25. <https://doi.org/10.1023/A:1010671109788>
- Scherer, K. R., Mortillaro, M., & Mehu, M. (2013). Understanding the Mechanisms Underlying the Production of Facial Expression of Emotion: A Componential Perspective. *Emotion Review*, 5(1), 47–53.
<https://doi.org/10.1177/1754073912451504>
- Schiavenato, M., Byers, J. F., Scovanner, P., McMahon, J. M., Xia, Y., Lu, N., & He, H. (2008). Neonatal pain facial expression: Evaluating the primal face of pain. *PAIN*, 138(2), 460–471. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.07.009>
- Schiavenato, M., & Craig, K. D. (2010). Pain Assessment as a Social Transaction: Beyond the “Gold Standard.” *The Clinical Journal of Pain*, 26(8), 667–676.
<https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e3181e72507>
- Shackman, A. J., Salomons, T. V., Slagter, H. A., Fox, A. S., Winter, J. J., & Davidson, R. J. (2011). The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(3), Article 3.
<https://doi.org/10.1038/nrn2994>
- Sherrington, S. C. S. (1906). *The Integrative Action of the Nervous System*. Yale University Press.

- Sneddon, L. U. (2019). Evolution of nociception and pain: Evidence from fish models. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 374(1785), 20190290. <https://doi.org/10.1098/rstb.2019.0290>
- Solomon, P. E., Prkachin, K. M., & Farewell, V. (1997). Enhancing sensitivity to facial expression of pain. *Pain*, 71(3), 279–284. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(97\)03377-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(97)03377-0)
- Sotocina, S. G., Sorge, R. E., Zaloum, A., Tuttle, A. H., Martin, L. J., Wieskopf, J. S., Mapplebeck, J. C., Wei, P., Zhan, S., Zhang, S., McDougall, J. J., King, O. D., & Mogil, J. S. (2011). The Rat Grimace Scale: A Partially Automated Method for Quantifying Pain in the Laboratory Rat via Facial Expressions. *Molecular Pain*, 7, 1744-8069-7–55. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-7-55>
- Stelzer, J., Chen, Y., & Turner, R. (2013). Statistical inference and multiple testing correction in classification-based multi-voxel pattern analysis (MVPA): Random permutations and cluster size control. *NeuroImage*, 65, 69–82. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.09.063>
- Su, Q., Song, Y., Zhao, R., & Liang, M. (2019). A review on the ongoing quest for a pain signature in the human brain. *Brain Science Advances*, 5(4), 274–287. <https://doi.org/10.26599/BSA.2019.9050024>
- Tétreault, P., Mansour, A., Vachon-Pressseau, E., Schnitzer, T. J., Apkarian, A. V., & Baliki, M. N. (2016). Brain Connectivity Predicts Placebo Response across Chronic Pain Clinical Trials. *PLOS Biology*, 14(10), e1002570. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002570>
- Treede, R.-D., Kenshalo, D. R., Gracely, R. H., & Jones, A. K. P. (1999). The cortical representation of pain. *PAIN*, 79(2), 105–111. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(98\)00184-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(98)00184-5)

- Turk, D. C., & Melzack, R. (2011). *Handbook of Pain Assessment, Third Edition*. Guilford Press.
- Vachon-Preseu, E., Roy, M., Woo, C.-W., Kunz, M., Martel, M.-O., Sullivan, M. J., Jackson, P. L., Wager, T. D., & Rainville, P. (2016). Multiple faces of pain: Effects of chronic pain on the brain regulation of facial expression. *Pain*, *157*(8), 1819–1830. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000587>
- van der Miesen, M. M., Lindquist, M. A., & Wager, T. D. (2019). Neuroimaging-based biomarkers for pain: State of the field and current directions. *Pain Reports*, *4*(4), e751. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000751>
- Van Oudenhove, L., Kragel, P. A., Dupont, P., Ly, H. G., Pazmany, E., Enzlin, P., Rubio, A., Delon-Martin, C., Bonaz, B., Aziz, Q., Tack, J., Fukudo, S., Kano, M., & Wager, T. D. (2020). Common and distinct neural representations of aversive somatic and visceral stimulation in healthy individuals. *Nature Communications*, *11*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19688-8>
- Varoquaux, G. (2018). Cross-validation failure: Small sample sizes lead to large error bars. *NeuroImage*, *180*, 68–77. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.06.061>
- Varoquaux, G., Raamana, P. R., Engemann, D. A., Hoyos-Idrobo, A., Schwartz, Y., & Thirion, B. (2017). Assessing and tuning brain decoders: Cross-validation, caveats, and guidelines. *NeuroImage*, *145*, 166–179. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.10.038>
- Vergun, S., Deshpande, A., Meier, T., Song, J., Tudorascu, D., Nair, V., Singh, V., Biswal, B., Meyerand, M., Birn, R., & Prabhakaran, V. (2013). Characterizing Functional Connectivity Differences in Aging Adults using Machine Learning on Resting State fMRI Data. *Frontiers in Computational Neuroscience*, *7*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncom.2013.00038>

- Wager, T. D., Atlas, L. Y., Leotti, L. A., & Rilling, J. K. (2011). Predicting Individual Differences in Placebo Analgesia: Contributions of Brain Activity during Anticipation and Pain Experience. *Journal of Neuroscience*, *31*(2), 439–452.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3420-10.2011>
- Wager, T. D., Atlas, L. Y., Lindquist, M. A., Roy, M., Woo, C.-W., & Kross, E. (2013). An fMRI-Based Neurologic Signature of Physical Pain. *New England Journal of Medicine*, *368*(15), 1388–1397. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1204471>
- Wall, P. D., McMahon, S. B., & Koltzenburg, M. (2006). *Wall and Melzack's textbook of pain*. Elsevier/Churchill Livingstone.
- Weaverdyck, M. E., Lieberman, M. D., & Parkinson, C. (2020). Tools of the Trade Multivoxel pattern analysis in fMRI: A practical introduction for social and affective neuroscientists. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *15*(4), 487–509.
<https://doi.org/10.1093/scan/nsaa057>
- Weddell, R. A., Douglas Miller, J., & Trevarthen, C. (1990). Voluntary emotional facial expressions in patients with focal cerebral lesions. *Neuropsychologia*, *28*(1), 49–60.
[https://doi.org/10.1016/0028-3932\(90\)90085-3](https://doi.org/10.1016/0028-3932(90)90085-3)
- Williams, A. C. de C. (2002). Facial expression of pain: An evolutionary account. *Behavioral and Brain Sciences*, *25*(4), 439–455. <https://doi.org/10.1017/S0140525X02000080>
- Williams, W. C., Leong, Y. C., Collier, E. A., & Zaki, J. (2019). *Neural correlates of communicating emotion through facial expressions: A simultaneous fMRI and facial EMG study*. PsyArXiv. <https://doi.org/10.31234/osf.io/p2xhq>
- Willis, W. D., Zhang, X., Honda, C. N., & Giesler, G. J. (2001). Projections from the marginal zone and deep dorsal horn to the ventrobasal nuclei of the primate thalamus. *Pain*, *92*(1–2), 267–276. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(01\)00268-8](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(01)00268-8)

- Woo, C.-W., Roy, M., Buhle, J. T., & Wager, T. D. (2015). Distinct Brain Systems Mediate the Effects of Nociceptive Input and Self-Regulation on Pain. *PLOS Biology*, *13*(1), e1002036. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002036>
- Woo, C.-W., Schmidt, L., Krishnan, A., Jepma, M., Roy, M., Lindquist, M. A., Atlas, L. Y., & Wager, T. D. (2017). Quantifying cerebral contributions to pain beyond nociception. *Nature Communications*, *8*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/ncomms14211>
- Xin, J., Zhang, Y., Tang, Y., & Yang, Y. (2019). Brain Differences Between Men and Women: Evidence From Deep Learning. *Frontiers in Neuroscience*, *13*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2019.00185>
- Yeo, T. B. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., Roffman, J. L., Smoller, J. W., Zöllei, L., Polimeni, J. R., Fischl, B., Liu, H., & Buckner, R. L. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, *106*(3), 1125–1165. <https://doi.org/10.1152/jn.00338.2011>
- Zhang, Y., Luo, Q., Huang, C.-C., Lo, C.-Y. Z., Langley, C., Desrivières, S., Quinlan, E. B., Banaschewski, T., Millenet, S., Bokde, A. L. W., Flor, H., Garavan, H., Gowland, P., Heinz, A., Ittermann, B., Martinot, J.-L., Artiges, E., Paillère-Martinot, M.-L., Nees, F., ... for the IMAGEN consortium. (2021). The Human Brain Is Best Described as Being on a Female/Male Continuum: Evidence from a Neuroimaging Connectivity Study. *Cerebral Cortex*, *31*(6), 3021–3033. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhaa408>
- Zhang, Y., Tetrel, L., Thirion, B., & Bellec, P. (2021). Functional annotation of human cognitive states using deep graph convolution. *NeuroImage*, *231*, 117847. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.117847>
- Zheng, W., Woo, C.-W., Yao, Z., Goldstein, P., Atlas, L. Y., Roy, M., Schmidt, L., Krishnan, A., Jepma, M., Hu, B., & Wager, T. D. (2020). Pain-Evoked Reorganization in

Functional Brain Networks. *Cerebral Cortex*, 30(5), 2804–2822.

<https://doi.org/10.1093/cercor/bhz276>

Zhou, F., Li, J., Zhao, W., Xu, L., Zheng, X., Fu, M., Yao, S., Kendrick, K. M., Wager, T. D., & Becker, B. (2020). Empathic pain evoked by sensory and emotional-communicative cues share common and process-specific neural representations. *ELife*, 9, e56929.

<https://doi.org/10.7554/eLife.56929>