

Modulation des activations cérébrales par des odeurs subliminales : une étude en IRM fonctionnelle

Coralie Mignot

▶ **To cite this version:**

Coralie Mignot. Modulation des activations cérébrales par des odeurs subliminales : une étude en IRM fonctionnelle. Neurosciences [q-bio.NC]. Université de Strasbourg, 2019. Français. NNT : 2019STRAJ023 . tel-02390763

HAL Id: tel-02390763
https://theses.hal.science/tel-02390763

Submitted on 3 Dec 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

ÉCOLE DOCTORALE VIE ET SANTE – ED 414

Laboratoire ICube UMR 7357
Equipe Imagerie Multimodale Intégrative en Santé (IMIS)

THÈSE présentée par :

Coralie MIGNOT

soutenue le : **20 juin 2019**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'Université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : **Neurosciences**

Modulation des activations cérébrales par des odeurs subliminales : une étude en IRM fonctionnelle

THÈSE dirigée par :

M. Luc MARLIER, Chargé de recherches CNRS, Laboratoire ICube, Strasbourg

RAPPORTEURS :

Mme Annick FAURION, Docteur d'Etat ès Sciences, Neuro-PSI - Neurobiologie Sensorielle de l'Olfaction et de la Gustation, Paris

M. David VAL-LAILLET, Directeur de recherches, Institut NuMeCan, Saint-Gilles

AUTRES MEMBRES DU JURY :

Mme Stéphanie CHAMBARON (co-encadrante), Chargée de recherches, Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation, Dijon

Mme Anne GIERSCH, Directrice de recherches, Neuropsychologie cognitive et physiopathologie de la schizophrénie, Strasbourg

REMERCIEMENTS

Je remercie Luc Marlier, mon directeur de thèse, pour m'avoir donné l'opportunité de faire cette thèse et d'avoir permis la collaboration avec Givaudan, financeur de ce travail.

Je remercie Stéphanie Chambaron, ma co-encadrante de thèse, pour ses conseils avisés, son suivi et ses relectures. Merci également son soutien sans lequel le projet n'aurait pas été le même.

Je souhaite remercier les membres du jury, Annick Faurion, David Val-Laillet, et Anne Giersch, d'avoir accepté d'évaluer ce travail de thèse, pour leurs commentaires et corrections. Merci également à Didier Trotier, membre invité, pour son suivi de mon travail.

J'aimerais remercier tout particulièrement Daniel Gounot pour sa pédagogie, sa patience. Il m'a rendu accessible les concepts, traitements et analyses IRM qui m'étaient bien obscurs au début.

J'aimerais remercier l'entreprise Givaudan grâce à laquelle ce travail de thèse a pu être financé, en la personne de Thierry Audibert. Merci également à Paddy Nicholson d'avoir rendu possible la collaboration avec le district Neurosciences à Ashford. Je remercie Ioannis Kontaris, directeur du pôle Recherche en Neurosciences de l'entreprise Givaudan, pour sa contribution aux différentes étapes de ce projet, et son accueil à Ashford lors de ma venue en 2017. Je remercie également Giuliano Gaeta, notre référent scientifique, pour son suivi, ses remarques pertinentes et ses encouragements. Merci également à Leo Murison et à Pauline Joussain pour l'interface efficace avec Givaudan, et leurs conseils scientifiques.

J'aimerais remercier également l'équipe Imagerie Multimodale Intégrative en Santé du laboratoire ICube de Strasbourg. Merci à Corinne Marrer pour les acquisitions IRM, avec qui j'ai beaucoup apprécié travailler. Je remercie Julien Lamy et Paulo Loureiro de Sousa pour leurs conseils techniques qui m'ont été d'une très grande utilité. Merci à Jean-Paul Armspach puis Laura Harsan de m'avoir accueillie et

conseillée dans leur équipe de recherche. Merci à Daniel Grucker d'avoir été le médecin investigateur de ce projet. Merci à Jack Foucher pour sa participation au comité de suivi et ses conseils. Merci à Lionel Landré pour avoir passé un peu de temps sur ce projet lorsque j'en avais besoin. Merci à Chrystelle Po et Christelle Charles. Merci également à toutes les personnes qui se sont portées volontaires pour cette recherche. Je remercie également Sophie Nicklaus, Charlotte Sinding, et Marine Mas, du Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation de Dijon.

Un grand merci à Laetitia et Elena, avec qui nous avons formé un trio irremplaçable, ma thèse n'aurait vraiment pas été la même sans elles. Merci à Manon et Ewa, les meilleures co-bureaux que j'ai eues. Merci à Meltem, qui inspire la force et le courage. Merci à Marion pour ses conseils scientifiques et sa gentillesse. Merci à Aude à qui je dois beaucoup, car ce travail n'aurait pas été possible sans ses compétences. A tous ceux que j'ai croisés et qui ont rendu mes journées au laboratoire lumineuses, merci : Mary, Fabrice, Amir, Henrique, Lucas...

Merci à mes amis, nouveaux ou de longue date, dont l'impact sur le déroulement de ma thèse a été important, mais surtout positif : Lucie, Emilie, Caro et Krukru, Marie, Alexy, Jérôme, Mickaël, Alicia, Marine, Elise, Gaetan. Je suis heureuse qu'après toutes ces années, nous trouvions toujours la possibilité de nous réunir.

Yvette, Jean-Claude, merci de m'avoir toujours fait me sentir chez moi. Cédric et Marie, Anthony, Julie, merci de m'avoir acceptée parmi vous.

Mamy, ton soutien est la plus belle chose que tu m'as offerte. Merci. Papy, est-ce que ma soutenance était plus rigolote vue de dessus ? J'ai fort pensé à toi.

Maman, Papa, je suis fière de vous avoir tous les deux comme piliers, et j'aimerais que vous le réalisiez à la lecture de ces remerciements.

Jérémy, à l'idée de te dédier un paragraphe, je te vois déjà soupirer (mais sourire intérieurement). Pourtant, tu mérites une place à part. J'espère qu'à travers ces lignes tu mesures toute la gratitude que je te porte, je nous souhaite un bel avenir.

TABLE DES MATIERES

Introduction générale 1

Première partie : Etat de l'art 3

1. Formation d'un percept olfactif 4
2. Attention et conscience 13
3. L'olfaction subliminale : une approche centrée sur l'attention 17
   3.1. Impact of subliminal odours on physiology, perception and behaviour 19
   3.2. What is a subliminal odour? 22
   3.3. Attention determines the impact of subliminal odours 27
   3.4. Cognitive integration of subliminal odours 33
4. Apport de l'IRM fonctionnelle dans la compréhension des processus olfactifs subliminaux 37
   4.1. Principe de l'IRM fonctionnelle 37
   4.2. Contributions de l'IRM fonctionnelle dans les études sur l'olfaction 42
   4.3. Olfaction subliminale en IRM fonctionnelle 46
   4.4. L'analyse en Composantes Indépendantes (*ICA*) 48

Problématique 50

Deuxième partie : Traitement cérébral des odeurs subliminales : une étude en IRM fonctionnelle 51

Introduction 54
Method 56
Results 66
Discussion 70

Troisième partie : Discussion générale 80

1. Des réseaux d'activation spécifiques à la sesion d'olfaction subliminale 81
2. Un DMN modifié 83
3. Un rôle clé des processus attentionnels 83
4. Interaction des processus visuels et olfactifs (multisensorialité) 85

5. Aspects méthodologiques 86
6. Perspectives d'applications dans le domaine de la prise alimentaire 95

Conclusion générale 101

Annexes

Références Bibliographiques

TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Coupe de l'épithélium olfactif 6
Figure 2 : Détection olfactive représentée par l'intensité perçue en fonction de la concentration en odorant 9
Figure 3 : Olfactory concentrations used in subliminal olfaction studies with respect to the olfactory thresholds 24
Figure 4 : Aimantation moyenne (M) 38
Figure 5 A : Relaxation transversale 40
Figure 5 B : Relaxation longitudinale 40
Figure 6 : Experimental design 60
Figure 7 : Brain maps representing attention toward WP among WP-CC contrast ..68
Figure 8 : Spatial map of Independent Component (i) in the subliminal session 69
Figure 9 : Spatial maps of mean Independent Components (ii), (iii), (iv) and (v) specifically found in the subliminal session 70

Tableau 1 : Weights for the modelling of attention 66-67

ABREVIATIONS

ATP : Adénosine triphosphate
BOLD : *Blood Oxygen Level Dependent*
DAN : *Dorsal Attention Network*
DMN : *Default Mode Network*
DSM-5 : *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, 5th edition*
EEG : Electro-encéphalographie / Electro-encéphalogramme
ELM : *Elaboration Likelihood Model*
EOG : Electro-olfactogramme
EPI : *Echo Planar Imaging*
FID : *Free Induction Decay*
GABA : Acide Gamma Amino-Butyrique
GLM : *General Linear Model*
GWT : *Global Workspace Theory*
IAT : *Implicit Association Test*
ICA : *Independent Component Analysis*
ICD-10 : *International statistical Classification of Diseases and related health problems, 10th edition*
IMC : Indice de Masse Corporelle
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
LPC : *Late Positive Complex*
MEG : Magnétoencéphalographie
MITSCOP : *Misfit Theory of Spontaneous Conscious Odour Perception*
RF : Onde radiofréquence
RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
OBP : *Odour Binding Protein*
PNA : Programme National pour l'Alimentation
PNNS : Programme National Nutrition Santé
PO : Plan Obésité
QST : *Quality-Space Theory*
TE : Temps d'écho
TOCL : Test Olfactif Clinique de Lyon
TR : *Time to Repeat*

INTRODUCTION GENERALE

De toutes les sensations éprouvées au cours d'une journée, il est rare que ce soient celles se rapportant à l'olfaction qui soient les plus rappelées. L'esthétique d'une peinture, d'un film, ou la justesse de la voix d'un chanteur, sont généralement plus estimées que la douceur d'un parfum. Pourtant, les odeurs font partie intégrante de notre quotidien. Nous avons tendance à restreindre leur contribution uniquement au rôle social qu'elles exercent (parfums, etc.), mais l'olfaction endosse également d'autres rôles importants tels que l'alerte face à un danger (toxicité de l'air ambiant, etc.), ou la sélectivité alimentaire.

Cette large palette de fonctions de l'olfaction repose sur des expériences propres à chaque individu. En effet, l'olfaction est le sens le plus lié aux émotions et à la mémoire, notamment autobiographique et épisodique (1). Ainsi, les odeurs sont les stimulus qui ré-évoquent les souvenirs les plus anciens (2). Cela explique notamment que l'olfaction soit sujette à une forte variabilité inter-individuelle (3), ce qui en fait l'un des sens les plus fascinants, mais également l'un des plus difficiles à étudier. Ainsi, les odeurs peuvent influencer certains comportements, y compris lorsqu'elles sont présentes à des intensités tellement faibles qu'elles ne sont pas remarquées consciemment : c'est ce que nous nommerons tout au long de ce travail les odeurs subliminales. Ces odeurs subliminales semblent même influencer nos choix alimentaires. Cependant, les mécanismes qui sous-tendent cette influence sont aujourd'hui très peu décrits par la littérature scientifique.

Le système de mesure qui nous est apparu comme le plus adapté pour étudier ces mécanismes est l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf). En effet, au cours d'une étude sur la modalité olfactive, il est indispensable de faire le lien avec des processus cérébraux (4). Une odeur est en effet l'intégration cérébrale d'une entité chimique (l'odorant), c'est une création mentale construite à partir de l'information véhiculée par cette entité combinée à différents facteurs (sensoriel, contextuel, etc.) et faisant appel à différentes fonctions telles que la mémoire, les émotions. Par ailleurs, les processus subliminaux sont non-conscients, et doivent donc être investigués par des méthodes qui ne nécessitent pas une interrogation directe de l'individu testé, ce qui est tout à fait possible avec l'IRMf.

L'IRM fonctionnelle a été retenue dans ce travail de thèse pour investiguer plus avant les processus cérébraux dévolus à l'olfaction subliminale. La mise en place de ce travail a mis en lumière des points de discussion essentiels sur la relation entre

odeurs subliminales et processus attentionnels, qui ont fait l'objet d'une revue de littérature.

Par ailleurs, les odeurs entretiennent un lien très particulier avec l'alimentation, de par des interactions privilégiées avec le métabolisme, les mécanismes cérébraux émotionnels et mnésiques. En ce sens, nous discuterons de l’intérêt majeur de l’utilisation des odeurs subliminales dans l'investigation des choix alimentaires, et de la possibilité d’être de bonnes candidates pour des applications préventives ou thérapeutiques.

Ces travaux de thèse ont été menés au laboratoire ICube de Strasbourg (UMR7357, laboratoire des sciences de l'Ingénieur, de l'Informatique et de l'Imagerie) ; ils ont bénéficié d'une collaboration avec le Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation de Dijon, et ont pu être réalisés grâce au soutien financier et scientifique de l'entreprise Givaudan UK Ltd d’Ashford.

PREMIERE PARTIE : ETAT DE L'ART

1. Formation d'un percept olfactif

Quelques définitions

Souvent, les termes "odeur" et "odorant" sont employés indifféremment par abus de langage. Pour gagner en précision, voici quelques définitions précises de notions que nous utiliserons dans la suite de ce manuscrit.

Un odorant, anglicisme couramment utilisé, est une molécule volatile, voire un groupement de molécules volatiles, qui peuvent stimuler le système sensoriel olfactif (au niveau de l'épithélium olfactif) situé en haut de la cavité nasale. On parle également de molécule odoriférante. Ces molécules peuvent atteindre les récepteurs soit par voie orthonasale (par les narines) soit par voie rétronasale (en remontant par l'arrière de la bouche).

Un composé volatile appartient à la famille des composés organiques, et est constitué d'atomes provenant de diverses familles dont les plus fréquentes sont les alcools, les aldéhydes, les cétones, les esters, et les lactones (5). Du fait de sa faible masse moléculaire, il est capable de se lier aux récepteurs olfactifs. Sa pression partielle de vapeur (la pression qu'aurait le composé s'il occupait à lui seul tout le volume considéré) est élevée à la pression atmosphérique, ce qui se traduit par une propagation facilitée sous forme de gaz dans l'air ambiant. Cela lui permet également de se solubiliser plus facilement dans la couche de mucus qui tapisse l'épithélium olfactif.

Une odeur, une fragrance, un parfum, sont des mots qui font référence à une odeur formée d'un bouquet d'entités olfactives. Il s'agit d'un percept, c'est-à-dire un traitement global à la fois sensoriel et cognitif d'un odorant ou d'un mélange d'odorants.

Un arôme est une molécule ou groupement de molécules volatiles qui sont notamment libérées lors de l'interaction avec les enzymes salivaires au cours de la mastication d'aliments. Ces molécules volatiles empruntent la voie rétronasale.

Une saveur correspond à la perception gustative pure de composés sapides activant les récepteurs gustatifs situés sur la langue et sur diverses structures de la cavité orale.

Une sensation trigéminale décrit la sensibilité mécanique, thermique, proprioceptive, kinesthésique et chimique dont le piquant, le froid, l'astringence, le salé, etc. Dans notre cas ces sensations sont liées à l'olfaction ou la gustation. Elle est rendue possible par des interactions entre les molécules volatiles et les terminaisons nerveuses du nerf trijumeau (V^{ème} nerf crânien) au niveau de la face, qui se subdivise en branches ophtalmique, maxillaire et mandibulaire. A noter que ce nerf est également responsable de la transmission de la douleur au niveau de la tête et de la face.

Une flaveur est représentée par l'ensemble des sensations décrites ci-dessus (olfactives, gustatives et trigéminales) et expérimentées la plupart du temps en combinaison au cours d'un repas.

L'épithélium olfactif

Seuls les odorants empruntant la voie orthonasale seront décrits dans le cadre de ce manuscrit de thèse. Néanmoins, les odorants, tout comme les arômes, dépendent du même organe sensoriel : l'épithélium olfactif. Celui-ci est situé au sommet de la cavité nasale comme nous l'avons vu précédemment, il est plaqué contre l'os cribriforme (ou lame criblée de l'ethmoïde). Il est constitué de trois populations de cellules : les cellules ciliées, les cellules basales, et les cellules de soutien (**Figure 1**).

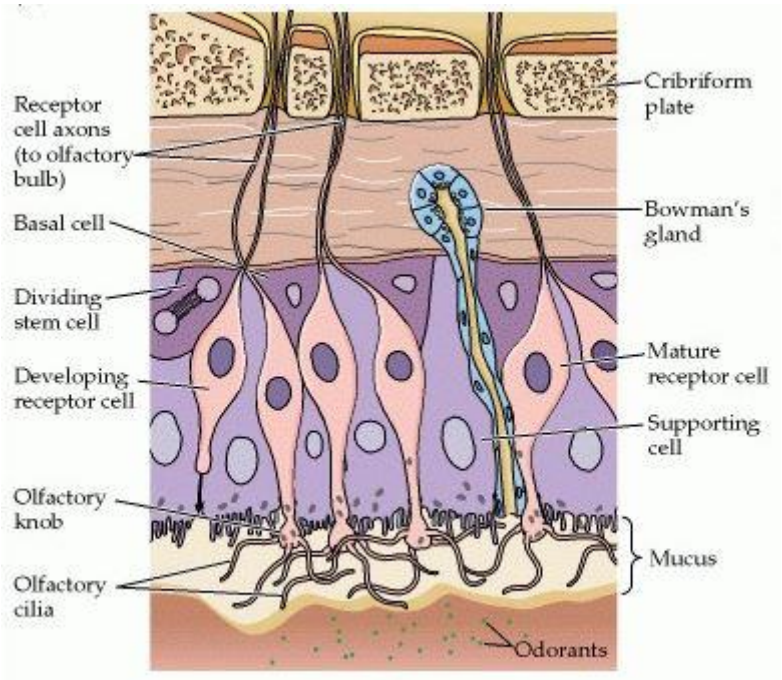


Figure 1 : Coupe de l'épithélium olfactif, d'après Purves (6).

Les cellules de soutien détoxifient les composés chimiques potentiellement dangereux. Les cellules basales permettent de renouveler régulièrement les cellules ciliées. Les cellules ciliées quant à elles sont responsables de la transduction du signal. Comme leur nom l'indique, elles possèdent des cils récepteurs qui baignent dans un mucus protecteur. C'est au niveau de ces cils que se trouvent les protéines transmembranaires responsables de la réception de l'odorant. Les cellules ciliées sont de véritables neurones bipolaires qui projettent leur axone dans le système nerveux central au niveau du bulbe olfactif (7,8). Cela en fait un système original car il s'agit du seul cas de figure dans lequel les neurones sont "externes" et communiquent directement avec l'environnement extérieur.

La transduction olfactive : conversion de l'information chimique en information électrique

L'interaction odorant/récepteur est rendue possible grâce à un transporteur OBP (*Odour Binding Protein*) de la famille des lipocalines (9), qui sont généralement dédiées à la liaison de molécules lipophiles. Le transporteur OBP véhicule donc les substances odorantes à travers le mucus protecteur jusqu'aux récepteurs. Environ

400 types de protéines réceptrices sont à ce jour répertoriées chez l'homme (provenant d'un millier de gènes dont la majorité sont des pseudogènes, c'est-à-dire qu'ils ne s'expriment pas) (10,11). Un récepteur peut être activé par plusieurs odorants, tout comme un odorant peut activer différents récepteurs (12). C'est en fait la combinaison de différents récepteurs activés par un même odorant qui code pour une odeur particulière. Ainsi, les possibilités de discrimination d'odeurs sont quasi-illimitées (13).

Une fois la liaison de l'odorant sur son récepteur effectuée, une cascade moléculaire se met en place. L'un des mécanismes les plus connus repose sur le couplage de chaque récepteur à une protéine G (G_{olf}). Ce couplage engendre à terme un échange d'ions de part et d'autre de la membrane neuronale de la cellule ciliée, ce qui induit une dépolarisation de celle-ci, et donc la formation d'un influx nerveux.

Ce potentiel d'action est la première étape du processus perceptuel : il caractérise l'information olfactive qui ira rejoindre différentes structures cérébrales pour y être traitée, puis acheminée dans d'autres "centres de traitement". Il est à noter néanmoins que les récepteurs couplés aux protéines G ne sont pas le seul type de récepteurs olfactifs (14).

Premières étapes cérébrales

Les décharges engendrées par transduction du signal au niveau des cellules ciliées se propagent tout le long de leurs axones, qui forment des faisceaux appelés filia. L'ensemble des filia représente les deux nerfs olfactifs (I^{er} nerf crânien). Les projections de ces nerfs sont ipsilatérales. Les filia pénètrent dans le cerveau par la plaque cribriforme et se projettent dans les deux **bulbes olfactifs** ipsilatéraux. A noter que par convention, on parle souvent du bulbe olfactif et non des deux bulbes. Le bulbe est le premier centre de traitement de l'information olfactive. Il se subdivise en glomérules qui reçoivent chacun les projections d'un seul type de récepteurs. La projection de chaque récepteur fait synapse avec les dendrites des cellules mitrales ou des cellules à panache (15) avant que l'information ne soit envoyée dans d'autres structures cérébrales. Le pattern d'activation des glomérules est complexe et repose notamment sur des interneurones : il oscille entre excitation des cellules mitrales via

des cellules granulaires glutamatergiques ; et inhibition des cellules mitrales via des cellules granulaires GABAergiques ou des cellules périglomérulaires GABAergiques et dopaminergiques (16,17). La carte spatiotemporelle d'activation des glomérules depuis les récepteurs olfactifs, ou **code combinatoire**, se réfère à une odeur particulière (7). Ce percept olfactif sera ensuite traité au niveau cognitif par d'autres aires cérébrales selon différents critères allant au-delà des aspects sensoriels (par exemple la pertinence de la rencontre de cette odeur dans un environnement donné). Ces aspects seront abordés ultérieurement.

Dimensions de la perception olfactive

Il est possible de définir trois dimensions de la sensation olfactive : l'intensité, la valeur hédonique (ou préférence), et la qualité. Ces trois variables sont objectivables, même si, en fonction des différents récepteurs présents chez les individus et de leur vécu, on peut considérer qu'elles ont aussi une part de subjectivité.

La combinaison de caractéristiques subjectives avec des critères plus objectifs nous permet de construire un percept global et donc de reconnaitre l'odeur : on parle d'**identification ou de reconnaissance** olfactive.

L'intensité correspond au niveau de sensation olfactive. Cette intensité est mesurable par des techniques psychophysiques, et l'on peut la rapporter à la concentration du stimulus. Cette concentration correspond à la proportion d'une substance dans un mélange liquide ou gazeux, soit le nombre de moles par unité de volume. Au niveau périphérique, le codage de l'intensité se traduit par une fréquence de décharge des potentiels d'action particulière au niveau des cellules mitrales (18,19). Cette fréquence d'impulsions augmente lorsque la concentration d'odorant augmente, l'intensité perçue est donc plus élevée. Ce niveau d'activation contribue à la richesse du code combinatoire. De plus, pour un même odorant, à une même concentration, l'intensité perçue peut être différente d'un individu à l'autre : une odeur qui nous parait si intense que cela nous incommode peut-être imperceptible pour un autre que nous. Il parait donc important à ce stade d'introduire la notion de **seuil individuel de détection olfactive**. Il s'agit de la concentration d'odorant la plus faible

pouvant être détectée. Par convention, le seuil est atteint lorsque l'odeur est détectée dans 50% des cas. Celui-ci varie en fonction du type d'odorant, d'un individu à l'autre, et pour un même individu, en fonction de son statut physiologique (état prandial par exemple) et psychologique, ainsi qu'en fonction du degré de familiarité du stimulus. Au-dessus du seuil de détection olfactive, l'individu perçoit l'odorant, c'est la zone supraliminaire (**Figure 2**). Au-dessous, il ne le perçoit pas : c'est la zone infraliminaire (ou infraliminale). Autour du seuil se trouve une zone dans laquelle la sensation olfactive est incertaine : c'est la zone périliminaire.

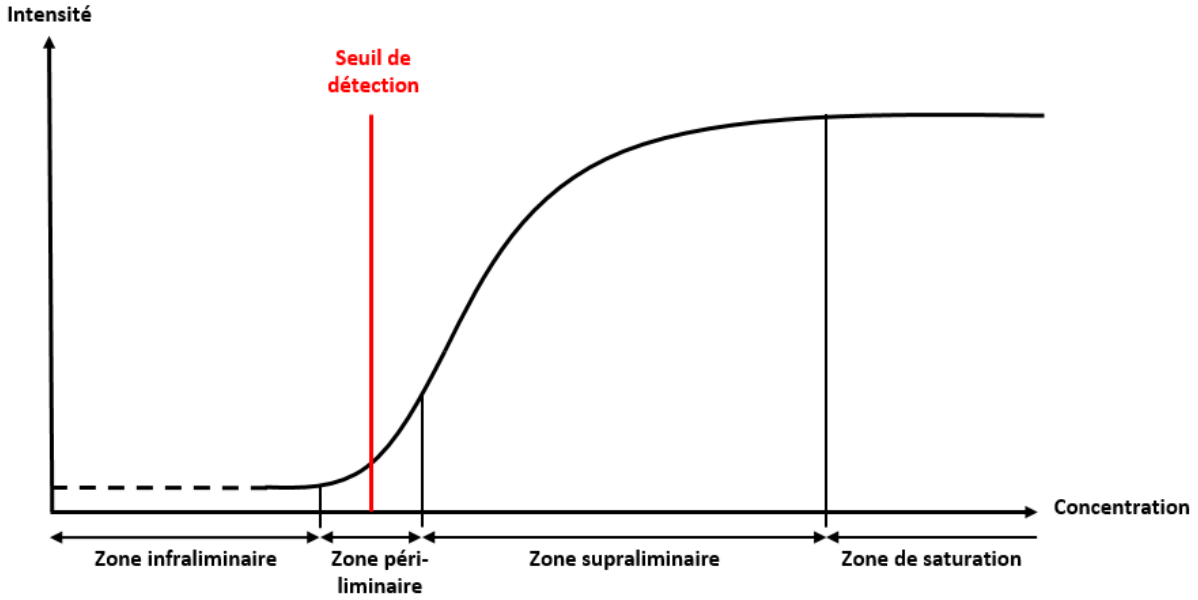


Figure 2 : Détection olfactive représentée par l'intensité perçue en fonction de la concentration en odorant. Inspiré de Sauvageot (20).

Le seuil de détection olfactive peut-être mesuré par différentes techniques issues de la psychophysique qui ne seront pas détaillées ici.

Une des autres dimensions de la perception olfactive est la **valeur hédonique**, c'est-à-dire la propension d'une odeur à être agréable ou désagréable. Il s'agit du deuxième paramètre décrit ici, mais généralement le premier à être remarqué lors de la rencontre avec un odorant. La valeur hédonique est liée aux émotions, dont les mécanismes cérébraux sont fortement sollicités lors du traitement olfactif. L'olfaction est de ce fait souvent décrite comme le sens le plus émotionnel (21).

La familiarité est une autre des caractéristiques principales d'une odeur. Elle est liée à la capacité à reconnaître une odeur (sans être forcément capable de la nommer).

La familiarité repose sur un répertoire olfactif construit tout au long de la vie : fréquence et occurrence des stimulations olfactives dans la vie de tous les jours, élaboration de préférences, intégration multi-sensorielle en lien avec un contexte particulier, etc. La première rencontre avec une odeur est généralement la plus importante et reste bien mémorisée (22). Ainsi, l'olfaction a cette capacité à évoquer les souvenirs autobiographiques les plus prégnants mais aussi les plus anciens (23). Il faut dire que le trajet principal de l'information olfactive passe par les aires cérébrales responsables de la mémoire (l'hippocampe notamment).

Les critères subjectifs et les dimensions objectives de la sensibilité olfactive énoncés précédemment font de l'olfaction un sens sujet à de **fortes variations interindividuelles.** Le principal défi d'une étude menée sur ce sens est donc de s'affranchir au maximum de ces différences interindividuelles, ou tout au moins de pouvoir expliquer et interpréter les résultats portant sur un échantillon de sujets à la lumière de ces différences. Les différences interindividuelles en récepteurs olfactifs, le sexe, la culture, le niveau éducatif, les croyances, sont autant de variables qui peuvent moduler la détection olfactive, la perception olfactive ou le comportement subséquent (24–29).

Trajet cérébral de l'information olfactive

Depuis une quinzaine d'années, l'IRM fonctionnelle a permis une avancée considérable dans la compréhension des mécanismes cérébraux dévolus à la perception d'une odeur et aux fonctions qui s'y entremêlent. Nous allons donc détailler maintenant le trajet cérébral de l'information olfactive, mettant en avant la contribution de l'IRM dans ces découvertes.

Après le bulbe olfactif, que nous avions détaillé dans la partie "Premières étapes de la formation d'un percept olfactive", le signal poursuit son chemin. Les aires recevant des projections directes du bulbe sont considérées comme appartenant au cortex olfactif primaire. Il s'agit du cortex piriforme, du noyau antérieur de l'amygdale, et, via le pédoncule olfactif, du cortex entorhinal rostral (30). Cette première étape constitue en soi une particularité par rapport aux autres sens : le thalamus, habituellement premier relais sensoriel impliqué notamment dans la sélection attentionnelle, est

absent des premières étapes de l'olfaction (31). Les aires olfactives secondaires sont celles qui reçoivent des projections du cortex olfactif primaire : thalamus, hypothalamus, hippocampe et gyrus parahippocampique, insula, cortex orbitofrontal (32,33). Au niveau temporel, comme le confirme cette étude menée en EEG et IRM fonctionnelle (30), l'information olfactive transite d'abord vers le cortex olfactif primaire avant de s'étendre aux aires limbiques et d'être enfin envoyées vers le cortex orbitofrontal. Ainsi, c'est là la deuxième particularité du système olfactif : les projections ne rejoignent pas directement le néocortex mais en premier lieu l'allocortex (caractérisé par un nombre de couches cellulaires plus réduit) ; de même que les aires limbiques sont impliquées aux stades les plus précoces, et pourraient être une "plaque tournante", permettant à l'information olfactive d'être distribuée vers d'autres aires (34). Une voie indirecte impliquant un petit faisceau de fibres passe également par le thalamus médiodorsal pour aller rejoindre le cortex orbitofrontal (35).

Jusqu'à récemment, les fonctions étaient généralement représentées comme suit : le cortex olfactif primaire est impliqué dans les processus perceptifs de bas niveau, les aires limbiques dans les processus mnésiques et émotionnels, et les aires préfrontales dans les processus de plus haut niveau, dont la demande cognitive est plus élevée. Mis à part les cortex olfactifs primaire et secondaire, d'autres aires sont également sollicitées plus ou moins systématiquement par le traitement d'une odeur : cela dépend de l'évocation de celle-ci (de ses dimensions subjectives) (34). Ces aires sont le striatum ventral (tubercule olfactif), l'hypothalamus, le gyrus temporal moyen gauche, le pôle temporal, le cingulaire antérieur, le cortex préfrontal, le cervelet (30,34,36). Cependant, nous allons voir à travers des exemples d'études en IRM fonctionnelle que les fonctions olfactives semblent être traitées de manière bien plus complexe. En effet, elles s'organiseraient en réseaux cérébraux dont les variables spatiale et temporelle évolueraient en fonction de paramètres multiples tels que l'environnement, le contexte, l'état interne de l'individu, etc.

Cortex piriforme

Il a été montré que le niveau d'activation du cortex piriforme et du cortex entorhinal est corrélé à l'évaluation subjective de l'intensité d'une odeur (37), faisant du cortex piriforme un premier relais de traitement de l'intensité. Le cortex piriforme est

également plus activé lors de l'exposition à des odeurs désagréables comparativement à des odeurs agréables (38).

Par ailleurs, le cortex piriforme postérieur serait impliqué dans la formation de la représentation mentale et la catégorisation de l'odeur (39). Dans une étude de Fournel et collaborateurs (40), les odorants dont l'activité du cortex piriforme postérieur était similaire partageaient des propriétés perceptuelles similaires (plaisir, intensité, familiarité et comestibilité…) ; tandis que les odorants dont l'activité était similaire dans le cortex piriforme antérieur avaient des caractéristiques chimiques similaires (classes d'atomes, longueur de la chaîne carbonée principale, groupes fonctionnels, etc.).

Tubercule olfactif (striatum ventral)

Chez l'homme, le tubercule olfactif (appartenant au striatum ventral) est impliqué dans la différenciation odeur trigéminale / non-trigéminale (et donc dans la reconnaissance de la nature de l'odorant) (41). Le tubercule olfactif répond aussi aux odorants attendus (c'est-à-dire que l'individu sait qu'il se trouve dans un contexte dans lequel il est susceptible de rencontrer ces odorants, ses attentes envers l'environnement et son attention vis-à-vis de celui-ci sont donc élevées) comparativement à ceux non-attendus (42). Il jouerait donc un rôle au niveau de l'attention précoce allouée aux odeurs (43).

Thalamus médiordorsal (ou dorsomédian)

Le thalamus médiodorsal est anatomiquement connecté au cortex piriforme et au cortex orbitofrontal. Sa fonction reste indéterminée, mais il pourrait être impliqué dans la discrimination qualitative de l'odeur, et dans des phénomènes d'apprentissages ou d'attention olfactifs (35,44).

Amygdale

L'amygdale est impliquée dans l'intégration de l'intensité d'une odeur, mais de manière surprenante, pas dans celle de sa valence hédonique selon Anderson et collaborateurs (45). Il semble néanmoins que l'amygdale soit sollicitée en réponse aux odeurs aversives (38,46,47), elle a donc bien un rôle à jouer dans l'intégration de la valence hédonique.

Cortex orbitofrontal

Certaines sub-divisions du cortex orbitofrontal sont impliquées dans l'intégration de la valence hédonique de l'odeur (45). Ainsi, la partie médiane est activée par les odeurs plaisantes (niveau d'activation corrélé à la notation subjective de cette valence hédonique positive) ; en revanche, la valence hédonique négative subjective est corrélée au niveau d'activation du cortex orbitofrontal latéral gauche (37). Ce dernier est également sollicité lors du jugement actif (et non de la réception passive de l'odeur) de la valence hédonique d'une odeur par l'individu (38). Enfin, il a été montré au cours d'une étude de connectivité fonctionnelle (48) que le cortex piriforme et l'amygdale distribueraient l'information olfactive vers d'autres aires tandis que le cortex orbitofrontal serait en bout de chaîne et réceptionnerait les différentes informations pour les combiner.

Cingulaire antérieur

La partie antérieure du cortex cingulaire antérieur est activée par les odeurs plaisantes, et serait donc ainsi impliquée dans l'intégration de la valence hédonique de l'odeur (37).

2. Attention et conscience

Quelques définitions générales

Avant toute chose, définissons quelques termes qui seront d'intérêt pour la suite de notre propos.

Extéroception et intéroception : l'extéroception est la perception du monde qui nous entoure, et la prise en compte d'informations en provenance de l'extérieur. En revanche, l'intéroception correspond à la perception de signaux internes qu'ils soient physiologiques ou psychologiques.

Explicite et implicite : ce qui est explicite peut être rapporté notamment verbalement, à l'inverse de l'implicite. L'implicite est sous-entendu voire non-conscient.

Congruence et incongruence : la congruence correspond à une concordance de deux facteurs en termes de représentation mentale, qui conduit généralement à une

facilitation du traitement perceptif et/ou cognitif résultant de cette association. A l'inverse, l'incongruence peut engendrer une dissonance et perturber le traitement cognitif subséquent. Toutes deux appartiennent à une forme de logique qui peut être explicite ou implicite.

Mémoire épisodique : la mémoire épisodique est une mémoire ancrée dans le temps et l'espace. Elle rend compte d'un événement précis. Elle peut également être appelée mémoire autobiographique. La mémoire épisodique se construit entre autres grâce à la convergence au niveau du cortex entorhinal de différentes informations à la fois extéroceptives et intéroceptives qui sont encodées et stockées dans l'hippocampe.

Inconscient, conscient, attention

L'inconscient : d'un point de vue neuroscientifique, l'inconscient est un état caractérisé par l'absence de conscience, dans lequel le niveau d'éveil ainsi que le niveau de conscience de soi et de son environnement extérieur sont tous deux au plus bas. Il est à différencier des processus non-conscients qui bien qu'ils échappent à la conscience, peuvent se produire à un niveau d'éveil maximal. Il est vrai que d'autres champs scientifiques ou courants de pensée tels que la psychanalyse, attribuent des définitions bien différentes à ces termes, pour lesquelles nous ne rentrerons pas ici dans le détail.

La conscience : elle correspond à un niveau d'éveil associé à un niveau de rapportabilité (qu'il s'agisse de faits, d'actions, d'extéroception ou d'intéroception) élevés. La rapportabilité est la capacité à communiquer à autrui (ou à se formuler intérieurement) le contenu de ce dont on est conscient. La conscience permet ainsi une analyse critique de ce contenu, et d'adapter son comportement en conséquence. Il existe différents types de conscience décrits dans la littérature, et dont la classification exacte n'est pas consensuelle aujourd'hui encore. Selon Ned Bloch, deux types de conscience co-existent : le principe de conscience d'accès stipule que si l'on est conscient de quelque chose, son contenu est disponible pour être utilisé et manipulé mentalement à haut niveau cognitif ; tandis que la conscience phénoménale, ou qualia, correspond à « l'effet que cela fait de […] ». La conscience

d’accès est souvent décrite comme un « problème facile », car elle représente un percept qui peut être sondé grâce à des tests psychophysiques ou cognitifs particuliers. La conscience phénoménale représente le « problème difficile » car elle est totalement subjective et donc difficilement prédictible ou reproductible.

L’intuition est un processus cognitif permettant d’utiliser des informations non-conscientes pour prendre des décisions conscientes.

Le but est un objectif à atteindre qui est potentiellement gratifiant pour l’individu. Il peut être explicite ou implicite.

L’attention permet la hiérarchisation et la sélection d’informations pertinentes à traiter par le cerveau dans un contexte donné. Elle a longtemps été considérée comme un filtrage précoce nécessaire à tout traitement perceptif (qu’il s’agisse d’extéroception ou d’intéroception). Cependant, il est admis aujourd’hui que différents niveaux d’attention sont à considérer (49) : l’attention soutenue, qui est un niveau basal permettant de maintenir un niveau de vigilance ou d’éveil suffisants à une tâche cognitive ; l’attention sélective qui correspond au filtrage séquentiel des informations nouvelles et/ou pertinentes ; et un niveau élevé d’attention qui permet de maintenir les informations en vue d’un traitement conscient. L’attention peut être endogène (top-down), c'est-à-dire l’attention modulée par l’état interne, le but et les motivations de l’individu ; ou exogène (bottom-up), s’attachant à la saillance, c'est-à-dire la nouveauté ou la pertinence, des stimulus provenant de l’environnement. Elle peut également être contrôlée (orientée volontairement vers une cible) ou automatique (état d’alerte).

L’attention et la conscience ont-elles un substrat cérébral qui leur est propre ?

Il est à noter que la plupart des études de renom effectuées sur la question attentionnelle concernent des processus visuo-spatiaux. Différentes conceptions existent, nous n’en décrirons qu’un petit nombre ici. Selon le modèle de Posner décrit précédemment (49), les trois niveaux d’attention seraient gérés par trois groupements d’aires cérébrales particuliers. Ainsi, le phénomène d’alerte (attention sélective) serait pris en charge par un réseau postérieur formé par la jonction

temporo-pariétale, le pulvinar et le colliculus supérieur. L'orientation de l'attention serait médiée par un réseau antérieur composé du cortex cingulaire antérieur et de l'aire motrice supplémentaire. Enfin, le réseau de vigilance comporterait le locus coeruleus du tronc cérébral, le lobe pariétal supérieur et le cortex frontal droit. Un autre modèle, celui de Corbetta et Shulman (50) stipule que l'attention endogène serait médiée par un réseau fronto-pariétal dorsal bilatéral (cortex intrapariétal et cortex frontal supérieur) appelé aussi réseau d'attention dorsal (Dorsal Attention Network), tandis que l'attention exogène serait prise en charge par un réseau fronto-pariétal ventral latéralisé à droite (cortex temporopariétal et cortex frontal inférieur), ou réseau d'attention ventral (Ventral Attention Network). Quel que soit le modèle, le cortex préfrontal, le cortex pariétal, le gyrus cingulaire, le pulvinar et les structures du tronc cérébral semblent être impliquées dans les processus attentionnels (51).

D'autres réseaux cérébraux semblent impliqués dans les mécanismes attentionnels, tels que le réseau de saillance (ou Salience Network) composé de l'insula antérieure et du cortex cingulaire antérieur dorsal, qui joue un rôle dans la détection automatique de stimulus saillants, et permet également de recruter des réseaux cérébraux appropriés au traitement d'une tâche subséquente (52).

Concernant la conscience, il est encore plus difficile de trouver un consensus au sein de la littérature. Seules les théories les plus connues seront décrites ici, afin d'illustrer la complexité de ce champ de recherche. La conscience phénoménale est, comme nous l'avons dit plus tôt, difficilement reproductible, c'est pourquoi les neuroscientifiques s'attachent plutôt à déterminer en premier lieu comment est traitée la conscience d'accès. Une des conceptions les plus connues sur le sujet concerne la théorie de l'espace de travail (ou Global Workspace Theory) développée par Baars (53) et confortée par Dehaene et Changeux (54). Dans cette théorie, l'émergence d'informations à la conscience se ferait par propagation attentionnelle : des aires cérébrales traiteraient les processus perceptifs, mnésiques, etc., indépendemment les uns des autres, de manière non-consciente ; puis le fruit de chaque traitement indépendant serait rassemblé dans un espace de travail, au niveau du cortex préfrontal, où il serait ensuite redistribué, faisant ainsi émerger l'information globale à la conscience.

Parmi les autres théories existantes se trouve une conception selon laquelle la conscience correspondrait à une graduation ou une somme de processus : plus il y a d'aires impliquées, plus il y a de fonctions sollicitées, et plus l'information en résultant a de chances de dépasser le « seuil » de la conscience. C'est le cas par exemple de la Quality Space Theory (55).

Selon Crick et Koch, ce sont des oscillations synchronisées d'un groupe de neurones qui seraient l'illustration de la conscience (56). En outre, une synchronisation gamma-thêta dans un réseau pariétal-préfrontal avec d'autres régions corticales impliquées dans certaines tâches cognitives ou perceptuelles alimenterait la conscience. Une boucle thalamo-corticale pourrait également être impliquée (57), le thalamus dorsal ayant un rôle à jouer dans la conscience phénoménale (« l'effet que cela fait de »), en attenstent des études lésionnelles et d'anesthésies (58), tandis que le cortex hébèrgerait le contenu de la conscience.

Il est admis que l'attention et la conscience sont deux processus distincts. Cependant, il est légitime de se demander si l'attention est nécessaire à la conscience. Il semble que ce ne soit pas systématiquement le cas, l'un pouvant survenir indépendemment de l'autre (59).

3. L'olfaction subliminale : une approche centrée sur l'attention

De manière surprenante, il a été montré que des odeurs d'intensités si faibles qu'on ne les remarque pas attentivement (que nous nommerons ici odeurs subliminales) peuvent impacter certains de nos comportements. Dans certains cas, ces stimulus olfactifs discrets semblent même être plus efficaces que des odeurs clairement perceptibles pour infléchir le comportement (60). Au moment d'une prise de décision, leur caractère non-conscient permettrait de simplifier la chaine de traitement cérébral, alors même que de nombreux indices environnementaux doivent être pris en compte. S'il est vrai que les effets de ces odeurs sur le comportement commencent à être bien décrits, les mécanismes cérébraux qui leur sont associés sont encore majoritairement inconnus. De plus, le domaine de l'olfaction subliminale souffre d'un manque de consensus concernant aussi bien sa définition que sa méthodologie.

L'apport de ce travail de thèse est donc en premier lieu théorique : il fixe une démarche neuroscientifique centrée sur l'attention et discute des différentes conséquences méthodologiques d'une telle approche. En effet, ce n'est pas uniquement l'intensité du stimulus olfactif qui définit le caractère subliminal d'une odeur, mais au moins autant le traitement attentionnel qui lui est dévolu.

Ces aspects ont fait l'objet d'une revue de littérature soumise dans le cadre de ce travail de thèse, qu'il est possible de consulter en Annexes. Celle-ci n'est pour le moment pas encore acceptée pour publication. La partie actuelle de la thèse correspond à des extraits de cette revue de littérature, ce qui explique leur intégration ici en anglais.

The diversity of theoretical contexts, methods, and experimental designs chosen in existing studies on subliminal olfaction does not allow finding at this state a single definition for a subliminal odour. Nevertheless, attention and consciousness appear as key factors for understanding and defining subliminal processes. The aim of this review is to present and discuss the most critical aspects of subliminal olfaction from the point of view of neuroscience. Recommendations on terminology and experimental methods are suggested, providing an overview of challenges that have to be taken into consideration when building subliminal olfactory experiments.

In view of its etymology, the “subliminal” adjective refers to a stimulus which is situated under a threshold. In the everyday langage, “subliminal” evocates a stimulus which escapes conscious processing. Even odours that are not consciously perceived can be processed by the brain and have an impact on cognitive processes (61). However, in this field of subliminal processing research, olfaction remains a complex sense that is poorly controlled and poorly understood compared to others (62). Despite this complexity, previous literature has shown that subliminal odours can influence some behaviours (63).

3.1. Impact of subliminal odours on physiology, perception and behaviour

3.1.1. Differential general impact between subliminal versus strong odours

Several studies have investigated whether low-intensity odours produce the same effects as odours at higher intensity. Interestingly, the observed effects on physiology or behaviour are sometimes identical, sometimes proportional to the concentration, sometimes distinct, and sometimes directly opposite. For example, the intensity of an unpleasant odour has been found to perfectly correlate with diastolic blood pressure and, to a lesser extent, systolic blood pressure (64). It has also been shown that odours can impact the integration of other sensory informations (vision, hearing, gustation…), but according to the intensity, the effects can be similar (65), different or more pronounced (66,67). For example, Labbe et al. (66) showed that sweet gustatory perception is accentuated in presence of weak odour of pineapple, and this effect increases in proportion to increased odour intensity. Glatzel (60)

tested the impact of the intensity of an ambient odour on consumer buying intentions and products evaluations. Four levels of concentration were considered: high, medium, low and a control non-odourised condition. The medium and low concentrations significantly augmented approach behaviour among products (comparatively to high concentrations and control), while the highly concentrated odour seemed to exhibit negative effects on product evaluations. These experiments suggest that weak odours could have specific impact on different variables (physiology, perception, behaviour). However, this differential impact is not easy to predict, so that some studies evaluated the impact of very weak odour as such.

3.1.2. Impact of subliminal odours on physiological regulation

Several studies have demonstrated that weak odours influence physiological arousal parameters (heart rate, respiratory rate, skin conductance, blood pressure), even if participants did not detected the presence of the odorant. For instance, vanillin, ethyl vanillin and citral at very weak concentrations had an influence on sniffing frequency at least 10 seconds after their diffusion (68). This is not surprising, since from the most peripheral level, subliminal odorants can trigger electro-olfactograms (EOG) (69). This last study confirms that odorants of very low concentration are capable of activating the olfactory epithelium unbeknownst to participants.

3.1.3. Impact of subliminal odours on perception, memory, and cognition

Previous literature has also shown that subliminal odours can modulate perceptual processes and can be part of the final global sensory perception of another odour or another stimulus (70–72). Two mixtures that are different because of the presence or absence of a subliminal compound only, can indeed be qualitatively differentiated by subjects in a triangular test (pairing two samples that seem identical and pointing out the one which seems different from the two others) (73).

Furthermore, subliminal odours can influence perception of a new incoming stimulus. For example, in a task where the participants had to evaluate the intensity of an odour, it was observed that the perceived intensity was modulated by prior diffusion of a weak odour (74). What the authors defined as the "weak bias" resulted in an overestimation of intensity. Interestingly, exposure to a strong concentration odour did not show any effect on perceived intensity. This means that in a given context weak odour stimulation is able to influence some percepts while a strong odour cannot.

Informations conveyed by these subliminal odours can influence also some cognitive processes: it has been shown by Degel and colleagues that they can be used as environmental cues to feed our episodic memory (75,76). In this experiment, subjects were invited in an odourised room (first phase) and they were not aware of the presence of a weak ambiant odour. Then, they took place in another room (second phase) where they were asked to pair images representing different locations and odours. The room and odour encountered during the first phase were presented in the second phase. Although the subliminal odour was not detected during phase 1, subjects linked it to the waiting room significantly in phase 2, highlighting an episodic link between them.

3.1.4. Impact of subliminal odours on mood, task performance, and behaviour

Experimental studies demonstrate that weak odours can significantly impact mood and task performance. However, this is not true for all odours and in all contexts. Effects appear to be odorant-specific and are also heavily influenced by individual factors and experimental methods. Thus, weak ambient odours have been shown to influence mood states in a positive or negative manner (77–79), intentions of food choices and real food choices (80,81), buying intentions (60) and even cleaning behaviour (61).

In a well-known study of Holland and colleagues (61), subjects were exposed to a subliminal odour of citrus and researchers asked them to list activities they plan to do when coming back home. The participants primed with citrus odour listed significantly

more activities about cleaning than others. In the second experiment of this study, subjects were asked to eat a crumbly cookie. Participants who were exposed to the weak odour cleaned more frequently the crumbs fallen on the table than control participants. Authors explained this result by the cognitive activation of a cleaning concept conveyed by the citrus odour. To our knowledge, this study is among the first showing that a subliminal odour may modulate individual behaviour (intentions of cleaning and real cleaning behaviour).

Lundström and Olsson (78) conducted experiments in which participants (females) performed a sustained attention task and filled a questionnaire about their mood states after being exposed to subthreshold amounts of androstadienone odour. The androstadienone diffused at subliminal concentration affected women's mood in a positive manner (increased ratings of positive items such as social, open, relaxed and others) compared to control participants (not exposed to the odour), while it did not change task performance. Moreover, these results on mood states were significant only when an experimenter of the opposite sex was present in the room. Behaviour modulation through the odour was in this case dependent on the social context during exposure.

In summary, weak odours can significantly influence physiological arousal parameters, reporting of mood state, task performance, cognition, memory and behaviour. However, several studies found no effect of weak odours on these parameters (82–84). The lack of consistency across studies encourages us to better characterize what is a weak/subliminal odour and to highlight the role of odorant concentration and its perceptual pendant odour intensity.

3.2. What is a subliminal odour?

The concentration is a measurable value representing the proportion of a substance in a liquid or gaseous mixture, while the intensity of an odour is the level of olfactory sensation. The olfactory detection threshold is a statistical variable defined as the lowest concentration of a certain odour compound that is perceivable in at least 50% of the odorant presentations by the human sense of smell. This concentration level can vary in huge proportions according to the type of odorant and

the sensitivity of the person smelling it. The Stevens law (85) establishes a relationship between the concentration and the intensity: at very high concentrations, concentration and intensity are not proportional because of the saturation of olfactory receptors (adaptation). This zone is called saturation zone (**Figure 5**). When the concentration is higher than that corresponding to the detection threshold and lower than that of the saturation zone, the odour can be clearly perceived. This zone is called the supraliminal zone. Finally, the infraliminal zone corresponds to concentrations that are lower than that of the detection threshold, and composed of background noise (86). However, there is an area around this threshold called peri-threshold area, in which the concentration of the odorant releases a sensation often qualified as ambiguous. This is probably the area the closest to the subliminal olfaction.

The olfactory detection threshold can be elicited thanks to sensory analyses and olfactometry methods. The traditional method to measure it consists in presenting to the subject different vials or sticks soaked with the odour at different concentrations, and asking him directly to determine whether or not he smells something. Different configurations are possible: presenting concentrations in an ascending way, in a "staircase" manner, in a randomized order (87,88), etc. Importantly, this common olfactory detection threshold is obtained while orienting attention of the participant toward the supposed presence of the odorant in the vial. For this reason, we suggest calling it “attentional detection threshold”.

Subliminal processing is known to be the processing of a stimulus that occurs without awareness or consciousness. In the field of research of subliminal olfaction, it is unclear whether the concentration of the odorant has to be under the detection threshold concentration (to avoid attracting awareness and conciousness) or can be higher if no attention is paid to it.

3.2.1. Under-threshold odorant concentrations?

Research about subliminal olfactory perception started up with the idea that infraliminal odours can be processed in the same way as supraliminal odours. One of the first experimental studies exploring subliminal odour effects was that conducted

by Amirov (89). Groups of healthy and sick participants (suffering from influenza or severe catarrh) were exposed to odours in order to measure the olfactory detection thresholds with different methods and to analyse olfactory adaptation. Unexpectidely, Amirov observed that the olfactory sensitivity decreased significantly when the strength of the stimulus was increased slowly from a subthreshold level to overthreshold level, and called this effect "subthreshold inhibition". It occurred in healthy people as much as in sick population. Here, subliminal odours were defined as "subthreshold", corresponding to an infraliminal concentration (**Figure 3, A**).

This notion is also taken over by several other authors (63,66,67,71,78,90,91). Different approaches at individual level (63,67,68,71) or at group level (90) were used to determine these concentrations. Some of them (72,73) used also the term "perithreshold", meaning close to the detection threshold, although it can be either under or just above the threshold (**Figure 3, B**).

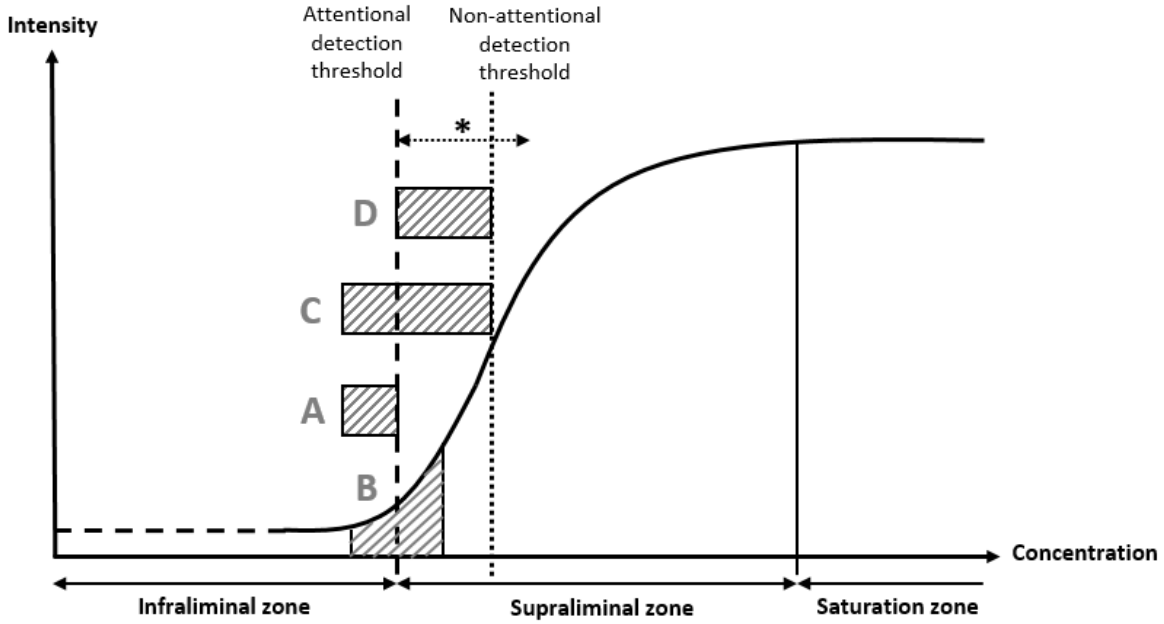


Figure 3: Olfactory concentrations used in subliminal olfaction studies with respect to the olfactory thresholds. A: subthreshold (63,66,67,71–73,78,89–92) ; B: perithreshold (72,73); C: subconscious, consciously undetected, undetected, subliminal (65,68,93–95) ; D: weak, low concentration, low intensity, non-attentively perceived, ambient (80,81,84,93,96,97). *non-attentional detection threshold can be shifted depending on environmental factors (task complexity, cognitive state, distractor elements…)

3.2.2. Attentional limit as detection threshold

For other authors, the subliminal feature becomes a zone in which the odour is non-attentively processed. This approach gives prime importance to attentional processes. It seems that not focusing on olfaction implies inevitably an increase of odorant concentration necessary to the subject to be detected. Therefore, several authors (84,96,97) chose to use concentrations which are slightly above the detection threshold (**Figure 3, D**).

The terms used for this attentional approach are "subconscious" (95), "weak concentrations" (97), "low concentration" or "undetected" (94), "weak" (93), "consciously undetected odours" (68), "non-attentively perceived" (80,96). For this reason, and contrary to the previous section, we suggest calling this threshold the "non-attentional detection threshold".

Most of these studies perform at the end of the test a debriefing interview with the participant in order to check the subliminality of the odour. If he has not detected the presence of an odor before or during the test, it can be considered that the smell was at subliminal intensity. However, this verification alone does not indicate whether the intensity used was below or above the detection threshold concentration. In this case, a blur persists and does not allow deciding whether the odour was weak but above the attentional threshold, or under it (**Figure 3, C**). Thus, it may be wise at the end of the test, to ask the participant to evaluate additionally the intensity of the odour used as subliminal. If the stimulus can be detected or even identified by the participant, then the intensity can be considered supraliminal (**Figure 3, D**).

3.2.3. Moving nature of thresholds

As mentioned in the previous section, there is a lack of consensus about the definition of subliminal olfaction. The existing definitions vary according to theoretical field and experimental designs: sensory and physiological experiments (68,89), or cognitive and behavioural ones (61,76).

Sub-threshold and peri-threshold odours experiments involve frequently a measurement of classical attentional detection threshold, thus, directing attention of the participant to olfactory modality. However, this detection threshold can vary over population, according to the signal detection theory. The latter states (in the perception domain) that the response of the participant toward the stimulus depends on his intrinsic capacity to be confident (to be sure of his own decision, at the risk of making a mistake) or prudent (being focused on the possibility to make mistakes, at the risk of missing something) (98). The subject could indeed declare that he does not perceive any odour while he smelled something but was not sure. If the possibility to have a degraded olfactory system is discarded, two important elements draw from this signal detection theory: an odour needs to reach a certain concentration before it can be detected, and the internal factors such as attentional / awareness / mood states of the individual can change this detection threshold.

Then, the "non-attentional" approach seems to be more complete than traditional one, particularly because it includes internal factors in the model. It is also closer to an ecological situation for applied experiments as there is an obligation to take into account the modulator effect of environmental factors on attentional states (**Figure 3,***). In subliminal olfactory experiments, measuring a detection threshold without orienting attention on olfactory modality would be more appropriate than traditional detection thresholds. This subliminal zone would be placed between the attentional detection threshold and an non-attentional detection threshold, and odours would be defined as weak (**Figure 3, D**). Doing so, sensory pathways are triggered, and hedonicity, typicity, recognition tests can be used for mental representation checking (representations conveyed by the subliminal odour). These mental representations are indeed very important when subliminal odours are used as primes to influence some cognitive processes or behaviours: these behaviours are indeed more easily influenced when the odour evokes a mental representation that is congruent with them.

3.3. Attention determines the impact of subliminal odours

As it has been shown before, there is currently no consensus in the literature on what a subliminal odour is, nor about methods to determine them. Some studies are centered on olfactory detection threshold while others focus more on attention. All of them aim to show that subliminal odours modify different variables, ranging from physiology to complex behaviours (e.g. food choices). In all cases, participants are not aware of the modification of these behaviours. However, it is impossible to know at which level this lack of informations is located: whether at a peripheral level in which olfactory receptors are not enough stimulated to trigger a solid signal or at a more integrated level in which percept is differently reconstructed by the brain. What processing among perception, attention, consciousness, belongs to these levels and what are the differences between them?

3.3.1. Attention to odours versus olfactory consciousness

Attention

Certain aspects of the attentional process can reach consciousness or not, but attention and consciousness are two distinct processes. Interestingly, Dijksterhuis and Aarts (2010) highlight the fact that some of processes are dependent on attention but not on consciousness, which let free rein to environmental cues (such as odours) to modulate behaviours, of course depending on the characteristics of the stimulus. For Keller (100), attention is also different of consciousness because the first can be manipulated in psychophysical tests, while it is not the case for consciousness (consciousness can be altered only by medication, hypnosis, or after a stroke).

Goals determine our actions and represent behavioural outcomes that are generally rewarding for the individual. To pursue a goal, each person relies on mental representations, which are general concepts in which stimuli can be categorised (for example, in the study by Holland et al. (61) discussed before, the citrus odour conveyed household product representation which triggered cleaning intentions and actions). In Dijksterhuis and Aarts publication (99), authors state that "attention is a

selective processing of one aspect while ignoring other irrelevant aspects". Two kinds of attention coexist: exogenous attention which represents attention led by the strength of the stimulus (stimulus saliency), and endogenous attention which is an evaluation of the pertinence between the stimulus and the mental representation of the goal. Thus, attention is necessary to reach goals (even when these goals are non-conscious), as the stimulus has to be sufficiently salient or relevant to trigger a mental representation. Moreover, goals pursuit depends on focus (keeping the same information active) and flexibility (responding to changing environment) for which are in fact important memory and context. Attention and goals are the key concepts of volitional behaviour.

People can selectively attend to an odour (101). Waiting for an olfactory stimulus decreases indeed the reaction time to this odour; it also modifies patterns of cerebral activity. Thus, pre-attention towards olfactory stimulus modifies physiology and behaviour, without necessity of consciousness.

Moreover, some studies highlighted behavioural outcomes led by olfactory stimuli which does not reach consciousness, but endogeneous attention (triggered by pertinence between stimulus and mental representation of the goal) (81,96). However, there is no consensus in the scientific community about the necessity of attention to trigger olfactory consciousness (100).

Consciousness

Although it was initially thought that individuals were entirely conscious of the motivations driving their behaviours and choices, current research in psychology and economics suggests that people are not as rational as they imagine they are (102–105). Moreover, a large number of studies in psychology have demonstrated the influence of non-conscious processes on human feelings, behaviour and decision-making (106–109). Thus, goals are not necessarily conscious, contrary to what it was thought until recently. According to Dijksterhuis and Aarts (99), volitional behaviour can be engaged without consciousness, and can also be modulated by unconscious stimuli.

Some main theories and mechanisms about olfactory consciousness are discussed in the literature. In their work, Sela and Sobel (110,111) hypothesise that active sniffing is the reflection of olfactory consciousness. However, Köster et al. (112) state that this theory does not explain implication of retronasal way in conscious perception nor the way in which subliminal olfaction can influence behaviours.

According to Global Workspace Theory (GWT), conscious stimuli can access to all non-conscious functions in a widespread network (such as memory, executive controls…). Nevertheless, non-conscious stimuli do not have such an extended action. The action of conscious stimuli is "more widespread, high amplitude and phase-linked oscillations in cortex" (113). There would be two phases in GWT: first, convergence of informations coming from widespread regions and second, transmission of percept in other areas. Conscious olfactory processings would meet this dynamic GWT: olfactory sensations are gathered in the frontal cortex to create a percept, and feelings related to semantic skills result from a spreading from these regions to regions that are more caudal. Expectations, context, can slightly modulate the anatomical appearance of the network involved and especially the point of convergence where the olfactory percept arises.

Nevertheless, the GWT is criticised by other researchers (55,114) who rather support Quality-Space Theory (QST). According to them, it is not possible to work on an entire olfactory percept overtaking conscious threshold as nobody agrees about what a smell represents (an object, an affect…) nor about olfactory imagery capacities (imagining the odour percept while there is no odour at all) (100). They think that, due to this, GWT fails to explain conscious odour perception. Instead of this, QST postulates that each qualitative characteristic of a sense (for example for vision: color, shape, position in space…) is not necessarily linked to consciousness and can be non-consciously detected. The model is then made of mental qualities corresponding to each qualitative characteristic, which can be conscious or not. Thus, the global perception is not dual (conscious or not). The key function in this model is the capacity of the subject to discriminate each of these qualitative characteristics. Each of them can be placed in a space: discrimination of the odour as a function of an olfactory characteristic (e.g. intensity, amount of each component in a mixture, etc). Thus, odour qualities can be updated according to changes in

some criteria (environment etc…) and compared. It underlies olfactory perception and in some way, olfactory consciousness (115).

It is not excluded that the conscious representation of an odour relies on a mixture of GWT and QST: it relies on a widespread network reaching all non-conscious functions, however the nodes and links of this network can be modulated by basic capacity of the subject to discriminate each qualitative characteristic of the odorant.

3.3.2. Properties modulating attention to odours

Two kinds of properties are able to modulate attention to odours: external properties (related to the stimulus) and internal properties (related to physiology and psychology of the individual).

Internal properties

Among the internal properties, motivation can be cited, physiological state, expectations and memory. However, as we will see later on, expectations and memory are intrinsically linked to past learnings/context, meaning that they are at the border between internal and external properties.

A theory described in the marketing field stress the importance of motivation (60): its name is ELM for Elaboration Likelihood Model. If the implication is strong, the information is more cognitive and implies cues that are intrinsic to the product. If the implication is poor, subjects let them guide by exterior and unconscious cues. Thus, decision making and attitudes toward the olfactory object could be dependent to subject's implication (116).

Another point is the physiological state that can facilitate or restrain the odour influence on behaviour. For example, while the person is in a pre-prandial state, diffusing a food odour draws his attention towards the odour more strongly than when the person has already eaten (117,118).

Familiarity of the odours is an important characteristic, which builds on memory capacity and prior experiences. Memory is central to olfaction, as the latter is the

ontogenetically oldest sense: most of our olfactory preferences and olfactory memories are built during childhood (2). The olfactory autobiographical memory begins early than other senses because of the novelty effect that disappears in next phases of life. These autobiographical olfactory memories depend on the first encounter with the odour, but also on the occurrence of the odour detection. Only one sense is enough to remember an experience and to relive it: it can be olfaction, but the link in memory between this cue and the whole experience has to exist beforehand. Köster and colleagues (112) introduced the MITSCOP theory (the misfit theory of spontaneous conscious odour perception), which is based on the expectation of a duo odour-context which triggers or not consciousness of an odour depending on the novelty or emotional content conveyed by the odour itself. According to Köster, olfactory memory is rather linked to emotions than used to recognise the odour. It seems that the direct pathway to limbic system that olfactory processing provides activate feelings and memory before triggering cognitive processes (60). This organisation perhaps explains why olfactory memories have a more emotional component compared to other senses. Expectations about olfactory environment represent a baseline, which can be disturbed by the real olfactory environment if it is different from these expectations. According to Baars (113), "conscious olfaction "as such" can be studied by comparing novel vs. habituated odours, attented vs. unattended ones, and rivaling olfactory percepts, comparable to visual rivalry (119) ". In such way, attentive olfaction can be used as an alert system while it reaches a conscious state. Olfaction is mainly unconscious and becomes conscious when there is a discrepancy with the normal olfactory atmosphere (warning system): brain is always checking for congruency. Thus, congruency and memory are linked together and are of great importance for odours to reach attention.

Studies about mental odour imagery provide also some trails about implication of concepts, congruency and memory in olfactory attention and consciousness. Only a minority of people succeed to imagine odours (having a mental representation of an odour while no odour is present in the environment), in comparison with visual or auditory modalities. It appears to be a lack of ability which was of little survival value for anatomically modern human, as Asharmian and Larsson explain (114,120,121). Imagining an odour presupposes working memory and semantic memory capacities,

but it can take place without any conscious experience of that odour. The training and interest about odours can shape this olfactory imagery capacity: to be trained leads to a superior conceptual aptitude, that allows to better describe an odour and so, to better recognise it. Moreover, naming the odour makes it lose its autobiographical and emotional power: odours often lose their emotional value when they become conscious. Kirk-Smith and colleagues (77) share this same point of view. According to them, as we said before, conscious verbalisation is not necessary in olfaction. Just the comparison of previous encountered and actual odours matters, as olfaction is an alert sense, and the lack of cortical representations for semantic olfactory processing could explain this fact. However, it implies also that mental representations and memory are very requested to allow the comparison between previous encountered and actual odours.

External properties

Regarding external properties, Keller (100) points out the fact that the definition of an olfactory object is not consensual. For him, this is the olfactory experience that represents an olfactory object at any time. However, it is possible to focus attention on certain dimensions of an odorant (perception is a mental recreation of a combination of these dimensions). For example, hedonicity, maybe the most pronounced of all dimensions, is often described as the first impression of the odour (45,122). It is worth noting that intensity and hedonicity can be linked to the fact that a pleasant odour can become unpleasant when its intensity is increased. Moreover, unpleasant odours draw attention much more than pleasant ones. Olfaction has only one or two intrinsic characteristics that can be directly manipulable (where vision has color, shape…): the intensity, and the trigeminal aspect of odorants. It is easy to understand that an increase of each of these aspects leads to higher attention towards the odour.

The behavioural response toward a subliminal odour seems to be also guided by the environment (to a certain extent, as internal properties described before shape this behavioural response). The congruency between this environment and mental representations activated by the odour is a key process. It assumes that these

representations and past situations can have been kept in memory. As mentioned before, when a stimulus is perceived, it is always linked to a context to be integrated. Brain feeds on environmental cues. Congruency is a concept at the center of this debate, as well as predictive coding. In a study already mentioned, androstadienone was able to influence mood states in women but only if a man was present during the test (78). This means that the context and the validity of the environment are essential. Another example comes from a study in which EEG was used to assess whether an odour can modify face perception even when the smell is not consciously perceived (123). Participants were divided in two groups: those who were aware of the prime and the others who were not. There was no behavioural effect on face perception, but the LPC (Late Positive Complex) event-related potential evoked 500ms after a visual face stimulus was modulated by the presence of the odour, even in the absence of its awareness. Interestingly, this occured when the face was unpleasant but the odour was pleasant, which probably constitutes an alert signal of incongruent cues: "Environmental stimuli should reinforce and complement each other instead of curbing the other one's effects" wrote Glatzel (60).

3.4. Cognitive integration of subliminal odours

3.4.1. Brain areas potentially involved in olfactory attention

It is more and more discussed that olfactory content become conscious when interacting with non-olfactory areas in the brain, in the form of networks.

The first relay for olfactory information is in the olfactory bulb, responsible for the control of the information before the distribution to cortex. The electrical activity (slow-waves) between the olfactory bulb and the piriform cortex resambles the one between the thalamus and the neocortex in other senses, making it a potential target of attentional selection (124). These similarities between the olfactory bulb and the thalamus concerning oscillatory patterns are made possible by the presence of excitatory and inhibitory neurons (100). Moreover, the amplitude of gamma waves in the olfactory bulb is increased with the olfactory task complexity. However, there is no evidence about implication of olfactory bulb in olfactory attention in human. Olfactory bulb could be a first "sorter" of olfactory information and, according to task

complexity, could weigh to the olfactory content to be sent and processed by the relevant areas.

In the piriform cortex, the activity induced by the presentation of a new odour (quantified in terms of BOLD signal) is increased and then decreases to a baseline, while in the orbitofrontal cortex, the activity remains constant for a longer time after the end of the exposure to the odour (124). It could represent the habituation phenomenon, which is a kind of disappearance of perception for stimuli which are not relevant at the moment. Thus, the piriform cortex could proceed to sort what is relevant and what is not. On the contrary, it could be the orbitofrontal cortex which filters informations and send a feedback to the piriform cortex. Another evidence for the implication of the piriform cortex in olfactory attention is that the frontal piriform cortex subregion was found to be activated in attended odours processing as opposed to unattended ones (42).

Olfactory consciousness may also be processed at the orbitofrontal cortex level. The context in which the olfactory experience takes place (if another sensory modality is associated, if the subject is in a satiety state or not…) is taken in charge by the orbitofrontal cortex but not by the piriform cortex (100). Thus, the piriform cortex manages physical features of the stimuli and the orbitofrontal cortex integers them to the context to reconstruct a global perception. There is also a pathway running directly from the olfactory bulb to the orbitofrontal cortex (124). Little is known about it but it could also be a first attentional trigger, waiting for a confirmation (consciousness) by other pathways. This first attentional trigger could be driven by features as affective value (125).

Some other authors argue that the activity of the orbitofrontal cortex is linked to olfactory consciousness (100,126–128), because it is involved in olfactory identification and discrimination. According to Li an co-authors, this is the reason why this structure could be at the center of the quality-space theory (55,114).

Other researchers studied the activity of the indirect pathway passing through the mediodorsal thalamus in attention to odours, by the means of fMRI (44). The presence of an attended odour activates the medial orbitofrontal cortex and areas near to the olfactory tubercle. In addition, when subjects attended the odour, the

activity in the indirect pathway was modulated more strongly than the direct pathway. Thus, the oscillatory activity of mediodorsal thalamus neurons could synchronise them during olfactory attention, increasing the strength of the connectivity between the mediodorsal thalamus and the orbitofrontal cortex. In the study of Prehn-Kristensen et al. (78,93), the authors suggest also that a coordination between attention and short-term memory exists in order to detect the odour, which involves thalamus and bilateral dorsolateral frontal activities. The conclusion of these studies is that the direct pathway could be "automatic", while the indirect pathway would allow selecting interesting cognitive parameters for deeper odour analysis. There would be a feedback sent by the orbitofrontal cortex to the primary olfactory areas, which could refine the olfactory perception. Another hypothesis is that transthalamic network is perhaps not responsible for olfactory attention but for the shift of attention between two senses when olfaction is one of the two (100). Finally, as ventrolateral thalamus and cerebellum are connected to each other and are both involved in olfaction, these two areas are also possible target to be explored in further experiments on olfactory attention (129,130).

3.4.2. Differential cerebral integration of subliminal versus strong odours

As subliminal odours seem to impact some behaviours not strictly in the same way than high intensity ones, one can assume that cerebral integration of the first is different from the latter. This can be interpreted as addition or reduction of activity of some areas implicated in olfaction, or as a total reorganisation of structures involved in this process.

For example, it has been shown in fMRI studies that a specific deactivation of inferior frontal gyrus occurs when the odorant is delivered at low concentration comparatively to a high concentration, even if the low concentration was not detected by the subjects (94). In another fMRI study (92), comparison of brain activations between subjects sensitive (SEN) and subjects insensitive (INS) to ambroxan was examined. Ambroxan is an odorant, being delivered alone or in a mixture with other olfactory compounds. For the INS group, the cingulate cortex was significantly more activated when the mixture was smelled in presence of ambroxan (which was subliminal for

them) than in the absence of this compound. This means that, even in the absence of behavioural recognition, the brain is able to distinguish between a mixture with or without an additional subliminal compound. In a research from Walla and collaborators (131), the effect of an odorant on semantic processing was studied (presentation and recognition of words); they contrasted the two conditions where the odorant is consciously or non consciously perceived. The odour concentration used was the same for all subjects, who were divided in two groups according to attention regarding the odour. Using magnetoencephalography (MEG), they showed that semantic brain processing is different between "attentive olfaction participants" and "non-attentive olfaction" ones: there were an early and a late effect (magnetic field changes) in both groups, but this lasted longer in the aware group than in the other group. This later effect could reflect conscious olfactory processing.

According to some authors, it is not the stimulus that triggers a behaviour but rather the cognitive mechanisms generated by the stimulus (132). For example, from the marketing point of view, the response toward the shopping experience can be an approach or avoidance behaviour (60). This response can be influenced by cognitive parameters. As the highly concentrated scent seems to be the more arousing, it can have increased the cognitive activity and so, increased rationalisation of purchases. Marketing effects could have then decreased, that is maybe why appreciations and buying intentions were worse than in medium and low concentrations. In Glatzel's study, the ingredients of the scent decreased the arousal of the participants particularly in low and medium concentrations. Li et al. (63) claimed also that the executive control increases with the level of awareness paid to the smell. It seems that "bottom-up sensory input often induces top-down regulation", that is, conscious information is synthesised making the subject not be overwhelmed. According to the authors, lower amounts of sensory input, such as subliminal odours, escape the top-down regulation and can influence behaviour (social judgments in this case) more than supraliminal ones. Moreover olfactory areas do not overlap neural correlates of executive functions, nor of semantic functions (124). This possibly explains why olfaction is an important alert sense that can bypass some functions to "simplify" olfactory processing: olfaction has anatomically direct projections, unlike any other senses. Some authors however argued that the direct subcortical pathway between

the olfactory bulb and the limbic system is the preferred pathway for subliminal odours to influence behaviour (63).

Implications of some areas involved in olfactory attention and even olfactory consciousness, such as olfactory bulb, piriform cortex, mediodorsal thalamus, insula, orbitofrontal cortex, are still topical. Orbitofrontal cortex seems to play a pivotal role as it integrates some high level processings such as linking odour detection to contextual informations. However, the truth is maybe located in the study of temporal and spatial dynamic of cerebral networks and not in isolated structures, as some of them can be activated differently with differences in cognitive tasks, hedonicity of odours presented and so on. Thus, weak odours which are non-attentively perceived are indeed processed at a cognitive level (activation of structures and cerebral networks with some mental representations being activated). They can also influence behaviour at the time of exposure, and even after a certain delay, if nothing disturbs cognitive activity.

4. Apport de l'IRM fonctionnelle dans la compréhension des processus olfactifs subliminaux

4.1. Principe de l'IRM fonctionnelle

4.1.1. RMN et IRM

L'IRM, c'est-à-dire Imagerie par Résonance Magnétique, est dérivée de la RMN (Résonance Magnétique Nucléaire). La RMN fut découverte en 1946 par Félix Bloch et Edward Mills Purcell, prix Nobel de Physique en 1952. Comme son nom l'indique, la RMN s'intéresse aux propriétés magnétiques des noyaux de certains atomes, et surtout aux matériaux paramagnétiques (c'est-à-dire des substances n'ayant habituellement pas de propriété magnétique mais étant capables de l'acquérir une fois placées dans un champ magnétique).

Les molécules d'eau sont la principale source d'hydrogène, et elles sont très abondantes dans le corps humain. Le noyau de l'atome d'hydrogène n'est composé que d'un seul proton H+. Le proton possède des propriétés qui lui permettent d'être assimilé à un petit aimant (un dipôle) (133). On parle de moment magnétique, qui peut être représenté sous forme d'un vecteur en rotation sur lui-même, caractérisant

ainsi le spin du proton. Ce sont ces protons qui sont d'intérêt dans le cadre l'imagerie par résonance magnétique cérébrale.

Lorsqu'il est placé dans un **champ magnétique que l'on nomme par convention B0**, le proton peut prendre deux valeurs du nombre magnétique de spins c'est-à-dire s'orienter ou non dans la direction du champ magnétique : il est soit parallèle à ce champ (niveau de faible énergie) ou antiparallèle (niveau de forte énergie). La majorité des spins sont parallèles à B0, tandis qu'une quantité un peu moins grande est antiparallèle : il existe donc une aimantation tissulaire moyenne (M) dans le sens de B0 (**Figure 4**) résultant de cette différence de spins parallèles/antiparallèles. Cette aimantation est dite longitudinale puisqu'elle est parallèle à B0 (134).

La rotation des spins décrit un cône autour de l'axe B0 : c'est le **mouvement de précession**. Cela explique qu'il existe pour chaque proton une composante transversale (représentée sous forme d'un vecteur perpendiculaire à B0). Cependant, les spins ne sont pas tous en phase (ils n'ont pas la même fréquence de précession), c'est pourquoi un groupe de spins à l'équilibre ne possède pas d'aimantation transversale.

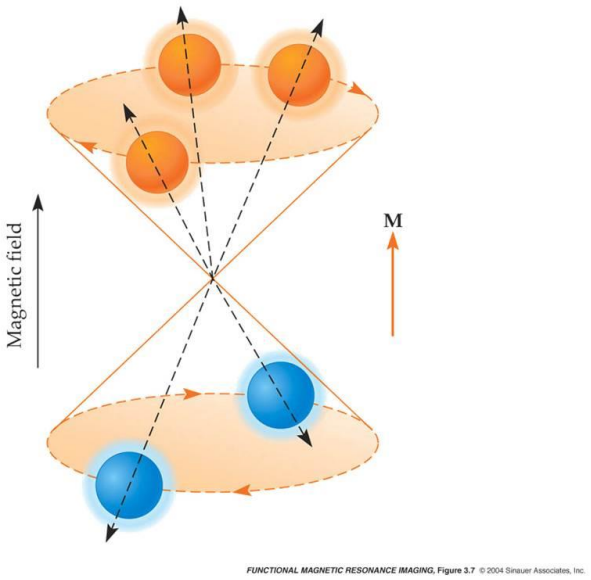


Figure 4 : Aimantation moyenne (M). D'après Huettel et al. (135). L'aimantation moyenne est déterminée par la différence entre le nombre de spins parallèles et le nombre de spins antiparallèles à B0 (champ magnétique).

Le principe de l'IRM est de **mesurer le signal généré** par l'aimantation en chaque point de l'espace puisqu'il sera différent selon le tissu cérébral considéré, afin de produire une image basée sur ces différences. Malheureusement, il n'est pas possible de mesurer cette aimantation longitudinale directement, car comme nous l'avons vu, elle est orientée dans le sens de B0, et de surcroit, son intensité est macroscopique, mais elle reste négligeable par rapport à celle de B0. Afin de mesurer l'aimantation longitudinale, il faut donc la dévier du champ magnétique principal. Pour cela, une **onde radiofréquence (RF)** est envoyée sous forme d'impulsions de très courte durée et de même fréquence que la fréquence de précession du proton. Le transfert d'énergie entre l'impulsion RF et le proton est un phénomène appelé **résonance.** Certains protons passent de l'état de faible énergie à l'état de forte énergie (antiparallèles), faisant ainsi diminuer la magnétisation longitudinale. De plus, les protons se mettent en phase c'est-à-dire qu'ils s'orientent tous dans la même direction : cela engendre une composante moyenne perpendiculaire à B0 appelée **magnétisation transversale**.

4.1.2. Relaxation de l'aimantation

Lorsque l'onde radiofréquence est stoppée, l'aimantation transversale disparait petit à petit et l'on observe une repousse de l'aimantation longitudinale : on parle alors de relaxation (**Figures 5A et B**). La **relaxation longitudinale** peut être modélisée par une courbe exponentielle inverse appelée courbe T1, tandis que la **relaxation transversale** est modélisée par une courbe exponentielle décroissante ou courbe T2. Le T1 est le temps de relaxation longitudinale sous tendu par une cession d'énergie aux tissus environnants (spin-réseau) et T2 le temps de relaxation transversale sous tendu par une interaction spin/spin.

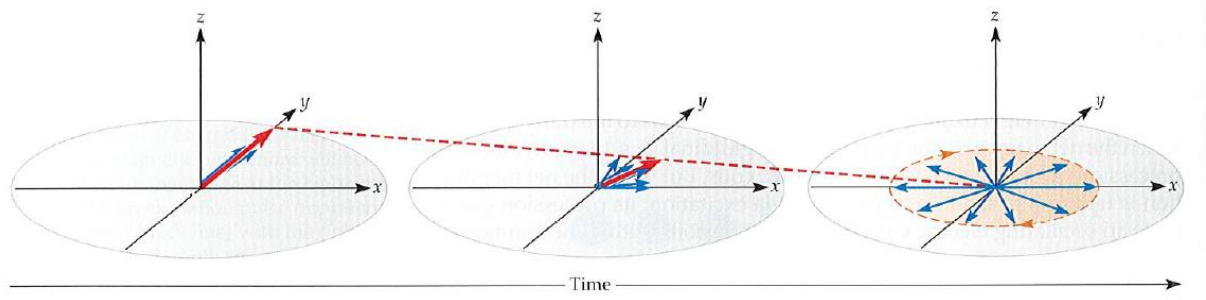


Figure 5 A : Relaxation transversale. D'après Huettel et al. (135). La relaxation transversale correspond au déphasage des spins en précession. L'aimantation transversale moyenne est représentée par le vecteur rouge. Le champ magnétique B0 n'est pas représenté mais se trouve être par convention dans la direction du vecteur z.

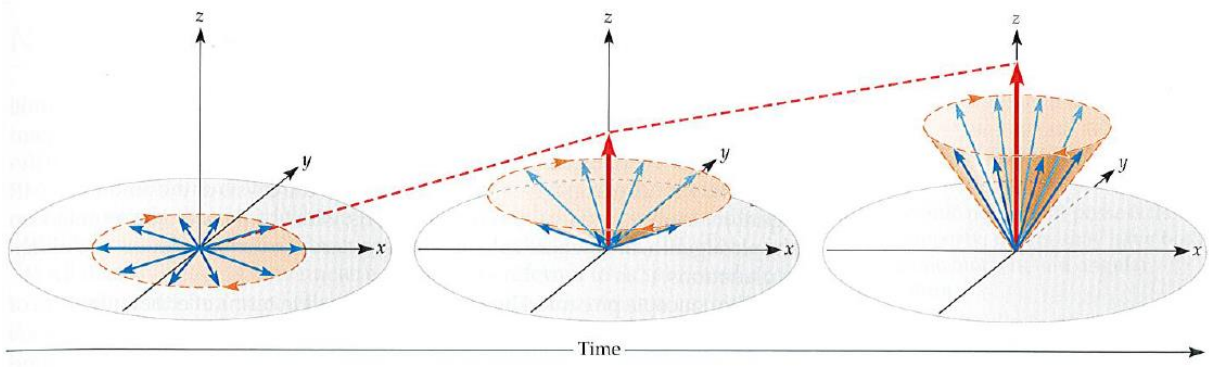


Figure 5 B : Relaxation longitudinale. D'après Huettel et al. (135). La relaxation longitudinale correspond à la transition énergétique des spins passant du fort au faible niveau d'énergie. Elle engendre une repousse de l'aimantation longitudinale. Cette aimantation longitudinale est représentée par le vecteur rouge. Le champ magnétique B0 n'est pas représenté mais se trouve être par convention dans la direction du vecteur z.

Lors de la relaxation, le **vecteur magnétique transversal moyen toujours en précession entraine un signal électrique dans la sonde qui représente le signal IRM**, c'est une émission d'énergie sous forme d'ondes radiofréquences que l'on peut représenter par une courbe appelée *Free Induction Decay (FID)*.

La substance grise, la substance blanche, les vaisseaux sanguins, le liquide céphalorachidien, n'ont pas la même composition en eau et donc en protons. Dans un environnement chimique différent, ils n'ont pas les mêmes propriétés de relaxation. Il devient donc possible de les différencier selon leur T1 et leur T2. De plus, des hétérogénéités locales de champs B0, dites T2*, influencent également la décroissance de la FID. En choisissant correctement l'onde radiofréquence à

appliquer et la durée de l'impulsion, on obtient une FID différente selon le tissu considéré, qui est captée par une sonde.

Pour reconstruire une image à partir de ce signal, nous avons besoin de savoir d'où vient dans le corps le courant électrique émis. Pour cela l'individu est placé non pas dans un champ magnétique externe complètement homogène, mais qui change graduellement d'intensité (**gradient**). La fréquence de précession d'un proton dépend de l'intensité du champ magnétique. Ainsi, les protons de différentes localisations ont différentes fréquences de précession. Le signal IRM à différentes localisations a donc lui aussi différentes fréquences. Cela permet donc de repositionner chaque signal sur chaque point de l'espace : en enregistrant le signal IRM, on échantillonne l'espace des fréquences (appelé espace K). Cet espace K correspond à un plan de Fourier qu'il est ensuite possible de convertir par transformée de Fourier 2D inverse en une image interprétable (niveaux de gris). Plusieurs images (dans notre cas, des coupes de cerveau) sont acquises ce qui permet d'obtenir un volume numérique 3D dont chaque point de l'espace est appelé voxel.

4.1.3. IRM fonctionnelle

Le principe de l'IRM fonctionnelle repose quant à lui sur un mécanisme physiologique impliquant un couplage neurovasculaire. En effet, les neurones, la glie et les vaisseaux sanguins cérébraux entretiennent un lien très particulier : il existe de minuscules capillaires qui s'insinuent profondément dans la masse cérébrale, afin d'assurer aux neurones un apport d'oxygène en quantité nécessaire selon la demande métabolique (la production d'énergie à partir du glucose y étant principalement aérobie). Cette demande métabolique est particulièrement importante lorsque les neurones sont en fonctionnement (136).

Lorsque c'est le cas, un afflux sanguin est observé dans les capillaires qui y sont couplés. Le sang y parvenant est fortement chargé en oxygène. En IRM fonctionnelle, c'est le rapport oxyhémoglobine (chargé en oxygène) sur déoxyhémoglobine (déchargé de son oxygène) qui est observé. C'est pourquoi on parle de signal BOLD pour *Blood Oxygen Level Dependent*. La hausse brutale d'oxyhémoglobine engendre localement un effet paramagnétique (orientation dans le

sens du champ magnétique imposé). Cet effet paramagnétique local est responsable d'une hausse transitoire du signal IRM, nommée réponse hémodynamique cérébrale (137). Ce sont donc les variations transitoires du signal T2* qui sont observées en IRM fonctionnelle. En acquérant un grand nombre d'images au cours du temps, il devient donc possible d'observer de manière indirecte les aires cérébrales en fonctionnement, par exemple au cours d'une tâche cognitive.

Clarifions maintenant quelques paramètres qui pourront être rencontrés et discutés au cours de ce manuscrit. L'excitation peut se faire par onde radiofréquence à différents angles de bascule (les plus fréquents étant 90° et 180°). Il s'agit de l'angle formé par l'aimantation moyenne (M) par rapport à B0 après impulsion. La plupart des séquences morphologiques utilisent une impulsion principale suivie d'un train d'échos (d'autres impulsions de caractéristiques différentes permettant par exemple de "rephaser" les spins au moment de la disparition de l'aimantation transversale, ce qui permet de s'affranchir de certaines inhomogénéités de champ magnétique). Le TR (pour *Time to Repeat*) est le temps entre deux impulsions principales, pendant lequel un volume cérébral est acquis complètement. Le TE (Temps d'Echo) est le temps entre l'impulsion RF principale et l'enregistrement du signal RMN.

4.2. Contributions de l'IRMf dans les études sur l'olfaction

Avantages de l'utilisation de l'IRM fonctionnelle dans l'investigation des processus olfactifs

Les spécificités de l'IRM fonctionnelle sont tout à fait adaptées à l'investigation de l'olfaction. En effet, elle permet d'obtenir des données d'une résolution temporelle correcte (parfois inférieures à 500 ms), bien suffisante pour rendre compte de la réponse hémodynamique dont la durée totale (retour à la ligne de base) est d'environ 25 secondes. De plus, nous avons vu que le traitement olfactif est un processus en plusieurs étapes, impliquant des traitements parallèles de par la dissémination des structures d'intérêt dans le cerveau. Une grande fréquence d'échantillonnage correspond donc à plus d'observations, ce qui est un atout pour confirmer les

activations, et rendre compte plus précisément de chacun des processus qui ont lieu en parallèle.

La très bonne résolution spatiale des images acquises en IRM permet d'imager des zones cérébrales profondes telles que le cortex entorhinal, l'hippocampe, l'amygdale, le striatum etc., connues comme nous l'avons vu pour être impliquées dans certaines étapes de la perception olfactive.

De plus, la plupart de ces aires sont non-spécifiques de cette modalité sensorielle, c'est-à-dire qu'elles sont engagées également dans le cadre de processus cognitifs complexes tels que la mémoire, les émotions, l'attention etc. Il est donc tout à fait possible de construire des protocoles doubles impliquant à la fois une tâche cognitive (qu'elle soit de bas ou de haut-niveau) et une ou plusieurs stimulations sensorielles : mémoire/olfaction, émotions/olfaction, attention/olfaction etc. L'IRM fonctionnelle, sous réserve que le design expérimental soit optimal, permettra donc de décortiquer l'une ou l'autre des fonctions, voire de mesurer l'impact de l'une sur l'autre, en envisageant par exemple les résultats sous forme de réseaux cérébraux.

Enfin, l'IRM est une méthode non invasive ce qui en fait une technique de choix pour la recherche fondamentale de processus sensoriels et cognitifs, sur tout type de population.

L'olfaction est l'un des sens les plus anciens, mis en place dès le tout début de la vie. Il a d'ailleurs été montré, grâce à l'IRM fonctionnelle, que les aires cérébrales majeures sollicitées par ce sens chez l'adulte (cortex piriforme, cortex orbitofrontal, insula) sont les mêmes chez le nouveau-né (138).

Comme cela a été indiqué plus haut, les cellules réceptrices olfactives sont au contact direct de l'environnement extérieur. Cela en fait un modèle intéressant pour observer le rôle des polluants sur le système nerveux (139,140). Pujol et collaborateurs (141) ont ainsi pu montrer que des enfants fortement exposés au cuivre en suspension dans leur environnement scolaire présentaient un défaut de connectivité fonctionnelle entre le noyau caudé et le cortex frontal.

Par ailleurs, certaines structures cérébrales impliquées dans l'olfaction telles que le le bulbe olfactif, le cortex entorhinal ou le cortex piriforme font partie des premières à

être touchées par certaines maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer (142). De plus, l'utilisation d'IRMf a ainsi pu permettre de montrer que le signal BOLD était diminué dans le cortex olfactif primaire chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer par comparaison à des sujets sains; et que chez les patients, le signal BOLD induit par une stimulation olfactive de faible concentration dans le cortex olfactif primaire, l'hippocampe et l'insula était corrélé aux scores d'échelles diagnostiques (143).

Enfin, l'olfaction est un système sensoriel unique dont les spécificités cérébrales sont singulières au niveau fondamental; par exemple, de par son absence de relais thalamique avant le relai cortical (31), ou ses projections paléocorticales directes (34).

Difficultés et compromis dans l'étude de l'olfaction

Etudier l'olfaction n'est pas chose aisée, et encore moins lorsque le protocole implique l'utilisation de l'IRMf. La principale difficulté résulte du caractère éphémère de la perception d'une odeur, qui, si elle est présente en continu sur une trop longue durée ou de manière répétitive, peut ne plus être sentie par l'individu. Cette atténuation de la réponse peut s'expliquer par deux phénomènes.

Le premier correspond à une perte de sensibilité olfactive due à la saturation des récepteurs de l'épithélium olfactif par les molécules odorantes (86). Ce phénomène, qu'on appelle **adaptation**, s'explique par le fait que des mécanismes biochimiques complexes interviennent afin de purger les fosses nasales de toute rémanence olfactive, mais ceux-ci nécessitent un léger délai avant un retour à la ligne de base. Ainsi, un intervalle est à respecter entre deux stimulations successives. De plus, le mode de diffusion de l'odeur doit être minutieusement choisi afin que la stimulation soit délivrée de manière nette et précise, réduisant le risque d'adaptation. Comme nous le verrons par la suite, il a été fait le choix dans ce travail de thèse de diffuser les odorants via un olfactomètre. Ce dispositif sous pression envoie de l'air non-odorisé à travers un flacon dans lequel se trouve l'odorant sous forme liquide. L'espace de tête contient des molécules odorantes en suspension. L'air ainsi propulsé entraine l'odorant gazeux à travers des tubes, jusqu'à l'IRM, où il est diffusé dans un masque que le participant porte au niveau du nez. De l'air non-odorisé

permet également de purger le masque lorsqu'aucune odeur n'est diffusée. Ainsi, la diffusion de la stimulation olfactive est précise, évitant une rémanence de l'odorant dans le masque.

Le deuxième phénomène, appelé **habituation**, peut également intervenir, si par exemple les stimulations sont présentées à intervalles réguliers ou dans un ordre répétitif. L'habituation se traduit par une diminution des réponses cérébrales à ce stimulus (144,145).

Cela permet vraisemblablement à une stimulation plus saillante, potentiellement informative ou dangereuse, d'émerger du bruit de fond olfactif. L'adaptation et l'habituation ont donc toutes deux un rôle important dans le processus olfactif. Cependant, cela devient gênant dans le contexte de l'IRMf dans lequel les stimulations doivent être répétées à de nombreuses reprises pour bénéficier d'une puissance statistique suffisante et rendre possible l'interprétation des images. Ainsi, les stimulations doivent être courtes, tandis que les intervalles inter-stimulus doivent être suffisamment longs afin de limiter l'adaptation. Afin d'empêcher l'habituation cérébrale, ces intervalles doivent également être de durée variable d'une stimulation à l'autre et suffisamment longs, et les stimulus doivent être présentés dans un ordre aléatoire ou pseudo-aléatoire (30,146).

La multiplication des stimulations et des intervalles inter-stimulus associés allonge considérablement la session d'IRMf. Cela peut se traduire par l'émergence d'une fatigue et d'une variation de la **vigilance**, l'une et l'autre pouvant altérer la réactivité du participant et moduler les activations cérébrales en réponse aux stimulus.

Il est donc nécessaire, au moment de l'élaboration d'un protocole de perception olfactive en IRMf, de trouver un compromis entre temps d'acquisition suffisamment long, maximisant ainsi les chances d'observer un effet BOLD statistiquement significatif, et suffisamment court pour éviter des fluctuations de la vigilance et de la concentration du participant.

Par ailleurs, nous avons vu que l'IRMf permettait de sonder des processus aussi bien sensoriels que cognitifs de manière indépendante ou combinée pour en mesurer les interactions. Dans ce dernier cas, le choix du test cognitif à réaliser par le participant est déterminant. En effet, l'olfaction est soumise à représentations

mentales, qui sont sous-tendues notamment par la mémoire et les émotions. Les **interactions entre modalités sensorielles** sont évidentes en situation réelles, mais souvent difficiles à contrôler en situation expérimentale. C'est le cas notamment de la vision qu'il est difficile de stabiliser, sinon en demandant au participant de fermer les yeux. Les interactions entre olfaction et vision sont assez prononcées (147–149), elles sont donc à considérer avec minutie afin de limiter les biais sur l'effet cible, ici les réponses olfactives.

Dans une situation écologique, l'olfaction n'est évidemment pas sollicitée de manière isolée : les autres sens peuvent être conjointement sollicités. L'investigation des processus de traitement de l'information olfactive par IRMf doit donc relever le challenge de proposer une situation la plus simple possible, tout en étant si possible généralisable à une situation plus complexe et donc plus proche d'une situation écologique.

Tout ceci est également compliqué par le fait que l'odorat est un sens caractérisé par de fortes variabilités inter-individuelles (150). L'investigation par IRMf de ce sens demande donc des critères d'inclusion et d'exclusion adaptés à la question de recherche, tout comme un nombre important de participants afin de disposer d'une puissance statistique suffisante.

4.3. Olfaction subliminale en IRM fonctionnelle

Au-delà des avantages offerts par l'IRMf dans l'investigation des processus sensoriels et cognitifs en lien avec l'olfaction discutés ci-dessus, il y a aussi des avantages supplémentaires à l'utiliser dans le cas d'odeurs d'intensité très faible ou subliminales. En effet, l'IRMf ne requiert pas une participation active de la part du sujet, ce qui est un avantage pour l'investigation de processus non-conscients, puisque le participant ne peut pas les décrire ou les relater par lui-même. En revanche, le stress engendré par l'environnement bruyant et clos que constitue l'IRM est à prendre en compte dans l'investigation des processus non-conscients qui pourraient être perturbés par ce facteur.

Jusque là, et comme vu précédemment, seules quelques études ont examiné les structures cérébrales impliquées dans l'olfaction subliminale grâce à l'IRMf, et ont tenté de déterminer les différences de traitement cognitif entre odeurs subliminales ou de très faible intensité et odeurs de plus forte intensité ou clairement détectable.

Ainsi, le gyrus frontal inférieur serait moins activé par un odorant de faible intensité non détecté par les individus que lorsque cet odorant est présenté à forte intensité (94). De plus, un odorant subliminal dans un mélange d'odorants clairement perceptibles implique une augmentation de l'activité du cortex cingulaire comparativement au même mélange sans odorant subliminal (92). Enfin, pour ce qui concerne les odeurs diffusées à concentration inférieure au seuil de détection, il a été montré qu'une discrimination hédonique était possible, et que les odeurs déplaisantes déclenchaient une plus forte activation du cortex piriforme droit, et une plus forte connectivité fonctionnelle entre le cortex piriforme, l'amygdale et l'hippocampe, comparativement à des odeurs de plus forte concentration (91). Ces travaux montrent bien que les odeurs de très faibles intensité, y compris lorsqu'elles ne sont pas détectées consciemment, sont traitées par le cerveau, et ceci de manière différente des odeurs clairement perceptibles.

Cependant, deux travaux précédemment cités étudiaient des processus cérébraux complexes, puisque les tâches expérimentales utilisées n'était pas simple et mélangeaient différents niveaux de traitement cognitif : composé subliminal mélangé à d'autres odorants clairement perceptibles (92), ou conduite d'une tâche cognitive de haut niveau (notation de son propre niveau d'anxiété) en parallèle de la tâche olfactive (91). De plus, dans les études décrites précédemment, l'attention des participants était systématiquement orientée vers la présence éventuelle d'une odeur, puisqu'ils avaient pour consigne d'effectuer une tâche de détection olfactive. L'investigation des mécanismes cérébraux impliqués dans le traitement d'une odeur subliminale utilisant un protocole dans lequel l'implication attentionnelle de la part du participant est minimale (vis-à-vis des odeurs et d'une tâche cognitive) n'avait donc encore jamais été menée.

4.4. L'Analyse en Composantes Indépendantes (ICA)

Comme nous venons de le voir, l'IRMf permet d'analyser de manière statique les structures impliquées dans ce traitement cérébral des odeurs subliminales au moment de leur diffusion. Mais surtout, elle permet d'utiliser certaines méthodes d'analyses qui rendent compte de la connectivité fonctionnelle, voire de la dynamique d'activation ou de désactivation entre différentes structures. L'attention est un processus cognitif parallèle (à d'autres processus tels que sensoriels, exécutifs etc.), temporel (modulé dans le temps) et dont différents réseaux cérébraux sollicités selon la situation donnée ont pu déjà être décrits dans la littérature (151,152). L'attention étant selon nous le facteur clé de l'olfaction subliminale, il est donc important de ne pas considérer uniquement les méthodes d'analyses IRMf statiques classiques, mais aussi d'employer des méthodes rendant compte de la connectivité fonctionnelle. Nous avons choisi pour cela d'utiliser l'Analyse en Composantes Indépendantes (ICA, pour *Independent Component Analysis*) pour traiter nos données d'imagerie.

L'ICA permet de séparer des sources statistiquement indépendantes, par une transformation linéaire minimisant la dépendance statistique entre elles (153). Autrement dit, les observations dont le signal se comporte de la même manière sont regroupées au sein d'un même ensemble, de sorte que les différents ensembles soient indépendants les uns des autres. Les composantes ainsi formées représentent des processus physiques différents. Dans le cas de l'utilisation de l'ICA spatiale sur des données d'IRM fonctionnelle, les composantes correspondent à des voxels spatialement différents dont l'activité co-varie au cours du temps (154). Elles peuvent être le reflet d'artefacts physiologiques ou instrumentaux, d'artefacts de mouvement, ou de signal BOLD. Les composantes d'intérêt (signal BOLD) sont donc des "réseaux" cérébraux qui rendent compte de la connectivité fonctionnelle. Le pool d'observations est donc représenté par le nombre de voxel multiplié par le nombre de volume cérébral (décours temporel). L'ICA spatiale repose sur certaines hypothèses importantes : le nombre d'observations (voxels) est supérieur ou égal au nombre de sources (composantes extraites de l'analyse), et les sources sont indépendantes spatialement. A noter qu'il existe également une ICA temporelle, qui n'est pas utilisée dans ce travail de thèse, et par conséquent, qui ne sera pas détaillée ici.

L'olfaction est un sens qui entretient un lien particulier avec des informations de différents niveaux de complexité : intensité, valence hédonique, familiarité, reconnaissance, congruence avec le contexte environnemental, lien avec l'état métabolique interne, avec l'état attentionnel du moment, etc. L'intégration de ces différentes caractéristiques n'est pas nécessairement séquentielle, certaines peuvent se dérouler en parallèle les unes des autres, selon des voies relativement indépendantes. De ce fait, il est intéressant de les caractériser sous forme de connectivité fonctionnelle, ce qui est rendu possible par l'ICA. La première étude à s'intéresser aux réseaux cérébraux fonctionnels impliqués dans le traitement olfactif vus par ICA est celle de Karunanayaka et collaborateurs (155). Dans ce travail, les participants étaient exposés ou non à une odeur supraliminale de lavande, et étaient périodiquement invités à sentir l'environnement. Les auteurs décrivent cinq composantes résultantes de l'ICA et étant impliquées dans le traitement olfactif : 1) cortex bilatéraux de la jonction pariéto-occipitale, 2) le striatum bilatéral (striatum ventral, globus pallidus, noyaux caudés), 3) le cortex olfactif primaire bilatéral (amygdale, hippocampe, cortex entorhinal), 4) le cortex préfrontal dorsolatéral bilatéral, et 5) le cortex préfrontal polaire et rostral bilatéraux. Ils mettent en lumière la fonction purement sensorielle des réseaux 2) et 3), tandis que les réseaux 1), 4) et 5) semblent être impliqués dans une élaboration perceptuelle de plus haut niveau telle que processus sémantiques et conceptuels, implications environnementales et lien avec une prise de décision. Il est légitime de se demander si ces composantes pourraient être présentes dans le cas d'une diffusion d'odeurs subliminales, ou modulées spatialement voire temporellement.

De plus, il existe des réseaux fonctionnels bien identifiés tels que le *Default Mode Network* (état cérébral de repos) (156), le *Salience Network* (sélection attentionnelle des informations pertinentes à traiter) (52), le *Dorsal Attentional Network* (attention top-down orientée vers une tâche/un but) (157) dont la temporalité ou l'organisation spatiale pourraient être modifiées en présence d'une odeur, de surcroit subliminale.

Par ailleurs, les processus physiologiques (respiration, fonction cardiaque) surviennent à une fréquence très élevée par rapport à la fréquence du signal BOLD. L'ICA étant, comme dit précédemment, une méthode séparant des sources statistiquement indépendantes, elle permet d'une certaine manière de purifier les

composantes d'intérêt (réseaux cérébraux) de ces artefacts physiologiques. Cela constitue un avantage non négligeable dans le cas de l'olfaction qui est étroitement corrélée à la respiration.

Pour toutes ces raisons, nous avons retenu l'ICA comme une méthode de choix dans l’analyse de nos propres données.

Problématique

Le traitement cérébral d'odeurs subliminales implique des processus non-conscients qui sont encore mal connus à ce jour. L'objectif de ce travail a consisté à identifier à l'aide de l'IRM fonctionnelle les structures cérébrales impliquées dans le traitement d'une odeur d'intensité subliminale et d'examiner leur spécificité par rapport au traitement opéré d'une odeur présentée à intensité supraliminale. De plus, l'Analyse en Composantes Indépendantes (ICA) a été mise en œuvre, de façon à faire ressortir les réseaux cérébraux impliqués, une approche qui est encore peu utilisée dans le cadre des études sur l'olfaction. Par ailleurs, la perception de stimulus supraliminaux implique un traitement cérébral sans ambiguïté d'une part par les aires sensorielles associées, et d'autre part par des aires impliquées dans les mécanismes attentionnels, sollicitant ainsi des aires frontales et préfrontales. Deux hypothèses principales ressortent de ce constat : une odeur subliminale pourrait impliquer moins d'aires olfactives qu'un stimulus supraliminal, et l'activité dans les aires frontales et préfrontales (cortex orbitofrontal, gyrus frontal) pourrait être plus faible dans ce cas. Une réorganisation des réseaux cérébraux associés n'est pas exclue.

DEUXIEME PARTIE : TRAITEMENT CEREBRAL DES ODEURS SUBLIMINALES : UNE ETUDE EN IRM FONCTIONNELLE

Après avoir défini ce qu'est une odeur subliminale, et quels sont les points méthodologiques importants à respecter dans la mise en place d'une étude sur le sujet, il est temps de décrire l'étude expérimentale qui constitue l'apport principal de ce travail de thèse. Comme nous l'avons vu précédemment, seul un petit nombre d'études ont été menées en IRM fonctionnelle afin d'éclairer les mécanismes cérébraux de l'olfaction subliminale. Cependant, les procédures expérimentales ne tenaient pas compte du besoin de neutralité des participants vis-à-vis de la diffusion d'odeurs, c'est-à-dire du niveau d'attention endogène (top-down). En effet, dans les études existances, les participants étaient amenés à effectuer une tâche en rapport avec la modalité olfactive. Le but de ce travail de thèse était donc de mettre en place un protocole dans lequel les participants n'étaient pas au courant que des odeurs seraient diffusées, permettant d'observer au moyen de l'IRM fonctionnelle les mécanismes cérébraux dévolus aux odeurs de faible intensité associées à un faible niveau attentionnel vis-à-vis de la modalité olfactive. De plus, l'utilisation de l'Analyse en Composantes Indépendantes constitue une originalité puisqu'à notre connaissance, les mécanismes énoncés précédemment n'ont encore jamais été décrits sous la forme de connectivité fonctionnelle.

Brain processing of subliminal olfaction: an fMRI study

Coralie Mignot[ab1], Daniel Gounot[ab2], Giuliano Gaeta[c3], Ioannis Kontaris[c4], Stéphanie Chambaron[d5], Luc Marlier[ab6]

[a]ICube Laboratory, UMR7357, Equipe d'Imagerie Multimodale Intégrative en Santé (IMIS), Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), University of Strasbourg, Institut de Physique Biologique, 4 rue Kirschleger, F-67085 Strasbourg, France.

[b]Imaging Platform IRIS (Imaging and Research dedicated to Health), ICube Laboratory, UMR7357, Strasbourg, France.

[c]Givaudan UK Ltd, Kennington Road, TN24 0LT Ashford, United Kingdom.

[d]Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation, UMR1324, Institut National de la Recherche Agronomique (INRA), University of Burgundy, 17 rue Sully, BP 86510 - 21065 Dijon, France.

ABSTRACT

Introduction. Subliminal odours (i.e. odours of weak concentrations that are processed by the olfactory system but not consciously perceived) can inflect behaviours, at least under certain conditions. However, the brain processes underpinning subliminal olfaction are poorly known and understood. **Methods.** Twenty-seven healthy right-handed adults were recruited under a false pretence. They experienced two odorants (pear and jacinth) both presented in a first session at weak concentrations and in a second session at high concentrations, during a functional MRI scan. Data were analysed using General Linear Model (GLM) and Independent Component Analysis (ICA). **Results.** Four brain functional networks were identified in the weak concentration session and were not detected in the second high concentration session. These networks are not specific to olfaction and are mainly related to attentional and executive processes, which could explain the specific capacity of subliminal odours to influence decisions and behaviour compared to supraliminal odours. Moreover, three areas (the left olfactory sulcus, the right middle temporal gyrus and the right middle frontal gyrus) were specifically involved in the level of attention paid to weak concentration pear odour, which could reflect a

switch between a subliminal state and a supraliminal detection of this odour. **Conclusions.** Taken together, our results suggest that, instead of specific neural correlates dedicated to subliminal olfaction, exposure to subliminal odours acts as a modulator of attentional processes and associated cerebral networks. This modulation is highly dependent on the environmental context, other sensory inputs, and attention dedicated to the task at hand. Our results are in line with previous findings that stress the importance of the conditions in which subliminal odours can inflect behaviours.

Keywords: subliminal olfaction; weak odours; fMRI; attention; consciousness; brain processing; functional connectivity; Independent Component Analysis ICA.

Introduction

Subliminal odours, i.e. weak concentration odours that are processed by the olfactory system but not consciously perceived, have been interestingly shown to shape percepts (66,67,71,73) and inflect behaviours (60,61,81,158,159). In certain situations, influence of subliminal odours becomes more effective than clearly perceptible odours (i.e. supraliminal odours) (60,63). A potential explanation for these findings is that by definition subliminal odours would be less arousing and hence less overwhelming in terms of brain activity, a characteristic which could be conducive to optimal surveying of environmental cues (63).

Brain processes underpinning subliminal olfaction are poorly understood. Electro-olfactograms at the olfactory epithelium level have been shown to be comparable to supraliminal odours, except for a little delay in the response toward onset of potential subliminal olfaction (69).

There is also evidence that supraliminal and subliminal odours are differently processed in the brain. For example, using imaging techniques, it has been shown that the activation of the anterior thalamus seems to be higher in high concentration odours than in undetected low concentration odours (94). Furthermore, when a very weak olfactory compound is added to a mixture, activations in olfactory pathways are more pronounced even if subjects cannot consciously detect this compound: ability to

detect this subliminal odour involves higher activity in the insula (92). In an fMRI study on odours with a subliminal or supraliminal trigeminal odour, authors showed a differential level of activity in the medial cingulate cortex and in the postcentral gyrus between these two conditions (higher level for suprathreshold condition) (160).

Subjective parameters such as hedonic valence, mood or environmental context can modulate subliminal olfactory brain responses: for instance, the piriform cortex is more activated when experiencing negative versus neutral subliminal odours, the strength of this activation being dependent on the subject's level of anxiety (91).

Finally, further evidence of differential involvement of subliminal vs. supraliminal odours comes from the magnetoencephalography (MEG) literature. Walla and collaborators (131) studied the effect of an odour on semantic processing. They found that there was an early and a late effect of magnetic field changes whether an odour was consciously or non-consciously perceived. However, this effect, which could reflect conscious olfactory processing, lasted longer in the aware group than in the other group.

As a whole, how subliminal olfaction is different from supraliminal olfaction at the brain level is unclear, as well as the involved attentional processes.

This field of research becomes more complex given there is no consensus on the definition of a subliminal odour, or the methodology to investigate such subliminal olfactory mechanisms with. Most existing studies have used odours the concentration of which is considered as below the olfactory detection threshold (63,66,89–91). However, this approach does not take into account endogenous attentional levels that can be modelled by mental representations conveyed by the odours, or environmental factors.

For this reason, we used very low intensity odours that participants were expected to detect only when their attention was oriented to their presence. This approach ensures the activation of sensory pathways, and allows the use of hedonicity, typicality, and recognition tests to account for cognitive influences during subliminal odour perception. In the MRI machine, healthy participants were unknowingly exposed to two odours or a non-odorised air-flow. They had to perform a cognitively low-level visual task in order to maintain as much as possible their vigilance state

heightened at a constant level. Two sessions were performed in the following order: a “weak odours session” (odours are diffused at very low concentrations, supposed to lead to subliminal processing as participants were also not warned that some odours would be diffused during the test); and then a “high odours session” (odours are diffused at high intensity, thus they are supraliminal or clearly perceptible).

We hypothesised that processing of subliminal stimuli would involve less frontal structures than supraliminal ones (161), as the frontal lobe is known to be solicited for executive, conscious, decision-making and cognitively high level processes (162). If that were true, we would expect attentional networks, (e.g. the dorsal attention network, the ventral attention network (157)) to be differently involved (spatially or temporally) when odours are subliminal rather than supraliminal.

Method

Participants

Twenty seven healthy right-handed and normo-weighted adults (mean age = 23.07 ± 3.09 years, 23 females; Body Mass Index between 18.5 and 24.9) were recruited for this experiment. All participants were debriefed at the end of the experiment as to the real aim of the study. All of them provided written informed consent before and after the experiment. The study was approved by the *Comité de Protection des Personnes* from *Paris Ouest*, a French national ethic board for human research (2017-A01122-51, 10/12/2017).

Subjects aged less than 18 years old or more than 50 years old, with sensory or neurological impairment, smokers, suffering from a cold, allergies, dyslexia, or claustrophobia, suckling or pregnant women, left-handed, diets or restrained eating were excluded. Subjects were asked to not wear perfume, and refrain from eating at least two hours before the experiment.

Procedure

As the paradigm involves weak concentrations odours which are supposed to be experienced as subliminal, the participants were invited to the laboratory under a false pretence, in order to avoid paying attention to the olfactory stimulations (96,163). The cover story was about studying passive brain processing as a function of respiration, thus, justifying wearing a mask and a plethysmographic belt during MRI acquisitions.

Participants lay in the scanner in supine position. While they performed a visual task, they were unknowingly exposed to a pear odour and a hyacinth odour, and to a non-odorised air-flow (control condition). Breathing was recorded by means of the plethysmographic belt. During the experiment, participants were asked to be motionless, and were instructed to look at a fixation cross while waiting for the visual target to appear. Two sessions were performed in the following order: a first session in which odours were diffused at very low concentrations (supposed to be subliminal) and then a second session in which odours were diffused at high concentrations (supraliminal), ensuring the lack of awareness toward the diffusion of odours remained stable throughout the whole subliminal session (as supraliminal odours are automatically perceived due to their intensity). The odours of weak concentration are refered as WP for the pear and WH for the hyacinth to qualify the odours diffused in the first session. In the second session, the high concentrated odours are refered as HP for the pear odour, and HH for the hyacinth odour. In an interval between the two MRI sessions, participants were asked, while still in the MRI machine, to tell if they had noticed something in particular (inter-session question). After the MRI sessions, participants filled in questionnaires in order to report their olfactory perception and their cognitive eating status. They also performed an olfactory detection test and a subjective sensory profile test for each low-intensity odour (in the same manner that when they were diffused in the subliminal MRI session).

Stimuli

Olfactory stimulations

Pear and hyacinth odours (Givaudan UK Ltd) were used. Hyacinth is a green, white floral, indolic odour; pear is a sweet, fruity, estery odour. They were chosen for 1) their equivalent pleasantness, and 2) their typicality for fruity and flower odours respectively.

Odours or clean air were diffused with an MR-compatible olfactometer (OG001, Burghart Messtechnik GmbH, Wedel, Germany) through a mask, with a flowrate of 2 L/min. The odours were distributed at around 3 cm from the nose, and reached both nostrils. Low concentrations of the first session (liquid dilutions) were 0.1% for pear odour and 1.5% for hyacinth odour, and dipropylene glycol was used as a diluent. Supplementary gaseous dilutions were applied by this olfactometer in addition to liquid dilutions, and were the following: 0.4L/min of pear airstream mixed in 1.6L/min of clean airflow; 0.1L/min of hyacinth airstream in 1.9L/min of clean airflow. High concentrations of the second session (liquid dilutions) were 10% for both pear and hyacinth odours, again with dipropylene glycol as diluent. Supplementary gaseous dilutions were 1.6L/min of pear airstream mixed in 0.4L/min of clean airflow; 1.9L/min of hyacinth airstream in 0.1L/min of clear airflow.

Choice of olfactory stimulations: pretest

The previous dilutions were chosen on the basis of a three steps test, each of them being conducted on a different group of participants: the waiting room test (A), the olfactometer confirmation (B), the MRI confirmation (C).

(A) For the waiting room test, 58 participants (mean age = 24.55 ± 5.69 years, 37 females; Body Mass Index comprised between 18.5 and 24.9) were recruited under a false pretence, with the same inclusions and exclusions criteria than for the main study. They were not submitted to the same experimental conditions: three different false pretences were tested, as well as two different procedures. The false pretence and the procedure which were kept are the following: participants were told they would have to describe a room in a survey, and after that to perform a test on a computer which presents some elements they encountered in the previous room,

while their breathing frequency is measured. The false goal of the study is to understand the link between some environmental cues and breathing frequency. In the real procedure, the participant was invited to take place directly in the waiting room and to wait for five minutes (without knowing that it is the testing room). The experimenter took the participant in another room where he was asked to fill in a questionnaire with open questions to describe (from memory) all the elements in the waiting room which seemed important to him. After five minutes, the participant was taken back to the waiting room, and the experimenter asked questions to which the participant answered orally, about the possible presence of an odour in the waiting room. The aim was to find the odour concentration at which the subject detected its presence only when his attention was oriented on it by the experimenter, the second time he entered in the waiting room. For this waiting room test, odours were diffused with a perfume electric diffuser. The room was cleaned with fresh air during 30 minutes, then, odours were diffused for one and a half hour, until the participant enters the room. Different odour dilutions (10mL of solution) were tested,but two of them seemed to be subliminal for the main part of the group of subject tested: 1.25% for the hyacinth odour (8/10 participants for whom it was subliminal) and 5% for the pear odour (5/9 participants for whom it was subliminal).

(B) These two concentrations were reproduced in the olfactometer (flowrate 2L/min). Ten participants were asked for this test to put the mask on their nose and to say if they remark something particular, for example, in terms of airflow. Then, the experimenter revealed the presence of an odorant in the mask. The purpose was to keep dilutions for which the maximum of the 10 participants would slightly detect something while orienting attention on it. Doing so, it was expected that participants of the main experiment who do not pay attention to this weak odour should experience subliminal olfaction. But all of them declared smelling an odour, suggesting that concentrations were too high to be experienced as subliminal, and that subliminal threshold depends on the enrichment of the environment/the amount of attention allocated to the environment. Thus, it was necessary to test the odour concentrations in the MRI environment, during the real experimental procedure.

(C) In the MRI confirmation test, twelve participants experienced the real experimental procedure, but odour concentrations for the first session were different for each subject. These concentrations decreased for one subject to another until they become subliminal. The concentrations kept for the main study are described in the « Olfactory stimulations » paragraph.

Visual task

A low-level visual task was used to ensure stable vigilance levels throughout the experiment. During the task, participants were instructed to press a button when they detected a circle presented in the centre of the screen. They were warned beforehand that the circle was going to appear by a written message. Visual stimulations were indeed composed of 2 seconds of a white message "Imminent test" on a grey background followed by 2 seconds of a white circle on the same grey background, intermixed with white fixation crosses, implemented in EPrime2 software (164). There were 15 visual stimulations per session presented during some inter-olfactory-stimuli intervals, jittered so as to minimise correlation between visuo-olfactory hemodynamic responses.

Experimental design

The event-related experiment was divided in two sessions: a low concentration odour session (in which odours are supposed to be subliminal) and a high concentration one following it (in which odours are supposed to be clearly perceptible). In one session, the stimuli (odours and visual stimulations) presentation order was chosen totally randomised and then fixed from one participant to another (**Figure 6**). This sequence was calculated and optimised with Optseq2 software (165).

Olfactory stimulations consisted of 5 seconds of pear/hyacinth/odourless air stream, followed by interstimulus intervals (ISI) ranging from 15 to 18 seconds, so as to avoid olfactory adaptation. Each condition was presented 25 times.

Respiration monitoring was acquired with a plethysmographic belt, allowing us to line up olfactory onsets with the beginning of inspiration.

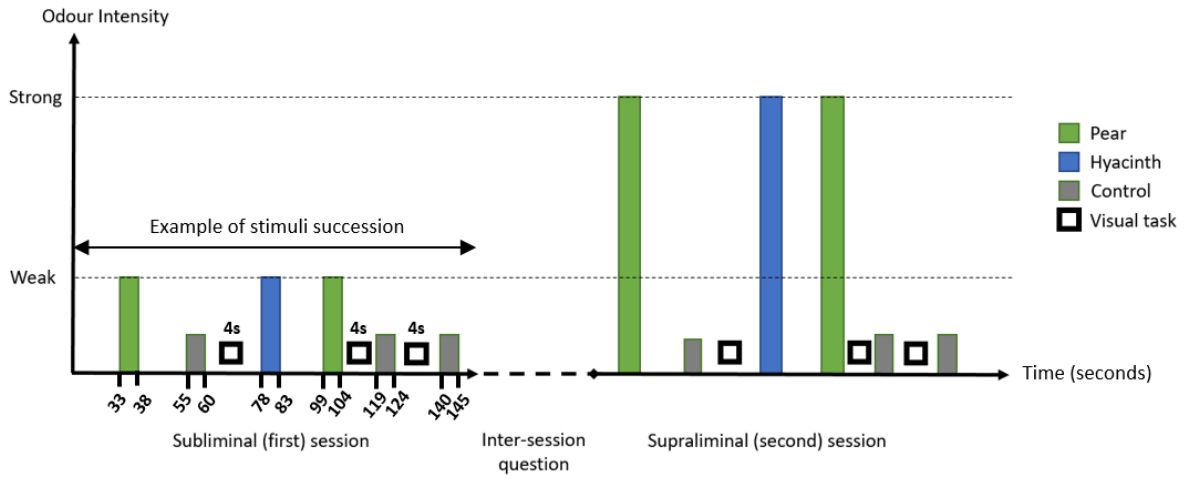


Figure 6: Experimental design. Stimuli presentation was randomised with Optseq2 and then fixed from one subject to another. In a the first session, odours (pear or hyacinth) were diffused at very low concentrations, whereas in the second session they were diffused at high concentrations. Olfactory and control stimulations lasted 5 seconds, while visual stimulations lasted 4 seconds. Between each olfactory condition or non-odourised control condition, an inter-stimuli interval was chosen to last between 15 to 18 seconds. Visual stimulations were inserted in some inter-stimuli intervals.

Investigation questionnaires

After the MRI sessions, participants filled in two questionnaires, performed an olfactory detection test and a sensory profile test.

The first questionnaire was dedicated to immediate post-experimental debriefing. Questions were established to be general at first, then becoming more precise about olfactory perception during the MRI experiment. The aim was to verify whether the participant detected a smell during the subliminal session and, importantly, to specify whether this was something they realised during the scanning session or it was something they realised at the point of answering the questionnaire. The participants were also asked how many odours they had smelled in each session and whether they could describe them.

The second questionnaire was the Three Factor Eating Questionnaire (TFEQ) (166), which allows to describe eating cognitive traits with fine subcategories such as "restriction" (flexible, rigid, strategic, attitude of self-control, or fatty food avoidance),

"disinhibition" (regular, emotional, or situational), and "hunger" (triggered by internal stimuli, or triggered by external stimuli). The TFEQ allowed us to delve deeper into how the odour stimuli were perceived in terms of their character. Indeed, participants who have atypical eating behaviour could have been excluded afterwards.

We assessed olfactory detection threshold using TOCL (*Test Olfactif Clinique de Lyon*, or Clinical olfactory test from Lyon) which is a standardised simplified olfactory test created for populations with neurodegenerative diseases and clinical studies purposes (167). Only the first part of this test (involving olfactory detection performance) was conducted.

The last test was a sensory profile test, it was used to assess whether participants were able to detect subliminal concentration odours when attention was oriented onto it. Pear and hyacinth stimulations were diffused by means of the olfactometer in the mask, at the same concentrations as during the subliminal session, but out of the MRI machine. Odour presentation lasted 5 seconds with an inter-stimuli interval of 20 to 25 seconds, repeated until the participant finished to fill in the questionnaire. The order of presentation (pear or hyacinth at first) was counterbalanced across participants. This test allowed us to determine the perception of the odours among different descriptors which were the following: intensity, hedonic valence, familiarity, appetence, fattiness, sweetness, typicality. Participants were invited to rate these characteristics on a free-scale which was reduced afterwards to a 10 points rating, while they were scenting the odours. They were encouraged also in an open question to qualify or describe the odour.

MRI Acquisition

MR imaging was performed on a Siemens 3T System. For anatomical data, MP-RAGE sequence was used, with the following parameters: TR/TE=2400/2.41ms, voxel size $(0.7\ mm)^3$, flip angle=8°, FoV=224mm, 224 slices. Functional images were acquired using multiband EchoPlanar Imaging (EPI) sequence with blood-oxygen-level-dependent (BOLD) contrast, acceleration factor of 8. Session parameters are: TR/TE=500/30 ms, flip angle=45°, FoV=192 mm, voxel size $(3\ mm)^3$, 3410 volumes, 48 slices, interleaved mode. Slices were acquired in an oblique plane going from the

superior limit of the frontal pole to the superior limit of the cerebellum (around 20° clockwise from the ACPC orientation). This orientation was chosen to minimise magnetic susceptibility artefacts and eye movement artefacts, as we are interested in imaging very frontal and ventral areas such as the orbitofrontal cortex, due to the involvement of these structures in olfactory processing. As there were two sessions (subliminal / supraliminal), this EPI sequence was repeated twice. The field map for subsequent geometric distortion corrections was also acquired with the following parameters: TR/TE=400/4.92 ms, resolution $(3\ mm)^3$, flip angle=60°, FoV=192 mm, 36 slices.

Data Processing and Analysis

Pre-processing

Data were pre-processed using SPM12 (168) implemented in Matlab R2015b (The MathWorks, Natick, MA, USA). fMRI brain images were corrected in EPI distortions with the field map acquisition, and in motions artefacts. The signal was filtered in order to keep the frequency band of the BOLD signal and remove most of the cardiac and vascular artefacts (0.008 Hz to 0.13 Hz bandpass filter). Images were subsequently normalised according to the Montreal Neurological Institute (MNI) brain template.

General Linear Modelling (GLM)

Data were smoothed with a Gaussian kernel of 8 mm x 8 mm x 8 mm (Full-Width at Half Maximum or FWHM). First-level analysis was performed with moving as multiple regressors of non-interest (i.e. right, forward, up, pitch, roll, yaw) using SPM12 (168) implemented in Matlab R2015b (The MathWorks, Natick, MA, USA). Contrast images were calculated for each subject between pear odour/non-odourised control periods, hyacinth/non-odourised control periods, visual/non-odourised control periods, in subliminal or in supraliminal sessions. We performed multiple regression analysis as group second-level analysis on each of the previous contrasts, with the three following regressors of interests: attention toward the weak pear odour, attention toward the weak hyacinth odour, and detection of at least one odour with no

perception of the airflow. Specific weights corresponding to each subject perception were attributed to each regressor, which are described in the "Model for attention towards odours" section.

Model for attention towards odours

Responses to the inter-session question, to the immediate post-experiment debriefing questionnaire, and to the sensory profile test were used to model the attentional level towards each of the supposed subliminal odours for later image analysis. This modelling consisted of attributing weights to each participant. High attention towards the weak concentration odour led to increased weight as following:

0 = no detection of the weak odour reported, even during the sensory profile test.

1 = detection of the weak odour reported only during the sensory profile test.

2 = realisation to having detected the weak odour when responding to the post-experiment debriefing questionnaire, and detection during the sensory profile test.

3 = detection of the weak odour reported with a doubt when responding to the post-experiment debriefing questionnaire, and during the sensory profile test.

4 = detection of the weak odour reported when responding to the post-experiment debriefing questionnaire, and during the sensory profile test.

5 = detection of the weak odour reported from the inter-session question, in the post-experiment debriefing questionnaire and during the sensory profile test.

Attention towards airflow (in terms of tactile stimulations) was also modelled as a covariate weighted as follows: 1 if the airflow had not been detected and at least one of the two weak odours had been detected, otherwise the weight was equal to zero.

Independent Component Analysis (ICA)

Brain activity was also examined in the form of functional networks thanks to Independent Component Analysis (ICA), using the group ICA/IVA fMRI toolbox GIFT v3.0a (169). This method allows separate statistically independent sources from signals coming from different origins. In our case, independent components of

interest were voxels of neurons (indirectly represented by BOLD signal) that show synchronicity in their activity over time, despite the spatial distance from each other.

To provide spatial ICA, the data used were pre-processed in the same way as in the GLM approach with the exception of smoothing. At group level, 50 components were specified, based on time/component reliability from R_index calculations through ICASSO with 30, 50 or 70 components specified (5 iterations). Three main stages were performed for this group ICA: a Principal Component Analysis (PCA) for functional data size reduction (processed twice), the ICA itself using Infomax algorithm once, and GICA back reconstruction. Finally, the resulting data were scaled into Z-scores. Components of interest were visually kept using selection technique from Roquet and colleagues (170). fALFF (low frequency to high frequency power ratio) and Kurtosis of spatial maps data were used to compute an index and confirm visual classification of components: BOLD signal is intended to have high fALFF and high Kurtosis.

ICA was chosen also because it provides information without any *a priori* assumptions on the nature of tasks involved. Doing so allows us to follow all brain activations which occured during one session, individualised into components. However, it remains possible to determine some cerebral networks whose implication over the session is correlated for example with olfactory stimuli occurrence. To achieve this, the mean BOLD signal of each network across participants was compared to a theoretical BOLD signal determined from onsets and duration of stimuli (Hemodynamic Response Function convolution). Then, correlation and anti-correlation (Pearson) matrices were calculated.

Results

Behavioural data

Olfactory performance

TOCL data revealed that all participants had normal olfactory detection performance (mean score = 3.70 points, SD = 0.87; the score for being qualified as normal is 3 or higher).

Attention towards odours

The weights describing attentional level dedicated to olfaction in the first MRI session revealed important inter-individual differences (**Table 1**).

Subject	*WP*	*WH*	*No airflow sens.*
1	3	1	0
2	0	1	0
3	1	4	0
4	1	1	0
5	1	1	0
6	2	0	0
7	3	0	0
8	1	0	0
9	5	5	0
10	5	5	0
11	1	3	0
12	1	1	0

13	3	0	1
14	1	0	0
15	1	0	0
16	4	0	0
17	4	0	1
18	1	0	0
19	4	4	0
20	4	0	1
21	5	5	0
22	1	0	0
23	1	0	0
24	4	4	0
25	1	1	0
26	1	5	0
27	0	4	1

Table 1: Weights for the modelling of attention. Weights attributed for attention toward weak pear odour (WP), weak hyacinth odour (WH), and weight attributed for odours scented without any tactile stimulation of the airflow (No airflow sens.). These weights going from 0 to 5 are detailed above.

General Linear Model

Contrast images were assessed at first level analysis: WP versus control condition (CC), WH versus CC, HP versus CC and HH versus CC. Then, multiple regressions were assessed for each of the previous contrasts, building a model with

additional covariates: attention toward WP, attention toward WH, and attention toward the airflow (for further description please see the Method section).

WP-CC multiple regression provided a tendency for the right middle temporal gyrus ([54 -12 -20]; peak-level statistics: T = 6.65; $p_{uncorrected} < 0.001$; $p_{FWE-corr} = 0.041$), the left olfactory sulcus ([-8 24 -24]; peak-level statistics: T = 5.60; $p_{uncorrected} < 0.001$; $p_{FWE-corr} = 0.269$) and the right middle frontal gyrus ([42 12 56]; peak-level statistics: T = 4.94; $p_{uncorrected} < 0.001$; $p_{FWE-corr} = 0.671$) to be specifically involved in attention toward WP (**Figure 7**).

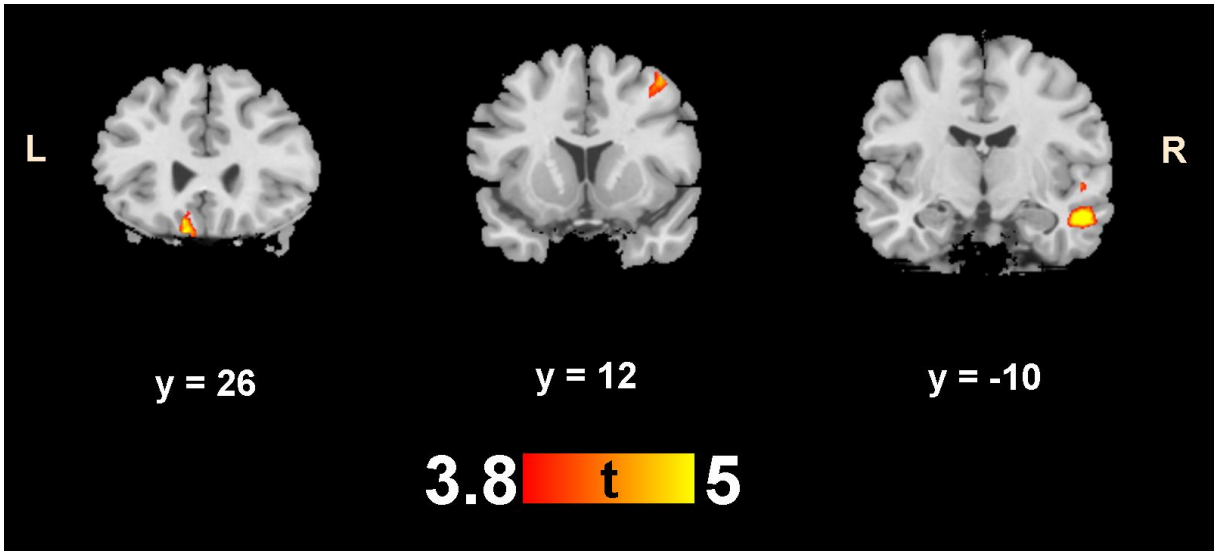


Figure 7: Brain maps representing attention toward WP among WP-CC contrast. Thresholded at p < 0.001 (unc.) and k ≥ 108 voxels.

Concerning the hyacinth, attention toward WH among WH-CC contrast did not elicit specific activation probably due to a greater inter-individual variability in responses about the detection of this odour.

Independent Component Analysis

The posterior Default Mode Network (DMN) was found to be spatially associated to the medial orbitofrontal cortex in one entire component (i) in both subliminal and supraliminal sessions (**Figure 8**). In the subliminal session, this component was found to be slightly correlated to WP (r = 0.05) and significantly anti-correlated to the visual condition (r = -0.28).

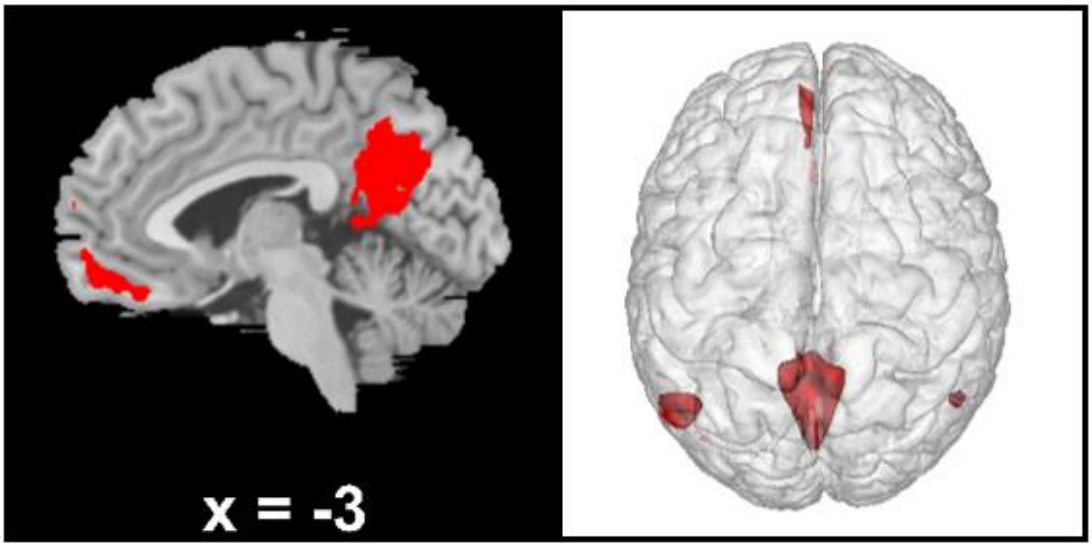


Figure 8: Spatial map of Independent Component (i) in the subliminal session. The component includes the posterior DMN and the medial orbitofrontal cortex. On the left, the sagittal slice at x = -3. On the right, the superior view of the entire component through a glass brain. Both represent the mean component provided in z-scores without thresholding.

Four components were found to be specific from the subliminal session: (ii) activation of precuneus with deactivation of the bilateral inferior frontal gyrus and the left middle occipital gyrus, (iii) temporal gyrus, (iv) activation of the head of the caudate nucleus with deactivation of the lateral globus pallidus, and (v) the left dorsal attentional network (**Figure 9**).

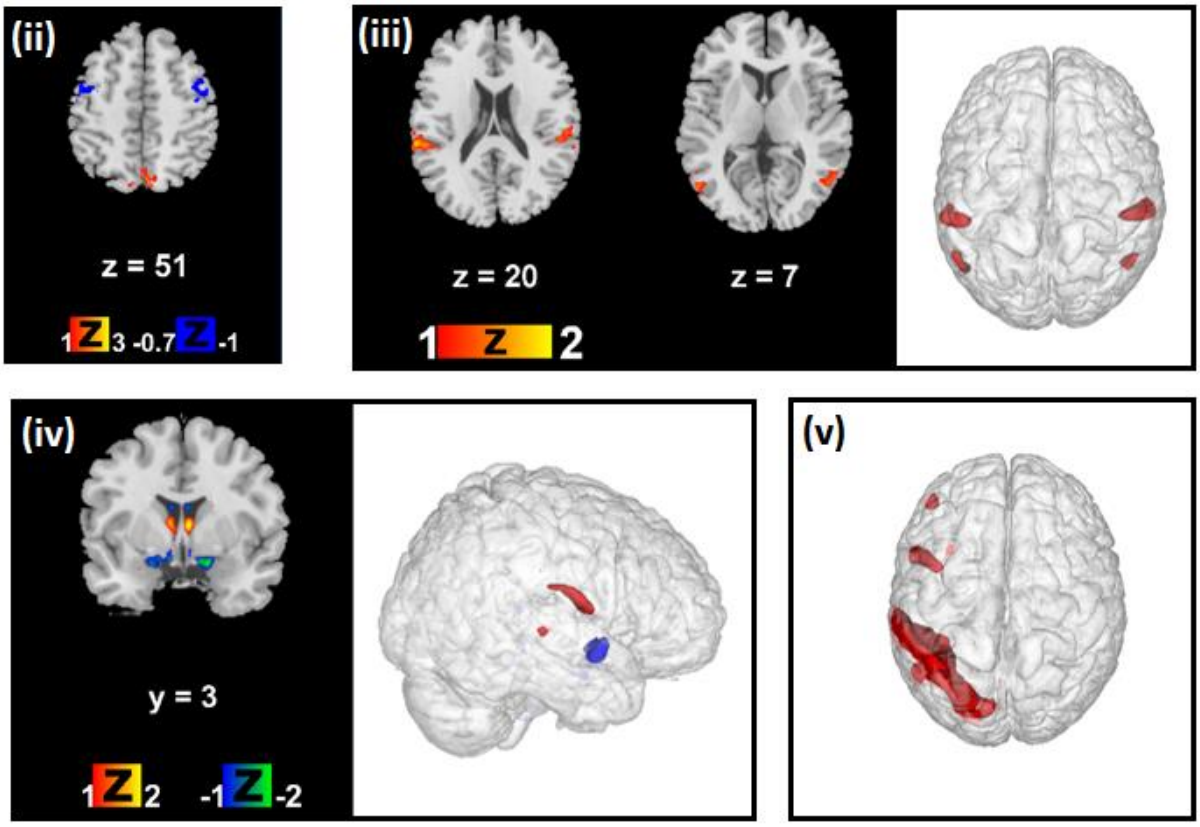


Figure 9: Spatial maps of mean Independent Components (ii), (iii), (iv) and (v) specifically found in the subliminal session. Clusters are provided in z-scores whose scales are described when needed with associated colourbars. Superior view of the entire component through a glass brain is provided for (iii), and (v) while it is right sagittal view for (iv).

These four components were temporally correlated to visual condition, and only (iii) was slightly correlated to WP (r = 0.07) and anticorrelated to WH (r = -0.11).

Discussion

The present fMRI study aimed to assess differential cerebral processing of subliminal olfaction.

Using GLM and ICA methods, we were able to highlight four functional networks which were found only in the subliminal session, and three areas whose activity was specifically modulated by the level of attention dedicated to the weak pear odour.

Moreover, the posterior DMN was found to be spatially associated to the medial orbitofrontal cortex.

The discussion will be organised as following: we will highlight possible roles of two independent components activated only during exposure to subliminal odours. We will discuss the implication of the areas involved in the attentional processes toward weak odours. We will also stress the importance of the sensory context in studies dealing with subliminal olfaction. Finally, some recommendations and improvements will be also provided for future studies.

Differential cerebral processing between subliminal and supraliminal sessions

Four networks were found to be specifically present during the subliminal session: the precuneus associated with a deactivation of the inferior frontal gyrus and the left middle occipital gyrus (ii); the temporal gyrus (iii); the head of the caudate nucleus with a deactivation of the septum pellucidum and the lateral globus pallidus (iv); and the left dorsal attentional network or left DAN (v).

This is particularly interesting regarding the role of the precuneus and the left inferior frontal cortex in episodic contextual associations, where the inferior frontal cortex is involved in information selection (158). Thus, this network (ii) could be employed to evaluate the pertinence to process subliminal odours in this particular context, based on previous experiences.

On the other hand, the activity of the left DAN was correlated to visual condition and not to the olfactory ones. This network is known to "maintain endogenous signals regarding goals to exert top-down modulatory signals biasing the processing of appropriate stimulus" (40). In the present experiment, the main goal for the participant was to detect the circle on the screen and not smelling an odour. The behaviour of left DAN illustrates this, maintaining a level of attention available for the visual condition while occulting the olfactory process. In the supraliminal session, this network may not have been able to exert this role because the odours were strong enough to become salient for the participant, who thought that their diffusion had something to do with the real aim of the study as reported by the majority of them.

The implication of these two particular networks seems to be in line with behavioural experiments which stress that subliminal olfactory priming effect works only if conceptual associations pre-exist and if the context is favourable to such association (61,80,81,96).

Attention paid to weak odours in the subliminal session

On the one hand, there were no results about cerebral areas involved in attention paid to the low intensity hyacinth odour, which comes probably from the general lack of detection from the participants. On the other hand, attention paid to the weak pear odour involved specifically the left olfactory sulcus, the right middle temporal gyrus and the right middle frontal gyrus.

Here, the involvement of the left olfactory sulcus could be in line with a previous study which showed that its left-sided depth is known to correlate with olfactory function in terms of odour threshold, odour discrimination and odour identification (172). Thus, the cortical growth of this area could be correlated to a lower attentional threshold towards olfaction, which could be expressed by higher activity in this structure when experiencing an odour. Another result was that the right middle temporal gyrus was also involved in "attention" toward weak pear odour. Right middle temporal gyrus could be a key structure for switching between several sources of sensory information such as visual or olfactory. The third area found to be specifically activated by attention paid to the weak pear odour was the right middle frontal gyrus. This last result seems in line with previous work describing the right middle frontal gyrus as being involved in orientation of attention (173) and working memory during odour discrimination (36,174).

Importance of the sensory context

On account of experimental constraints, particular attention was paid to vigilance state of participants in taking important precautions. Thus, the total acquisition time was a major preoccupation source of concern in this work, as sufficiently long inter-stimuli intervals were needed to avoid adaptation of olfactory

receptors, as well as a sufficient number of stimuli for detecting an effect of interest; but increased duration of the experiment translates into higher tiredness of the participant, involving shaped brain activity and attenuated responses toward cognitive tasks (175). This possible fluctuation of vigilance is majored by passive paradigm, which could have been the case if no visual stimulation would have been inserted into the procedure. Thus, the visual task aimed to maintain vigilance of the participant throughout the fMRI sessions, while making sure that theoretical signal of the visual task would be as little correlated as possible with theoretical hemodynamical response function of olfactory stimuli.

Moreover, the nature of the visual task was carefully chosen to be as low-level as possible: participants were warned before the apparition of the target stimulation to insure they will not constantly attend the circle apparition, engaging too much attention in a visual purpose. Nevertheless, it has been shown that perceptual load toward a visual task modulates olfactory awareness, as high task load decreases olfactory awareness, and this effect can persist even when the attentional resources become available (176). In our work, the participants were not informed about the diffusion of the odours during the paradigm: the circle detection task was for them the main instruction and aim. It means that the subjects who did not detect the weak odours in the subliminal fMRI session could have experienced the phenomenon described by Forster and Spence if they were highly cognitively involved in the visual task. Thus, the concentration chosen for the weak pear odour could have been too strong to be considered as subliminal by half of the participants, while visual task acted as a distractor for participants who were unaware of weak pear odour.

This potential phenomenon could explain why the posterior DMN was highly functionally associated to the medial orbitofrontal cortex: they were found in the same component, both in subliminal and supraliminal session. This result is surprising as the DMN has normally a frontal part less ventral than the orbitofrontal cortex which is the medial prefrontal cortex (156), which was not found significantly activated here. Moreover, DMN is known to be habitually present at rest, and deactivated by a cognitive task. The orbitofrontal cortex is involved in high level olfactory processing, such as linking of the olfactory percept to the environmental contextual and multisensory information, hedonic valence (37,45) and could even be responsible of

olfactory consciousness (127). Regarding their interaction in the present study, hypothesis could be that the olfactory processing is "put on standby" in favour of visual processing. In another work, Karunanayaka and colleagues (177) described a particular link between the DMN and the primary olfactory cortex network when visual cues were presented in association with odours or not: the DMN was more disengaged during rests preceding "odour + visual" condition than "visual only" condition. Thus, the current conformation of the DMN could reflect a particular processing when visual targets are expected during an olfactory context which is not relevant for the task.

These elements show that the sensory context is of great importance for attentional processes, particularly in studies of olfactory processing in which there can be interplay between olfaction and vision. Thus, even if the visual task could have influenced cerebral olfactory processes, the results remains of great interest as in an ecological context, odours are always processed in a multisensory way, shaping the attentional model.

Methodological suggestion for further studies

Some acquisition parameters could have influenced the signal-to-noise ratio in our data. EPI sequence is indicated for functional MRI studies, however, it is sensible to magnetic susceptibility artefacts, particularly for frontal areas which are close to sinuses (such as orbitofrontal cortex, etc.), and interests us as they are involved in olfactory processing. In order to minimise such artefacts, which can appear as strips from one slice to another on spatial maps of the ICA, the acquisition was carried out with an orientation of the slices of 20° clockwise from the ACPC orientation. Another solution could have been to acquire totally coronal slices. However, as we were interested in whole-brain analyses, the number of slices and then the TR would have considerably increased.

A multiband acceleration factor of 8 was used in order acquiring volumes in a very little TR. This high sampling frequency is useful for the ICA in which physiological artefacts of high frequency are more easily separated from BOLD signal (178). Using an acceleration factor has been shown also to increase the level of activity in areas

involved in olfactory processes such as amygdala (146) or the piriform cortex, the orbitofrontal cortex and the insula (179). These consequences explain probably why we were able to image the olfactory sulcus and the orbitofrontal cortex with such signal to noise ratio.

In our study, we used ICA to highlight specific functional cerebral networks which could have been modulated when exposed to subliminal odours. The principal interest of the ICA is that functional connectivity information are provided without any a priori about the nature of tasks involved, or about the areas involved in a particular function. Doing so, we can follow all brain processing which occurs during the session, individualised into components. This purpose is different from the GLM one, which allowed us to highlight specific activations due to attention paid to the weak pear odour. Accordingly, ICA and GLM are complementary analyses (180), thus, they were both used.

Our experimental design was an event-related paradigm (interleaved presentation of pear odour, hyacinth odour and visual target). This is justified by the fact that it exists a high inter-individual variability among general olfactory perception (150) which could have led to perform single subject analyses in which the participant is his own control. Nevertheless, it did not simplify ICA performance. Indeed, we could highlight in the subliminal session decent correlation coefficients between theoretical timecourses and BOLD ICA signals only for the visual condition, while the ones for olfaction were very low. The fact that there was high inter-individual variability in attention oriented on weak odours was also a supplementary difficulty which could explain also these low correlation coefficients for olfactory conditions.

Only few participants indicated during the inter-sessions period to have previously deteced an odour when they were asked if they "remarked something in particular" (4 for the weak pear odour and 5 for the weak hyacinth one). Yet 12 participants for the pear odour and 9 for the hyacinth odour declared in the debriefing questionnaire that they detected odours during the first MRI session. Thus, it is reasonable to wonder if the fact that supraliminal session occurred systematically after the subliminal one could have influenced responses of the subjects during the debriefing questionnaire, leading to the elaboration of a "false memory" toward the

first subliminal session. If it is the case, our system of attentional modelling has to be consequently refined.

Moreover, our GLM results describe attentional process by the means of a weighting (5 points scale) in which there is equivalent distance between each weight, which may not be the most representative modelling in the case of olfactory perception. Future works will have to investigate it.

Further study would be useful to investigate some of the hypothesis highlighted here. In a separated optimal study, it should be preferable to design different sessions, and attributing one session to one subject: weak pear odour, strong pear odour, weak hyacinth odour, strong hyacinth odour, control condition, with or without visual stimulations. Doing so, group spatial ICA would be much more accurate to sort out what originates from each function, and to investigate more precisely the interplay between visual and olfactory conditions which occurred during our experiment. Moreover, goal directed attention could be investigated in inviting some subjects with a false pretence, as we did in the present work, and others while letting them know that some odours will be diffused during the experiment. However, it also means that a huge number of participants is needed for this purpose, in order to sufficiently supply sub-groups.

Perspectives

Contrary to what is habitually encountered in the case of subliminal stimuli presentation, i.e. cerebral mechanisms are attenuated than for supraliminal ones (181), we highlighted here some specific brain functional networks for the subliminal olfactory session which were not present during the supraliminal session. Moreover, these networks are related to some attentional and executive processes, which could explain the capacity to influence some decision makings, sometimes more than some supraliminal odours. Thus, subliminal odours, when correctly chosen, are good candidates to be used as primes in priming paradigms. As olfaction seems to maintain close relations with visual cerebral mechanisms, it could be interesting to take advantage of it and enhance these priming effects.

Conclusion

Subliminal pear odour appears to be processed by the brain, as four functional cerebral networks were specifically found in the subliminal session and were not detected in the supraliminal session. Moreover, three areas (the left olfactory sulcus, the right middle temporal gyrus and the right middle frontal gyrus) were involved in the level of attention paid to this weak odour. Also, some networks known to be involved in general olfactory perception were called during the subliminal session, which could be present because of weak pear odour was not subliminal for all participants; moreover, they were correlated to visual stimuli apparition, which could be due to modalities interactions. Future work will have to confirm these results, for example by the means of multivariate analyses and with a different experimental design.

Taken together, our results show that there are probably not specific areas dedicated to subliminal olfaction, but rather a modulation of attentional processes and associated cerebral networks. This modulation is dependent to the environmental context and to the goal of the task. Thus, these two factors are critical in subliminal olfactory processes, which this is in line with experiments which stress their conditional role for subliminal odours to inflect behaviours.

DECLARATIONS

Ethics approval and consent to participate

All participants provided written informed consent before and after the experiment. The study was approved by the *Comité de Protection des Personnes* from *Paris Ouest*, a French national ethic board for human research (2017-A01122-51, 10/12/2017).

Availability of data and material

The data that support the findings of this study are available from ICube Laboratory but restrictions apply to the availability of these data, which were used under license for the current study, and so are not publicly available. Data are however available from the authors upon reasonable request and with permission of Givaudan Company (UK), the National Center of Scientific Research (CNRS-France), and the University of Strasbourg (France).

Competing interests

Givaudan UK Ltd has no significant competing financial, professional, or personal interests that might have influenced the performance or presentation of the work described in this manuscript.

Funding

This work was supported by Givaudan (UK Ltd), the National Center of Scientific Research (CNRS-France), and the University of Strasbourg (PEPS Idex Investissements d'Avenir to LM).

Authors' contributions

Conception of the study: CM, DG, LM. Methodology: CM, DG, SC, LM. Writing the ethic application: CM, SC, LM. Recruitment of the participants and conduction of the experiments: CM. Data analysis: CM, DG. Scientific advices: CM, DG, SC, GG, IK, LM. Writing of the manuscript: CM, DG, SC, LM. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

We would like to thank Pauline Joussain and Leo Murison for their scientific advices and comments during the setting up of this protocol, and for the provision of odorant we used; Corinne Marrer for her contribution to MRI acquisitions; Daniel Grucker, Olivier Mainberger and Jack Foucher for the medical check-ups and the collections of the consents; Julien Lamy and Lionel Landre for their scientific advices during the analyses steps; Paulo Loureiro de Sousa for helping on the MRI platform; and Marion Sourty for her explanations about the Independent Component Analysis. We also thank Jean-Paul Armspach and Laura Harsan.

TROISIEME PARTIE : DISCUSSION GENERALE

1. Des réseaux d'activation spécifiques à la session d'olfaction subliminale

Durant ce travail de thèse, il a été montré que quatre réseaux cérébraux sont présents lors de la session d'olfaction supposée subliminale et absents de la session d'olfaction supraliminale.

L'un d'entre eux est composé par l'activation du précunéus et le désengagement du gyrus frontal bilatéral et du gyrus occipital moyen gauche. Cette composante entière est légèrement corrélée à la survenue des stimulations visuelles. Le précunéus est une structure connue pour être impliquée dans le « self », c'est-à-dire la perception de soi-même, mais aussi dans la phase de récupération en mémoire épisodique, ou encore dans la coordination visuo-motrice ou l'imagerie mentale (182). Dans notre cas, le précunéus est bien activé, ajoutons à cela le fait que le gyrus occipital moyen gauche est désengagé (tous les participants étaient droitiers), il est donc fort probable que ce réseau corresponde à un processus de transition d'un phénomène attentionnel alertant de l'apparition du rond à un phénomène de coordination visuo-motrice préparant le sujet à presser le bouton réponse. L'absence de cette composante durant la deuxième session (olfaction supraliminale) pourrait être due à une habituation (la tâche visuo-motrice devient monotone avec le temps, la vigilance et la motivation sont moins élevées) ; ou à une sollicitation plus forte de chacune des aires composant ce réseau au sein d'autres réseaux durant le traitement olfactif supraliminal, ce qui priverait l'analyse ICA de la détection de ce réseau en tant que tel.

La deuxième composante présente uniquement dans la première session correspond au réseau d'attention dorsale gauche (left DAN), dont le signal est très corrélé au signal hémodynamique théorique de survenue des stimulus visuels. Le réseau d'attention dorsale est responsable de l'attention endogène, c'est-à-dire qu'il permet de sélectionner les stimulus pertinents à traiter dans un contexte donné (selon le but de la tâche) (183). Les odeurs de la première session sont diffusées à très faible intensité, et ne sont pas attendues par les participants. La présence du DAN gauche uniquement durant cette première session pourrait refléter l'évaluation par le cerveau de la pertinence à traiter les informations olfactives alors qu'elles ne sont ni saillantes par leur intensité, ni pertinentes par rapport à la consigne donnée aux participants. En deuxième session, les odeurs acquièrent un caractère saillant

car elles sont très clairement perceptibles ; de plus, la soudaineté de leur diffusion constitue une curiosité qui engendre un traitement attentionnel certainement moins ambigü que pour la première session.

La troisième composante présente uniquement dans la session d'olfaction supposément subliminale correspond à l'activation des gyrus temporal supérieur moyen et transverse. Son signal est très légèrement corrélé à la réponse hémodynamique théorique de survenue des stimulations olfactives poire, et légèrement anti-corrélé à la réponse hémodynamique théorique de survenue des stimulations olfactives jacinthe. Le lobe temporal est utilisé entre autre pour les fonctions mnésiques, notamment épisodique et sémantique en ce qui concerne sa partie supérieure, permettant de construire des représentations mentales et une catégorisation des stimulus rencontrés (184). Ici, sa sollicitation pourrait relever d'un mécanisme de catégorisation des stimulus olfactifs.

La quatrième et dernière composante présente uniquement dans la session olfactive à faible intensité est constituée d'une activation de la tête des noyaux caudés, et d'un désengagement du globus pallidus latéral. Le signal de cette composante est corrélé au signal hémodynamique théorique de survenue des stimulations visuelles. Le noyau caudé tout comme le globus pallidus sont généralement sollicités lors de procédures motrices (mouvements dirigés vers un but), ou d'apprentissage associatif (185). L'explication la plus plausible serait que cette composante soit impliquée dans le traitement moteur de la tâche visuo-motrice au moment de l'apparition à l'écran du message et du rond.

En résumé, la présence de ces quatre composantes uniquement au sein de la session olfactive supposée subliminale pourrait être expliquée par 1) un traitement spécifique des processus cognitifs en présence d'odeurs de très faible intensité, 2) un traitement attentionnel spécifique aux odeurs de très faible intensité ou 3) une habituation de certains processus cognitifs en deuxième session.

2. Un DMN modifié

Le DMN, un réseau connu pour être activé au moment de périodes de repos et qui se désengage au moment de tâches cognitives (156), a été observé ici comme étant associé au cortex orbitofrontal médian durant les deux sessions d'olfaction. A notre connaissance, ces aires n'ont encore jamais été décrites au sein d'un même réseau. Le cortex orbitofrontal est une aire notamment sollicitée durant le traitement de stimulus olfactifs (hédonicité, discrimination, évaluation de la congruence avec le contexte) (37,45). C'est pourquoi il pourrait s'agir ici d'un phénomène d'atténuation du traitement cognitif des odeurs, une sorte de « mise en veille » de celui-ci, au profit du traitement cognitif des stimulus visuels (qui étaient les stimulus cibles pour les participants selon le but de l'étude qui leur avait été présenté).

3. Un rôle clé des processus attentionnels

Un autre résultat émanant de ce travail de thèse concerne trois aires dont l'activité semble impactée par le niveau d'attention dédiée à la présence de l'odeur de poire à faible intensité. Ainsi, le sulcus olfactif gauche, le gyrus temporal moyen droit et le gyrus frontal moyen droit sont plus activés lorsque ce niveau d'attention est élevé que lorsqu'il est faible (selon la co-variable définie ici en cinq points).
Bien que la pondération de la co-variable attentionnelle soit assez arbitraire (5 points décrivant 5 niveaux d'attention avec une distance égale entre chaque point), elle permet de décrire en terme d'attention l'ensemble du groupe de participants, qui rappelons le, était assez hétérogène, et est de ce point de vue, fidèle à la réalité terrain. Une activation dans des aires frontales et pariétales proportionnelle au niveau attentionnel serait cohérent au vu de la littérature sur le sujet. L'activité du gyrus frontal moyen droit est en accord avec cette littérature, puisqu'il est un point de convergence du réseau d'attention dorsale et du réseau d'attention ventrale (186), permettant ainsi de suspendre l'attention endogène afin d'orienter l'attention vers un stimulus exogène. Il pourrait donc s'agir d'un carrefour important dont le niveau d'activité pourrait renseigner sur le caractère subliminal d'un stimulus, en l'occurrence ici d'une odeur. Rappelons que le réseau d'attention dorsale gauche

était présent durant la première session d'olfaction et pas durant la seconde. Ainsi, un schéma semble se dessiner, dans lequel l'odeur lorsqu'elle est de très faible intensité, pourrait être prise en compte par l'attention endogène qui évalue la pertinence à la traiter selon le contexte, l'état interne et le but de la tâche ; tandis que lorsque l'odeur est clairement perceptible par sa forte concentration, il n'y aurait pas d'ambiguité à la traiter directement via l'attention exogène.

Le gyrus temporal moyen est quant à lui connu pour être impliqué dans les processus sémantiques, qu'il s'agisse de mémoire ou d'aspects conceptuels (187). Il est évident qu'un niveau d'attention plus élevé vis-à-vis d'une odeur de faible intensité amène à des représentations mentales et conceptuelles plus claires de celle-ci. Ce pourrait être l'explication quant à l'implication de cette structure dans le niveau attentionnel de la population.

Enfin, il est tout à fait intéressant qu'une activation cérébrale au niveau du sulcus olfactif soit modulée par l'état attentionnel vis-à-vis de l'odeur de poire. En effet, il s'agit d'une région cérébrale qui n'est pas connue pour être impliquée dans des mécanismes attentionnels. Sa contribution ici pourrait être expliquée par le fait que sa profondeur est corrélée au niveau de performance olfactive (172), ce qui traduirait par une surface d'activation plus élevée et une capacité à détecter une odeur de faible intensité plus élevée également.

L'étude réalisée au cours de ce travail de thèse a impliqué l'utilisation d'odeurs de concentrations très faibles. Malgré cela, l'intensité perçue par chaque individu n'a pas été la même, en ce sens que certains participants n'ont pas remarqué la présence de ces odeurs, tandis que d'autres les ont immédiatement détectées. Selon les définitions de Dehaene et collaborateurs (études menées sur des stimulus visuels) (161), les premiers auraient donc expérimenté des stimulations "subliminales non attendues", tandis que les seconds auraient activé des mécanismes "préconscients" ayant mené à une perception olfactive "consciente". Ces différentes catégories de processus cérébraux dépendent selon les auteurs d'une part de la force du stimulus (processus *bottom-up*), et d'autre part de l'attention allouée à la tâche impliquant la stimulation (processus *top-down*). Le cas du présent travail de thèse est un peu particulier, puisqu'au cours de la session subliminale, la force du stimulus olfactif était supposée faible, de même que l'attention allouée à celui-ci (les participants venaient sous un faux prétexte et ne savaient pas que l'étude impliquait

la diffusion d'odeurs). Quelle est donc, de la perception subjective de la force du stimulus ou de l'attention allouée à l'olfaction (présence du masque et faux-prétexte en lien avec la respiration), la dimension qui aurait pu conduire à un tel écart inter-individuel ? Pour le savoir, il pourrait être utile de constituer un autre groupe de participants qui seraient prévenus du fait que de l'étude porte sur la perception olfactive, et de comparer les modulations de réseaux cérébraux attentionnels (le DAN par exemple) par les odeurs de faible intensité à celles des participants ignorant le but réel de l'étude.

Dans ce sens, il serait intéressant sur la base du protocole utilisé d'envisager des analyses en sujet unique, dans lesquelles le participant constituerait son propre contrôle. Cela permettrait de dresser un profil personnalisé d'allocation de l'attention aux odeurs subliminales ou supraliminales, et de mieux prédire les caractéristiques et les chances de succès d'un amorçage olfactif subliminal sur les prises de décisions alimentaires, thème que nous aborderons dans la suite de ce manuscrit.

4. Interaction des processus visuels et olfactifs (multisensorialité)

La tâche visuo-spatiale qui a été proposée au cours de l'exposition aux odeurs (notamment subliminales) afin de maintenir la vigilance doit être considérée avec attention, puisqu'il est bien connu que certaines odeurs peuvent influencer la perception visuelle (123,147,188–190) tout comme une tâche visuelle peut influencer la perception olfactive (176,191). Comme nous l'apprennent ces différents articles, ces interactions dépendent de la congruence des deux types de stimulus (192), du but sous-jacent à la tâche principale et du niveau d'attention allouée aux stimulus et à la tâche. Selon le protocole utilisé, les stimulations visuelles peuvent aussi bien jouer le rôle de facilitateur ou de perturbateur de la tâche cognitive cible. L'étude principale de ce travail de thèse (283) a par exemple montré que la plupart des réseaux cérébraux connus pour être impliqués dans l'olfaction étaient surtout corrélés temporellement à la survenue des stimulus visuels, ce qui laisse penser à une interaction forte entre ces deux modalités sensorielles. Les données issues de protocoles multi-sensoriels sont donc plus complexes à interpréter, mais présentent également l'avantage d'être beaucoup plus proches de ce qui peut s'observer dans la

vie réelle : au moment d'un choix alimentaire par exemple, le cerveau intègre de multiples informations environnementales, et ne se base pas uniquement sur une modalité sensorielle pour aboutir à la prise de décision (194,195). L'amorçage olfactif subliminal étant très dépendant du contexte, plus la situation est écologique et plus l'amorçage est susceptible de fonctionner (83). Dans le cadre d'une étude scientifique en laboratoire il est donc important de rechercher le meilleur compromis possible entre situation totalement représentative de conditions réelles, et un contrôle optimal des différents facteurs d'influences. Si l'efficacité de certaines odeurs subliminales pour infléchir certains comportements a été démontrée, il n'en reste pas moins qu'une compréhension plus approfondie des mécanismes sous-jacents passe par une prise en compte de ces intégrations multi-sensorielles, qu'il convient de préciser dans le futur.

5. Aspects méthodologiques

Détermination des concentrations en olfaction subliminale

Ce travail invite à repenser la définition d'une odeur subliminale et en particulier à s'appuyer non seulement sur des critères sensoriels, mais aussi sur des critères attentionnels.

Choisir une concentration d'odorant qui rende l'intégration de l'odeur subliminale n'est pas chose aisée avec cette conception. Dans ce travail de thèse, les concentrations utilisées pour l'odeur de poire et de jacinthe n'ont pas permis un traitement attentionnel identique pour l'ensemble des participants : certains ont pu détecter l'une ou l'autre, ou les deux, dans la session supposée subliminale.

Ce type d'étude nécessite donc la mise en place d'un test préliminaire afin de déterminer la concentration précise des odorants utilisés. Ce test doit être effectué autant que se peut dans le même contexte expérimental et psychologique que celui de l'étude principale afin de tenir compte au mieux du niveau attentionnel des sujets. Il n'est pas possible de tester plusieurs concentrations olfactives sur un même participant, puisque le caractère non attentif de l'étude doit être préservé. Ainsi, le nombre de participants doit être suffisamment important afin de caractériser le profil de détection de chaque concentration olfactive qui sera sélectionnée. La

concentration retenue doit permettre d'attester du caractère subliminal pour le plus grand nombre de participants.

La conception d'une odeur subliminale telle qu'utilisée ici offre l'avantage de pouvoir relier les effets comportementaux à l'action de cette odeur subliminale, et non pas au fruit du hasard ; ou à l'inverse d'exclure une éventuelle absence d'effet imputable à un défaut d'activation sensorielle au niveau de l'épithélium (par défaut de quantité d'odorant). De plus, il devient possible de dresser des profils sensoriels post-expérience afin de préciser le percept olfactif individuel (hédonicité, familiarité, représentation mentale, etc). Cette possibilité est bienvenue dans le cadre d'études d'IRM fonctionnelle, certaines ayant montré que des aires cérébrales particulières sont dévolues à chacune de ces dimensions (37,45).

Effet d'ordre des sessions

Dans un protocole idéal, l'ordre de présentation des sessions subliminales et supraliminales serait contrebalancé d'un participant à un autre afin d'éviter un effet de celui-ci sur les processus cérébraux (atténuation de certains traitements cérébraux par exemple). Cependant, il est aisé de comprendre que lorsqu'un effet subliminal est recherché, l'attention du participant ne doit pas être orientée vers les odeurs, ce qui empêche de diffuser les odeurs supraliminales en premier.

Entre les deux sessions d'IRMf, une question a été posée au participants afin de déterminer s'ils avaient "remarqué quelque chose de particulier". La majorité d'entre eux a répondu qu'ils n'avaient rien noté de particulier. Or, après l'IRM, lors du questionnaire débriefing, plusieurs participants ont déclaré avoir senti une ou plusieurs odeurs durant la première session d'IRMf. De ce fait, il est légitime de se demander si les odeurs de faible intensité auraient pu être réellement subliminales, mais que la diffusion postérieure d'odeurs de forte intensité dans la deuxième session ait conduit à l'élaboration d'un "faux souvenir" (une reconstruction artificielle d'un souvenir) vis-à-vis de la première session. Cela ne serait probablement pas arrivé si les odeurs avaient été infraliminales, c'est-à-dire en dessous du seuil de détection sensoriel. Afin de mesurer la propension du participant à détecter une odeur alors qu'il n'y en avait pas (fausse alarme ou erreur de type I), il aurait été

intéressant de proposer un test de détection olfactive intégrant la variable "certitude". En effet, un participant extraverti n'aura pas la même réaction qu'un participant introverti face à une odeur de faible intensité dont la détection est plus sujette au doute qu'une odeur de forte intensité.

Influence de l'expérimentateur

Le design expérimental en "*event-related*" (c'est-à-dire comportant différentes stimulations présentées dans un ordre aléatoire ou pseudo-aléatoire) mêlant à la fois des périodes olfactives et contrôles, ne permet pas à l'expérimentateur de planifier un protocole en double aveugle (dans lequel le participant ne sait pas quel type de stimulations il va recevoir, et l'expérimentateur ne sait pas quelle est la stimulation diffusée). Cela aurait pourtant permis de rendre négligeable l'influence de l'expérimentateur sur les résultats (196). De ce fait, les consignes ont dû être élaborées avec précision, afin d'une part de ne pas attirer l'attention du participant sur la présence de l'odeur qu'il pourrait ainsi détecter (utilisation d'un faux prétexte), et d'autre part de ne pas évoquer de représentations mentales qui viendraient biaiser l'expérience. En ce sens, deux moments clés du protocole expérimental ont dû être particulièrement travaillés : la question posée entre les deux sessions ("avez-vous remarqué quelque chose de particulier ?") et le remplissage du questionnaire de débriefing immédiatement après l'IRM. Ce dernier était par exemple construit "en entonnoir", c'est-à-dire en commençant par des questions très générales sur le ressenti du sujet sur sa participation, se dirigeant petit à petit vers la modalité olfactive jusqu'à demander clairement si des odeurs ont été senties dans la première et/ou dans la deuxième session d'IRM.

Spécificités des séquences et paramètres d'IRMf choisis

Le design expérimental en "*event-related*" est recommandé dans les études sur l'olfaction (30). Il a en effet été montré que des stimulations en bloc, même accompagnées de longs intervalles inter-stimulus, engendrent une habituation accrue de l'amygdale (197), qui joue un rôle central dans les processus olfactifs

comme vu précédemment. Ainsi, le placement des stimulations au cours de la session a été optimisé avec le logiciel Optseq2. Les stimulations visuelles étaient insérées dans certains intervalles inter-stimulus afin que la réponse hémodynamique cérébrale associée n'empiète pas sur celles engendrées par les stimulations olfactives. Ce critère a été vérifié en simulant grâce à SPM l'orthogonalité des HRF par paire de variables sensorielles, en fonction du moment de survenue des stimulations. La tâche associée à ces stimulations visuelles (appuyer sur un bouton-réponse lors de l'apparition d'un rond à l'écran, cette apparition étant signalée à l'avance) a été pensée pour maintenir le niveau de vigilance tout au long de la session (deux sessions de 28 minutes). En effet, un participant dont le niveau de vigilance décroit risque d'amoindrir le signal BOLD fur et à mesure de la session.

L'IRM est une technique dont le signal est sujet à de nombreuses perturbations et de nombreux artefacts. Le signal BOLD ne représente en effet qu'1% du signal total, le reste étant du bruit d'origine physiologique (vasculaire ou respiratoire), ou dû aux mouvements de tête, au clignement des yeux, aux artefacts de susceptibilité magnétique, ou encore instrumentaux… Dans les meilleures conditions, et lors d'une tâche cognitive, l'intensité du signal ne peut varier qu'entre 5 et 10% de celle du signal moyen obtenu pendant les périodes de repos (ligne de base) (198).

Certains paramètres de séquence ont pu avoir un impact sur le rapport signal/bruit des images fonctionnelles. L'utilisation d'une séquence EPI est tout à fait légitime, compte tenu de son temps d'acquisition court et de sa grande sensibilité au signal BOLD (contraste T2*). C'est aujourd'hui la séquence la plus indiquée pour les expériences d'IRM fonctionnelle. Elle est malheureusement très sensible aux artefacts de susceptibilité magnétique, particulièrement en ce qui concerne les aires frontales proches des sinus, or celles-ci nous intéressent puisqu'elles sont sollicitées par l'olfaction et l'attention. Du fait de leur localisation et parfois de leur petite taille, celles-ci sont difficiles d'accès, c'est pourquoi nous avons choisi d'orienter le plan d'acquisition des coupes de 20° dans le sens des aiguilles d'une montre par rapport au traditionnel plan ACPC (commissure antérieure/commissure postérieure). Cette orientation qui se cale sur la partie supérieure du cervelet a l'avantage de ne pas engendrer des artefacts particuliers que l'on observe notamment en ICA (*Independent Component Analysis*).

Dans ce travail, la séquence EPI a été acquise en multibandes, c'est-à-dire que plusieurs coupes du même volume cérébral sont imagées en même temps. Nous avons choisi un facteur d'accélération multibandes de 8. Le facteur d'accélération comme son nom l'indique, permet de réduire le TR et donc le temps d'acquisition global. Cela offre des avantages non-négligeables : dans le cadre d'une étude cerveau-entier comme la nôtre, les volumes peuvent être acquis en un temps très réduit (inférieur à la seconde). De plus, ayant choisi d'interpréter les résultats sous forme de réseaux cérébraux grâce à l'ICA, l'EPI multibandes avec facteur d'accélération permet d'obtenir une fréquence d'échantillonnage élevée : cela engendre une ségrégation et une élimination plus efficaces des artefacts physiologiques (178), dont la fréquence est relativement élevée par rapport au signal d'intérêt. A titre d'exemple, la fréquence respiratoire chez un adulte est en moyenne d'environ 15 cycles par minute soit 0,25 Hz, tandis que la fréquence du signal BOLD est comprise entre 0,01 et 0,1Hz. Les réseaux cérébraux résultant de l'ICA sont donc plus stables (199). Il est également conseillé, pour une meilleure ségrégation et élimination des artefacts physiologiques, de présenter les stimulations olfactives en synchronie avec la respiration (diffusion au moment d'une inspiration) (30,197) ; et d'acquérir la fréquence cardiaque en parallèle. Notre acquisition de la fréquence respiratoire par la ceinture pléthysmographique, ainsi que le TR choisi comme étant très petit, sont déjà des avantages non-négligeables pour la séparation en ICA des composantes artefactuelles.

Par ailleurs, le fait que le décours temporel de chaque composante soit bien plus détaillé avec un TR court (inférieur ou égal à 0,5 seconde) permet de mettre en évidence les transitions entre engagement et désengagement des composantes bien plus précisément. En effet, l'amplitude et le timing de la fonction de réponse hémodynamique sont affinés, améliorant ainsi les calculs de corrélations entre décours temporel et modèle théorique de survenue des stimulations (178).

Dans une étude menée avec une IRM 1,5T, il a été montré que les séquences EPI ont une influence non-négligeable sur le niveau d'activité des aires limbiques, notamment de l'amygdale, qui est ainsi augmenté (197). L'activation de l'amygdale serait en effet influencée par le TE, paramètre très optimisé dans le cadre des séquences EPI. Une autre étude montre également qu'un TR court, associé à une

courte durée de stimulation olfactive, engendre un niveau d'activation plus élevé dans les aires cérébrales associées à l'olfaction (cortex piriforme antérieur et postérieur, cortex orbitofrontal et insula), et une meilleure résolution temporelle de ces activations (*time to peak*) (179). Cela profite aussi bien aux analyses utilisant le GLM que l'ICA.

En clair, notre séquence EPI avec facteur d'accélération multibandes permet de réduire le temps d'acquisition, de séparer plus efficacement le signal BOLD des artefacts physiologiques en ICA, et d'améliorer le rapport signal sur bruit dans les aires cérébrales associées aux processus olfactifs classiques. Elle constitue donc une bonne option dans l'étude de l'olfaction par IRM fonctionnelle.

Cependant, l'utilisation d'un facteur d'accélération multibandes de 8 a pu introduire dans nos données des artefacts aléatoires supplémentaires. Dans une étude de Preibisch et collaborateurs (200), des images ont été acquises avec une séquence EPI multibandes à facteur d'accélération 4 ou 8. Les auteurs mettent en évidence une perte de rapport signal sur bruit négligeable dans le cas du facteur d'accélération 4 et une augmentation de la sensibilité et de la stabilité des réseaux cérébraux en résultant. En revanche, ils montrent qu'au-delà de ce facteur, les artefacts aléatoires risquant de moduler l'interprétation des réseaux cérébraux sont plus nombreux. De plus, un contraste BOLD requiert un TE environ égal au T2* : il ne faut donc pas trop accélérer l'acquisition au risque d'introduire plus de bruit dans le signal. Dans notre étude, malgré une apparente stabilité des composantes d'ICA vérifiée par ICASSO, il se pourrait que certaines d'entre elles aient été influencées par les paramètres de séquences, par exemple la composante associant le DMN postérieur au cortex orbitofrontal médian. Il serait donc intéressant de confirmer nos résultats à l'avenir en utilisant une séquence EPI avec facteur d'accélération de 4.

Méthodes d'analyses employées

Il a été décrit précédemment que l'information olfactive est traitée de façon complexe, associant en parallèle différents traitements cognitifs (intensité, hédonicité, familiarité, etc.). De plus, l'olfaction est une modalité sensorielle de contexte, c'est-à-dire qu'elle engendre des modulations attentionnelles et

comportementales qui peuvent être immédiates ou retardées et durables, comme en attestent les effets d'amorçages observés de manière non-concomitante à la diffusion de l'odeur (61,80,81,96). C'est pourquoi, en plus d'une analyse statique en contrastes SPM appliqués sur le GLM, nous avons choisi d'utiliser l'ICA afin de rendre compte de la connectivité cérébrale fonctionnelle sur la durée entière de chacune des sessions expérimentales.

A l'issue de cette analyse, il a été montré que certaines composantes semblaient spécifiques de l'olfaction subliminale, mais que leurs coefficients de corrélation vis-à-vis des signaux théoriques de survenue des stimulus olfactifs étaient assez faibles. Différents facteurs peuvent expliquer cela. Le premier est comme nous venons de le dire, que l'olfaction est un sens dont certains traitements peuvent être retardés. Le modèle théorique de survenue des stimulations ne prend pas en compte cette possibilité. Ainsi, il pourrait être intéressant d'employer une méthode de corrélation croisée afin de vérifier cette hypothèse.

Le deuxième facteur potentiellement explicatif est que dans le traitement olfactif, la part de structures spécifiquement dédiées à cette modalité sensorielle (bulbe olfactif, le cortex piriforme et le tubercule olfactif) reste modeste, contrairement à la vision ou à l'audition. Le traitement olfactif partage en effet des aires avec le traitement d'informations issues d'autres modalités sensorielles. Ainsi, une composante donnée peut être impliquée dans différents processus cognitifs, résultant en un coefficient de corrélation assez faible vis-à-vis des stimulus olfactifs. De plus, il a été fait le choix d'un design expérimental en "*event-related*", c'est-à-dire mêlant tous types de stimulations de manière pseudo-aléatoire au sein de la même session, plutôt que de créer une tâche en bloc. Cependant, plus les conditions expérimentales au sein d'une même session sont nombreuses, plus les coefficients de corrélation d'une composante donnée risquent d'être faibles. Une possibilité pourrait être d'individualiser les images de toutes les périodes olfactives et de la période non-olfactive qui suit immédiatement, puis de concaténer les images de ces périodes les unes à la suite des autres afin d'appliquer l'ICA uniquement sur ce segment artificiel. Il en résulterait donc un segment par stimulation olfactive et donc une analyse par stimulation, ce qui permettrait peut être d'améliorer les coefficients de corrélation vis-à-vis des périodes de stimulation et de traitement olfactifs. Cependant, cette option

méthodologique empêcherait de prendre en considération un éventuel effet contextuel de l'olfaction subliminale.

Le troisième facteur explicatif de ces faibles coefficients de corrélation concerne la grande variabilité individuelle de perception olfactive, que ce soit d'une manière générale (150), ou de l'attention qui est portée aux odeurs de faible intensité. Dans notre étude, l'ICA de groupe a été appliquée sur l'ensemble des participants y compris ceux qui n'étaient pas en condition subliminale stricte. Cette hétérogénéité a certainement impacté les coefficients de corrélation envers les stimulus olfactifs. Dans ce cadre, il pourrait être intéressant d'utiliser la toolbox Mancovan (ICA/IVA fMRI toolbox GIFT v3.0a, http://mialab.mrn.org/software/gift/). Celle-ci permet de tester l'effet de covariables dans le contexte d'une réponse multivariée. Cela permettrait d'observer par exemple l'effet modulateur de l'attention vis-à-vis de l'odeur de poire à faible intensité sur l'activité des réseaux cérébraux décrits dans ce travail de thèse, et de s'affranchir des corrélations avec le modèle théorique de survenue de stimulations olfactives. D'autres covariables telles que l'hédonicité, la familiarité, pourraient également être introduites. Il est à noter également que l'une des hypothèses du présent travail de thèse était que l'olfaction subliminale aurait moins sollicité les structures frontales (généralement impliquées dans les traitements cérébraux de haut niveau) que l'olfaction supraliminale. Cela ne semble pas être le cas puisque des structures telles que le cortex préfrontal, le cortex orbitofrontal, ont été retrouvées au sein de certaines composantes de la session subliminale. Malgré cela, une analyse multivariée comme celle décrite plus haut pourrait s'avérer utile.

Le quatrième et dernier facteur explicatif pourrait être que l'olfaction n'engendre pas une réponse hémodynamique identique à celle habituellement modélisée (en termes d'amplitude ou de latence), mais ce point n'a pas encore été exploré à notre connaissance.

Enfin, d'autres méthodes de connectivité fonctionnelle auraient pu être utilisées, telles que le *seed-based* (corrélation entre le signal des voxels d'une région d'intérêt et celui de tous les autres voxels du cerveau) ou l'analyse *ROI-to-ROI* (corrélation entre le signal d'une région d'intérêt et celui d'une autre région d'intérêt). Cependant, l'ICA offrait l'avantage de ne pas partir d'a priori spatial ni sur les aires impliquées dans les processus olfactifs (notamment subliminaux), ni sur les aires

impliquées dans les autres traitements cognitifs sur lesquels l'odeur subliminale aurait pu avoir un impact, ce que nous avons voulu privilégier.

Concernant l'analyse statique des structures impliquées dans chaque condition expérimentale (odeur de poire subliminale, odeur de jacinthe subliminale, etc.), la régression multiple a été choisie afin de pouvoir modéliser en tant que co-variable le niveau attentionnel de chaque participant vis-à-vis de chaque odeur de faible intensité. Cette analyse a été appliquée pour chaque contraste de premier niveau (poire subliminale – contrôle, jacinthe subliminale – contrôle, poire supraliminale – contrôle, etc.). Cela nous a permis notamment de déterminer les aires cérébrales dont l'activité était représentative de l'attention portée à l'odeur de poire. Il apparait que cette méthode était la plus appropriée pour l'intégration de ces différentes co-variables.

Comme nous venons de le rappeler, la seule différence entre la session subliminale et la session supraliminale était l'intensité des odeurs diffusées et le niveau individuel d'attention attribuée à celles-ci. Nous avons décrit différents réseaux cérébraux comme étant spécifiques de la session subliminale. Ces réseaux sont donc très probablement impliqués dans le traitement des odeurs de faible intensité, malgré le fait que leur signal n'ait pas été significativement corrélé aux stimulus olfactifs. Il s'agit donc de réseaux cérébraux que nous pourrions nommer "de contexte olfactif subliminal", dont la fonction précise reste à déterminer. Dans ce cadre, il ne peut être exclu que ces réseaux puissent constituer des réseaux "inhibiteurs" mettant en veille certains traitements sensoriels au profit d'autres (l'olfaction au profit des stimulations visuelles). Y'a-t-il eu un conditionnement entre vision et olfaction qui aurait pu expliquer les corrélations fortes entre ces composantes et les stimulus visuels ? Des études supplémentaires permettront de le découvrir. Pour cela, il serait intéressant de réorganiser le design expérimental de manière à ce qu'un participant ne soit exposé qu'à un seul type de stimulation (odeur de poire, de jacinthe, ou visuelle) ou aucune, et dans le cas de la diffusion d'une odeur, qu'elle ne soit diffusée que de manière subliminale ou supraliminale. L'ICA pourrait ensuite être utilisée pour chaque groupe de participants afin de déterminer les réseaux cérébraux spécifiques d'une condition expérimentale donnée. Ceux-ci pourront être comparés aux réseaux cérébraux décrits au cours du présent travail de

thèse afin de déterminer plus précisément la fonction dévolue à chaque réseau cérébral identifié.

6. Perspectives d'applications dans le domaine de la prise alimentaire

Utilisation des odeurs de faible intensité pour moduler les choix alimentaires

Un ensemble complexe de facteurs déterminent nos choix alimentaires (226). Aux propriétés énergétiques, nutritionnelles et hédoniques, les caractéristiques intrinsèques du produit alimentaire, comme son odeur, jouent un rôle prépondérant, avant même la mise en bouche. Ainsi, plusieurs études ont montré que les odeurs alimentaires sont capables d'influencer notre comportement et notre attention à l'égard des aliments, de moduler notre appréciation d'un aliment, ou encore d'orienter nos choix alimentaires, y compris dans le cas d'odeurs de faible intensité (223).

Par ailleurs, il a été montré que les décisions dans le domaine alimentaire sont prises majoritairement de manière intuitive et non consciente (104, 224-226). On peut donc comprendre que les odeurs de très faible intensité, intégrées et traitées de manière non consciente, puissent impacter significativement les choix et les préférences alimentaires.

Ce point a été vérifié par utilisation d'un paradigme d'amorçage olfactif, dont le principe consiste à exposer le sujet à son insu une odeur subliminale et à mesurer l'impact de cette exposition sur une décision, un choix ou une tâche (227, 228). L'intensité du stimulus et le niveau d'attention alloué au stimulus jouent ici un rôle clé dans l'effet mesuré (181).

Les résultats obtenus au cours de ce travail montrent que des activations spécifiques opèrent au niveau cérébral dans le traitement d'odeurs subliminales et montrent que ce processus d'amorçage entraîne une modification des processus cognitifs, sensoriels et attentionnels.

Tous ces éléments, issus de la littérature ou obtenues au cours de notre travail, renforcent l'idée selon laquelle des odeurs subliminales peuvent efficacement impacter des choix alimentaires, tout du moins sous certaines conditions (65). Elles soulignent également la possibilité d'utiliser des odeurs subliminales pour aider des personnes à effectuer des choix alimentaires plus sains. Il s'agit là d'une application à fort potentiel tant les troubles et les dérèglements alimentaires sont nombreux dans nos sociétés (233). Il s'agit aussi d'une stratégie originale, du fait que jusqu'ici les messages émanant des autorités publiques reposent majoritairement sur des recommandations nutritionnelles explicites et visant les processus conscients (comme par exemple « 5 fruits et 5 légumes par jour », « pour votre santé, ne mangez pas trop sucré, trop salé, trop gras ») alors que les processus de prise de décision dans le domaine alimentaire sont majoritairement non conscients, comme cela a été vu plus haut. Ce nouvel axe thérapeutique qui vise les processus conscients pourrait de ce fait offrir une efficacité accrue (96, 235, 236). Aussi, des études visant à évaluer l'utilisation d'amorces olfactives, de manière indépendante ou en complément des programmes de prévention existants, sont à encourager.

Poursuite des explorations en IRM fonctionnelle des effets d'un amorçage olfactif

Sur le plan cognitif, les odeurs alimentaires ne sont pas traitées de la même manière que les odeurs non-alimentaires. Dans une étude de Frasnelli et collaborateurs (237), des participants ont été exposés à des odeurs alimentaires (fruits) et non alimentaires (fleurs) alors qu'ils étaient installés dans une IRM. A intensités et valence hédonique égales, les auteurs montrent que des différences d'activation sont constatées dans le cingulaire droit, le cerveau moyen et l'insula bilatérale : le signal y est plus élevé pour l'odeur alimentaire que non-alimentaire. De plus, l'aire tegmentale ventrale semble être d'intérêt majeur dans la perception d'une odeur alimentaire quelles que soient son intensité ou le plaisir ressenti à son contact. Cet exemple, associé à nos propres explorations, souligne que les explorations en IRM fonctionnelle l'IRM fonctionnelle peuvent apporter des données précieuses dans l'investigation des mécanismes sensoriels et décisionnels spécifique au domaine alimentaire. Dans ce cadre, il serait intéressant d'adapter le protocole développé par

Gaillet-Torrent et collaborateurs (81) afin d'amener les participants ayant patienté dans une salle odorisée (ou non) avec une odeur alimentaire subliminale à effectuer une tâche d'intention de choix alimentaires dans l'IRM. Ainsi, les activations cérébrales induites par cet effet d'amorçage, et l'impact de l'exposition à une odeur alimentaire subliminale pourrait être examiné sur chaque catégorie de plat, sur un aliment donné, sur l'estimation de sa valeur hédonique ou de sa valeur énergétique.

Parmi les nombreuses fonctions que réalise le cerveau dans l'analyse des aliments figure l'estimation de la valeur énergétique. Certaines structures cérébrales telles que le sulcus temporal supérieur (238), le cortex occipital latéral et le cortex orbitofrontal (239) semblent être plus activées pour les stimulus visuels alimentaires de forte densité énergétique que pour ceux de densité énergétique plus faible. Il s'agit là de structures d'intérêt dont il serait particulièrement intéressant d'étudier le niveau d'activité après amorçage olfactif.

Dans une étude de Blechert et collaborateurs (240), il a été montré que le fait d'avoir facilement accès aux aliments à forte densité énergétique engendrait une activité très élevée du noyau caudé gauche. De plus, l'accessibilité aux aliments qu'ils soient à forte ou à faible densité énergétique, induit une augmentation de l'activation d'aires en lien avec le système de récompense.

Ainsi, la diffusion d'une odeur alimentaire subliminale pourrait influencer la prise en compte de la valeur énergétique d'un aliment ou de l'accessibilité de celui-ci par le cerveau, se traduisant par une modulation de l'activité de ces aires cérébrales. Dans ce cadre aussi, des explorations en IRM fonctionnelle pourraient apporter des éléments originaux.

Les stimulus alimentaires visuels ont une spécificité par rapport aux stimulus gustatifs :outre les aires visuelles, ils impliquent l'insula antérieure, le striatum et le gyrus pré- et post-central (241). Cela illustre notamment, lors d'une prise de décision alimentaire, le plaisir anticipé vis-à-vis de l'aliment. La vision est en effet un sens préingestif, tout comme l'olfaction, il n'est donc pas surprenant de constater qu'il existe un overlap des aires cérébrales entre ce processus visuel et le traitement olfactif. L'olfaction possède d'ailleurs également la faculté d'influencer le plaisir et les attentes envers un aliment (242). Il serait donc intéressant au cours d'une étude

d'amorçage olfactif subliminal suivi de choix alimentaires sur la base de stimulus visuels, d'analyser plus précisément l'interaction entre ces deux sens, et d'essayer de mettre à profit cette interaction étroite pour élaborer des stratégies multisensorielles visant à orienter l'individu vers des choix alimentaires plus sains.

L'étude du comportement alimentaire ne se focalise pas uniquement sur l'appétence. Le facteur « santé » d'un aliment est également un élément déterminant des choix qu'il convient de prendre en considération (243). Les enfants par exemple, ont une tendance naturelle à choisir des aliments fortement caloriques, bien que par ailleurs la notion "bon pour la santé" soit bien comprise (244). Or il a été noté que le cortex préfrontal médial n'était pas activé de la même manière chez les enfants que chez les adultes. Chez les adultes, cette structure est désengagée au moment de la prise en compte du facteur "bon pour la santé", ce qui est moins le cas chez les enfants. Sur ce plan, des études en IRM fonctionnelle conduites sur une population d'enfants pourraient apporter des éléments nouveaux pour comprendre ces différences de traitement des informations relatives aux aliments et à leurs effets sur la santé. Par ailleurs, un amorçage olfactif subliminal pourrait s'avérer pertinent pour aider les enfants à adopter dès le plus jeune âge une alimentation équilibrée, diversifiée et favorable à leur santé présente et future. Une application dans les cantines scolaires ou les restaurants universitaires ne devrait pas être exclue.

Lutter contre le surpoids et l'obésité

Dans le cas de patients en surpoids ou obèses, il a été montré que le traitement cérébral de la valeur énergétique d'un aliment était différent de celui exercé par des sujets sains. Les activations des régions frontales, striatales, insulaires et temporales moyennes en réponse à un choix alimentaire vis-à-vis d'items appétants (gras et sucrés) versus non appétants sont par exemple beaucoup plus élevées chez des adolescents obèses que les adolescents normo-pondéraux (245). Ces observations notamment au niveau des aires du circuit de la récompense et de l'insula (gustation) (246) sont comparables à celles obtenues dans des études sur l'addiction, et sont notamment représentatives du phénomène de craving (recherche compulsive de consommation d'un produit).

Outre la modulation des réponses cérébrales associées au plaisir (circuit de la récompense) dans cette population par rapport aux sujets sains, est aussi mis en cause un défaut attentionnel (247) et un défaut de contrôle exécutif vis-à-vis des choix alimentaires. Ce dernier est un mécanisme adaptatif qui permet comme son nom l'indique de contrôler, et donc de réprimer si nécessaire, un comportement en fonction de l'objectif du moment. Dans le cas des choix alimentaires, il implique une activation du cortex préfrontal dorsolatéral, modulant la connectivité fonctionnelle qu'il entretient avec le cortex préfrontal ventromédial qui est lui impliqué dans les mécanismes de récompense (248). En temps normal, un fort niveau d'activité du cortex préfrontal dorsolatéral serait le témoin d'un meilleur contrôle de ses choix alimentaires, tandis qu'une forte réponse du cortex cingulaire moyen serait corrélée à un mauvais contrôle cognitif dans ce contexte (249). Différentes études ont montré que le neurofeedback (cette technique qui permet d'apprendre à auto-réguler sa propre activité cérébrale au moyen d'un monitoring en EEG ou IRMf) pouvait être utilisé chez les patients en surpoids ou obèses afin d'entraîner cette fonction cérébrale qu'est le contrôle exécutif. Ainsi, la connectivité fonctionnelle entre cortex préfrontal dorsolatéral et cortex préfrontal ventromédial (248) et le niveau d'activation du cortex préfrontal dorsolatéral (250) peuvent être améliorés. Il a été montré que l'olfaction possède des substrats communs avec le contrôle exécutif (251). De plus, les odeurs subliminales comme nous l'avons expliqué précédemment semblent avoir un lien privilégié avec les processus attentionnels. Elles pourraient donc agir comme un facilitateur de neurofeedback à visée thérapeutique. En outre, l'utilisation de certaines odeurs subliminales pourrait faciliter le traitement cognitif amenant à des choix alimentaires plus sains chez ces populations. Par ailleurs, l'interaction olfaction-vision est à étudier plus précisément, puisqu'il semblerait qu'elle puisse maximiser certains effets d'amorçage (252).

Différents constats nous font penser que les odeurs subliminales seraient plus efficaces que les odeurs supraliminales. En effet, chez les personnes obèses, des dérèglements en lien avec l'olfaction sont observés au niveau des réseaux cérébraux de la récompense et du contrôle cognitif (253). De plus, il a été montré qu'une odeur clairement détectable était souvent perçue comme plus intense en situation de faim qu'à satiété, ce qui n'était pas le cas chez les normo-pondéraux (254). Enfin, une étude menée sur des participants en surpoids en état de faim ou de satiété a montré

que des odeurs supraliminales alimentaires n'ont pas eu d'effet sur la quantité de nourriture ingérée, ni sur la préférence alimentaire (255).

Les applications possibles ne se cantonnent pas aux personnes en surpoids ou obèses, mais pourraient également intéresser d'autres populations dont les choix alimentaires sont inadaptés, comme par exemple les mangeurs restreints. La restriction alimentaire est le fait de contrôler scrupuleusement son alimentation en limitant la quantité de nourriture et la prise de certains aliments jugés trop caloriques. Cela part souvent d'une envie de perdre un peu de poids, et aboutit à un régime excessif placé sous le joug du contrôle et de la maîtrise permanente de son alimentation. Les écarts sont paradoxalement nombreux, sorte de compensation notamment à la frustration engendrée par la conduite restrictive (230). Ces mangeurs-restreints souffrent d'un biais attentionnel vis-à-vis des aliments à forte densité énergétique bien plus élevé que les non-restreints, ce qui se traduit par des hyper-activations de certaines aires du circuit de la récompense (insula, cortex orbitofrontal) et de l'attention (gyrus frontal supérieur) (256). De plus, ils semblent accorder de manière générale beaucoup plus d'attention aux aliments que les non restreints. Ainsi, un amorçage olfactif subliminal pourrait éventuellement entraîner le cerveau à prendre en compte différemment les informations en provenance de l'environnement, afin de lever le biais attentionnel vis-à-vis des stimulus alimentaires.

En résumé, les modes de prévention actuels ainsi que les développements thérapeutiques gagneraient à se tourner vers l'utilisation d'amorces olfactives subliminales qui, de par leur interaction privilégiée avec les mécanismes attentionnels, pourraient optimiser les choix alimentaires et favoriser la santé présente et future.

CONCLUSION GENERALE

En conclusion, ce travail contribue à une meilleure connaissance de l'intégration des odeurs de faible intensité, et du rôle des processus attentionnels dans cette intégration. L'interaction entre processus attentionels endogène et exogène est d'une grande importance dans traitement cérébral d'odeurs dites subliminales puisqu'elle conditionne non seulement le caractère discret de ces odeurs, mais également leur propension à influencer certains comportements. Par ailleurs, l'attention est souvent perturbée dans le cas de troubles du comportement alimentaire dont les conséquences revêtent un enjeu majeur de santé publique. C'est pourquoi l'utilisation d'odeurs subliminales peut s'avérer intéressante dans l'étude de ces troubles, et pourquoi pas, constituer un outil préventif et/ou thérapeutique pour optimiser les choix alimentaires individuels ; ce que de futures études devront s'employer à vérifier.

ANNEXES

ARTICLE DE REVUE DE LITTERATURE

How Subliminal Odours play with Attention, Consciousness and Cognition: Review and Perspectives in the Field of Neuroscience

Coralie Mignot[a], Stéphanie Chambaron[b], Daniel Gounot[a], Giuliano Gaeta[c], Ioannis Kontaris[c], Luc Marlier[a]

[a]ICube Laboratory, UMR7357, Equipe d'Imagerie Multimodale Intégrative en Santé (IMIS), Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), University of Strasbourg, Institut de Physique Biologique, 4 rue Kirschleger, F-67085 Strasbourg, France.

[b]Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation, UMR1324, Institut National de la Recherche Agronomique (INRA), University of Burgundy, 17 rue Sully, BP 86510 - 21065 Dijon, France.

[c]Givaudan UK Ltd, Kennington Road, TN24 0LT Ashford, United Kingdom.

Declarations of interest: none

Funding: this work was supported by Givaudan Company (UK), the National Center of Scientific Research (CNRS-France), and the University of Strasbourg (PEPS Idex Investissements d'Avenir).

Abstract. The diversity of theoretical contexts, methods, and experimental designs chosen in existing studies on subliminal olfaction does not allow finding at this state a single definition for a subliminal odour. Nevertheless, attention and consciousness appear as key factors for understanding and defining subliminal processes. The aim of this review is to present and discuss the most critical aspects of subliminal olfaction from the point of view of neuroscience. Recommendations on terminology and experimental methods are suggested, providing an overview of challenges that have to be taken into consideration when building subliminal olfactory experiments.

Keywords: subliminal olfaction; weak odours; olfactory threshold; attention; consciousness; cognition; brain processing; neuroimaging.

Introduction

In view of its etymology, the "subliminal" adjective refers to a stimulus which is situated under a threshold. In the everyday langage, "subliminal" evocates a stimulus which escapes conscious processing. Even odours that are not consciously perceived can be processed by the brain and have an impact on cognitive processes (61). However, in this field of subliminal processing research, olfaction remains a complex sense that is poorly controlled and poorly understood compared to others (62). Despite this complexity, previous literature has shown that subliminal odours can influence some behaviours (63).

2.1. Impact of subliminal odours on physiology, perception and behaviour

2.1.1. Differential general impact between subliminal versus strong odours

Several studies have investigated whether low-intensity odours produce the same effects as odours at higher intensity. Interestingly, the observed effects on physiology or behaviour are sometimes identical, sometimes proportional to the concentration, sometimes distinct, and sometimes directly opposite. For example, the intensity of an unpleasant odour has been found to perfectly correlate with diastolic blood pressure and, to a lesser extent, systolic blood pressure (64). It has also been shown that odours can impact the integration of other sensory informations (vision, hearing, gustation…), but according to the intensity, the effects can be similar (65), different or more pronounced (66,67). For example, Labbe et al. (66) showed that sweet gustatory perception is accentuated in presence of weak odour of pineapple, and this effect increases in proportion to increased odour intensity. Glatzel (60) tested the impact of the intensity of an ambient odour on consumer buying intentions and products evaluations. Four levels of concentration were considered: high, medium, low and a control non-odourised condition. The medium and low concentrations significantly augmented approach behaviour among products (comparatively to high concentrations and control), while the highly concentrated odour seemed to exhibit negative effects on product evaluations. These experiments suggest that weak odours could have specific impact on different variables (physiology, perception, behaviour). However, this differential impact is not easy to predict, so that some studies evaluated the impact of very weak odour as such.

2.1.2. Impact of subliminal odours on physiological regulation

Several studies have demonstrated that weak odours influence physiological arousal parameters (heart rate, respiratory rate, skin conductance, blood pressure), even if participants did not detected the presence of the odorant. For instance, vanillin, ethyl vanillin and citral at very weak concentrations had an influence on sniffing frequency at least 10 seconds after their diffusion (68). This is not surprising, since from the most peripheral level, subliminal odorants can trigger electro-olfactograms (EOG) (69). This last study confirms that odorants of very low concentration are capable of activating the olfactory epithelium unbeknownst to participants.

2.1.3. Impact of subliminal odours on perception, memory, and cognition

Previous literature has also shown that subliminal odours can modulate perceptual processes and can be part of the final global sensory perception of another odour or another stimulus (70–72). Two mixtures that are different because of the presence or absence of a subliminal compound only, can indeed be qualitatively differentiated by subjects in a triangular test (pairing two samples that seem identical and pointing out the one which seems different from the two others) (73).

Furthermore, subliminal odours can influence perception of a new incoming stimulus. For example, in a task where the participants had to evaluate the intensity of an odour, it was observed that the perceived intensity was modulated by prior diffusion of a weak odour (74). What the authors defined as the "weak bias" resulted in an overestimation of intensity. Interestingly, exposure to a strong

concentration odour did not show any effect on perceived intensity. This means that in a given context weak odour stimulation is able to influence some percepts while a strong odour cannot.

Informations conveyed by these subliminal odours can influence also some cognitive processes: it has been shown by Degel and colleagues that they can be used as environmental cues to feed our episodic memory (75,76). In this experiment, subjects were invited in an odourised room (first phase) and they were not aware of the presence of a weak ambiant odour. Then, they took place in another room (second phase) where they were asked to pair images representing different locations and odours. The room and odour encountered during the first phase were presented in the second phase. Although the subliminal odour was not detected during phase 1, subjects linked it to the waiting room significantly in phase 2, highlighting an episodic link between them.

2.1.4. Impact of subliminal odours on mood, task performance, and behaviour

Experimental studies demonstrate that weak odours can significantly impact mood and task performance. However, this is not true for all odours and in all contexts. Effects appear to be odorant-specific and are also heavily influenced by individual factors and experimental methods. Thus, weak ambient odours have been shown to influence mood states in a positive or negative manner (77–79), intentions of food choices and real food choices (80,81), buying intentions (60) and even cleaning behaviour (61).

In a well-known study of Holland and colleagues (61), subjects were exposed to a subliminal odour of citrus and researchers asked them to list activities they plan to do when coming back home. The participants primed with citrus odour listed significantly more activities about cleaning than others. In the second experiment of this study, subjects were asked to eat a crumbly cookie. Participants who were exposed to the weak odour cleaned more frequently the crumbs fallen on the table than control participants. Authors explained this result by the cognitive activation of a cleaning concept conveyed by the citrus odour. To our knowledge, this study is among the first showing that a subliminal odour may modulate individual behaviour (intentions of cleaning and real cleaning behaviour).

Lundström and Olsson (78) conducted experiments in which participants (females) performed a sustained attention task and filled a questionnaire about their mood states after being exposed to subthreshold amounts of androstadienone odour. The androstadienone diffused at subliminal concentration affected women's mood in a positive manner (increased ratings of positive items such as social, open, relaxed and others) compared to control participants (not exposed to the odour), while it did not change task performance. Moreover, these results on mood states were significant only when an experimenter of the opposite sex was present in the room. Behaviour modulation through the odour was in this case dependent on the social context during exposure.

In summary, weak odours can significantly influence physiological arousal parameters, reporting of mood state, task performance, cognition, memory and behaviour. However, several studies found no effect of weak odours on these parameters (82–84). The lack of consistency across

studies encourages us to better characterize what is a weak/subliminal odour and to highlight the role of odorant concentration and its perceptual pendant odour intensity.

2.2. What is a subliminal odour?

The concentration is a measurable value representing the proportion of a substance in a liquid or gaseous mixture, while the intensity of an odour is the level of olfactory sensation. The olfactory detection threshold is a statistical variable defined as the lowest concentration of a certain odour compound that is perceivable in 50% of the odorant presentations by the human sense of smell. This concentration level can vary in huge proportions according to the type of odorant and the sensitivity of the person smelling it. The Stevens law (85) establishes a relationship between the concentration and the intensity: at very high concentrations, concentration and intensity are not proportional because of the saturation of olfactory receptors (adaptation). This zone is called saturation zone (**Figure 1**). When the concentration is higher than that corresponding to the detection threshold and lower than that of the saturation zone, the odour can be clearly perceived. This zone is called the supraliminal zone. Finally, the infraliminal zone corresponds to concentrations that are lower than that of the detection threshold, and composed of background noise (86). However, there is an area around this threshold called peri-threshold area, in which the concentration of the odorant releases a sensation often qualified as ambiguous. This is probably the area the closest to the subliminal olfaction.

The olfactory detection threshold can be elicited thanks to sensory analyses and olfactometry methods. The traditional method to measure it consists in presenting to the subject different vials or sticks soaked with the odour at different concentrations, and asking him directly to determine whether or not he smells something. Different configurations are possible: presenting concentrations in an ascending way, in a "staircase" manner, in a randomized order (87,88), etc. Importantly, this common olfactory detection threshold is obtained while orienting attention of the participant toward the supposed presence of the odorant in the vial. For this reason, we suggest calling it “attentional detection threshold”.

Subliminal processing is known to be the processing of a stimulus that occurs without awareness or consciousness. In the field of research of subliminal olfaction, it is unclear whether the concentration of the odorant has to be under the detection threshold concentration (to avoid attracting awareness and conciousness) or can be higher if no attention is paid to it.

2.2.1. Under-threshold odorant concentrations?

Research about subliminal olfactory perception started up with the idea that infraliminal odours can be processed in the same way as supraliminal odours. One of the first experimental studies exploring subliminal odour effects was that conducted by Amirov (89). Groups of healthy and sick participants (suffering from influenza or severe catarrh) were exposed to odours in order to measure the olfactory detection thresholds with different methods and to analyse olfactory adaptation.

Unexpectidely, Amirov observed that the olfactory sensitivity decreased significantly when the strength of the stimulus was increased slowly from a subthreshold level to overthreshold level, and called this effect "subthreshold inhibition". It occurred in healthy people as much as in sick population. Here, subliminal odours were defined as "subthreshold", corresponding to an infraliminal concentration (**Figure 1, A**).

This notion is also taken over by several other authors (63,66,67,71,78,90,91). Different approaches at individual level (63,67,68,71) or at group level (90) were used to determine these concentrations. Some of them (72,73) used also the term "perithreshold", meaning close to the detection threshold, although it can be either under or just above the threshold (**Figure 1, B**).

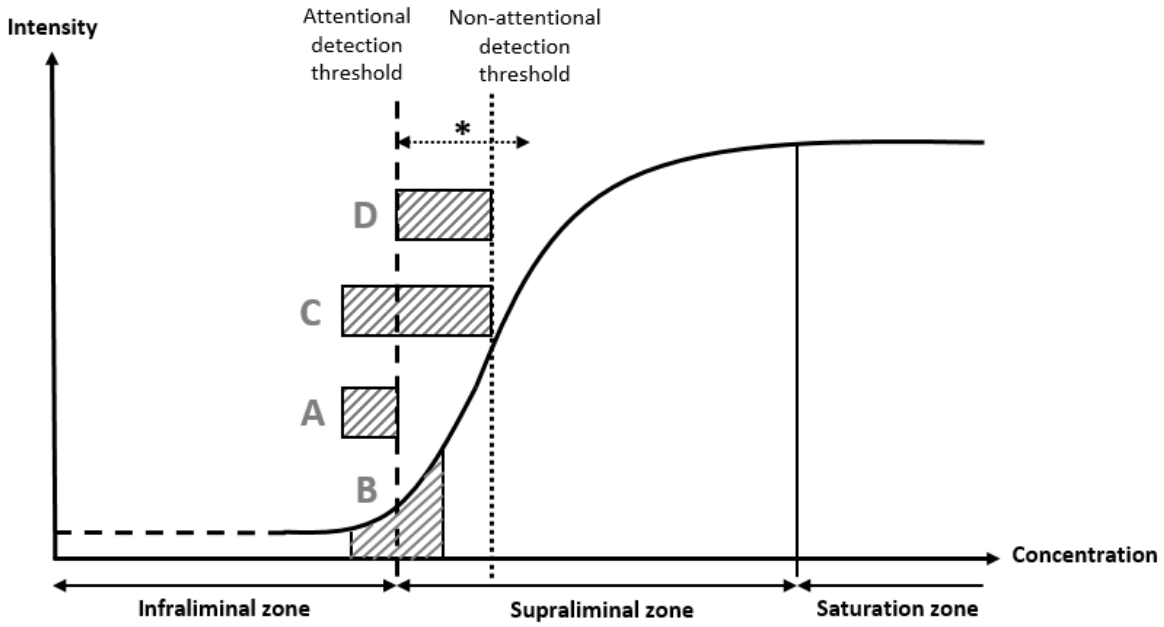


Figure 1: Olfactory concentrations used in subliminal olfaction studies with respect to the olfactory thresholds. A: subthreshold (63,66,67,71–73,78,89–92) ; B: perithreshold (72,73); C: subconscious, consciously undetected, undetected, subliminal (65,68,93–95) ; D: weak, low concentration, low intensity, non-attentively perceived, ambient (80,81,84,93,96,97). *non-attentional detection threshold can be shifted depending on environmental factors (task complexity, cognitive state, distractor elements…)

2.2.2. Attentional limit as detection threshold

For other authors, the subliminal feature becomes a zone in which the odour is non-attentively processed. This approach gives prime importance to attentional processes. It seems that not focusing on olfaction implies inevitably an increase of odorant concentration necessary to the subject to be detected. Therefore, several authors (84,96,97) chose to use concentrations which are slightly above the detection threshold (**Figure 1, D**).

The terms used for this attentional approach are "subconscious" (95), "weak concentrations" (97), "low concentration" or "undetected" (94), "weak" (93), "consciously undetected odours" (68), "non-

attentively perceived" (80,96). For this reason, and contrary to the previous section, we suggest calling this threshold the "non-attentional detection threshold".

Most of these studies perform at the end of the test a debriefing interview with the participant in order to check the subliminality of the odour. If he has not detected the presence of an odor before or during the test, it can be considered that the smell was at subliminal intensity. However, this verification alone does not indicate whether the intensity used was below or above the detection threshold concentration. In this case, a blur persists and does not allow deciding whether the odour was weak but above the attentional threshold, or under it (**Figure 5, C**). Thus, it may be wise at the end of the test, to ask the participant to evaluate additionally the intensity of the odour used as subliminal. If the stimulus can be detected or even identified by the participant, then the intensity can be considered supraliminal (**Figure 1, D**).

2.2.3. Moving nature of thresholds

As mentioned in the previous section, there is a lack of consensus about the definition of subliminal olfaction. The existing definitions vary according to theoretical field and experimental designs: sensory and physiological experiments (68,89), or cognitive and behavioural ones (61,76).

Sub-threshold and peri-threshold odours experiments involve frequently a measurement of classical attentional detection threshold, thus, directing attention of the participant to olfactory modality. However, this detection threshold can vary over population, according to the signal detection theory. The latter states (in the perception domain) that the response of the participant toward the stimulus depends on his intrinsic capacity to be confident (to be sure of his own decision, at the risk of making a mistake) or prudent (being focused on the possibility to make mistakes, at the risk of missing something) (98). The subject could indeed declare that he does not perceive any odour while he smelled something but was not sure. If the possibility to have a degraded olfactory system is discarded, two important elements draw from this signal detection theory: an odour needs to reach a certain concentration before it can be detected, and the internal factors such as attentional / awareness / mood states of the individual can change this detection threshold.

Then, the "non-attentional" approach seems to be more complete than traditional one, particularly because it includes internal factors in the model. It is also closer to an ecological situation for applied experiments as there is an obligation to take into account the modulator effect of environmental factors on attentional states (**Figure 5,***). In subliminal olfactory experiments, measuring a detection threshold without orienting attention on olfactory modality would be more appropriate than traditional detection thresholds. This subliminal zone would be placed between the attentional detection threshold and an non-attentional detection threshold, and odours would be defined as weak (**Figure 1, D**). Doing so, sensory pathways are triggered, and hedonicity, typicity, recognition tests can be used for mental representation checking (representations conveyed by the subliminal odour). These mental representations are indeed very important when subliminal odours are used as primes to influence

some cognitive processes or behaviours: these behaviours are indeed more easily influenced when the odour evokes a mental representation that is congruent with them.

2.3. Attention determines the impact of subliminal odours

As it has been shown before, there is currently no consensus in the literature on what a subliminal odour is, nor about methods to determine them. Some studies are centered on olfactory detection threshold while others focus more on attention. All of them aim to show that subliminal odours modify different variables, ranging from physiology to complex behaviours (e.g. food choices). In all cases, participants are not aware of the modification of these behaviours. However, it is impossible to know at which level this lack of informations is located: whether at a peripheral level in which olfactory receptors are not enough stimulated to trigger a solid signal or at a more integrated level in which percept is differently reconstructed by the brain. What processing among perception, attention, consciousness, belongs to these levels and what are the differences between them?

2.3.1. Attention to odours versus olfactory consciousness

Attention

Certain aspects of the attentional process can reach consciousness or not, but attention and consciousness are distinct. Interestingly, Dijksterhuis and Aarts (2010) highlight the fact that some of processes are dependent on attention but not on consciousness, which let free rein to environmental cues (such as odours) to modulate behaviours, of course depending on the characteristics of the stimulus. For Keller (100), attention is also different of consciousness because the first can be manipulated in psychophysical tests, while it is not the case for consciousness (consciousness can be altered only by medication, hypnosis, or after a stroke).

Goals determine our actions and represent behavioural outcomes that are generally rewarding for the individual. To pursue a goal, each person relies on mental representations, which are general concepts in which stimuli can be categorised (for example, in the study by Holland et al. (61) discussed before, the citrus odour conveyed household product representation which triggered cleaning intentions and actions). In Dijksterhuis and Aarts publication (99), authors state that "attention is a selective processing of one aspect while ignoring other irrelevant aspects". Two kinds of attention coexist: exogenous attention which represents attention led by the strength of the stimulus (stimulus saliency), and endogenous attention which is an evaluation of the pertinence between the stimulus and the mental representation of the goal. Thus, attention is necessary to reach goals (even when these goals are non-conscious), as the stimulus has to be sufficiently salient or relevant to trigger a mental representation. Moreover, goals pursuit depends on focus (keeping the same information active) and flexibility (responding to changing environment) for which are in fact important memory and context. Attention and goals are the key concepts of volitional behaviour.

People can selectively attend to an odour (101). Waiting for an olfactory stimulus decreases indeed the reaction time to this odour; it also modifies patterns of cerebral activity. Thus, pre-attention towards olfactory stimulus modifies physiology and behaviour, without necessity of consciousness.

Moreover, some studies highlighted behavioural outcomes led by olfactory stimuli which does not reach consciousness, but endogeneous attention (triggered by pertinence between stimulus and mental representation of the goal) (81,96). However, there is no consensus in the scientific community about the necessity of attention to trigger olfactory consciousness (100).

Consciousness

Although it was initially thought that individuals were entirely conscious of the motivations driving their behaviours and choices, current research in psychology and economics suggests that people are not as rational as they imagine they are (102–105). Moreover, a large number of studies in psychology have demonstrated the influence of non-conscious processes on human feelings, behaviour and decision-making (106–109). Thus, goals are not necessarily conscious, contrary to what it was thought until recently. According to Dijksterhuis and Aarts (99), volitional behaviour can be engaged without consciousness, and can also be modulated by unconscious stimuli.

Some main theories and mechanisms about olfactory consciousness are discussed in the literature. In their work, Sela and Sobel (110,111) hypothesise that active sniffing is the reflection of olfactory consciousness. However, Köster et al. (112) state that this theory does not explain implication of retronasal way in conscious perception nor the way in which subliminal olfaction can influence behaviours.

According to Global Workspace Theory (GWT), conscious stimuli can access to all non-conscious functions in a widespread network (such as memory, executive controls…). Nevertheless, non-conscious stimuli do not have such an extended action. The action of conscious stimuli is "more widespread, high amplitude and phase-linked oscillations in cortex" (113). There would be two phases in GWT: first, convergence of informations coming from widespread regions and second, transmission of percept in other areas. Conscious olfactory processings would meet this dynamic GWT: olfactory sensations are gathered in the frontal cortex to create a percept, and feelings related to semantic skills result from a spreading from these regions to regions that are more caudal. Expectations, context, can slightly modulate the anatomical appearance of the network involved and especially the point of convergence where the olfactory percept arises.

Nevertheless, the GWT is criticised by other researchers (55,114) who rather support Quality-Space Theory (QST). According to them, it is not possible to work on an entire olfactory percept overtaking conscious threshold as nobody agrees about what a smell represents (an object, an affect…) nor about olfactory imagery capacities (imagining the odour percept while there is no odour at all) (100). They think that, due to this, GWT fails to explain conscious odour perception. Instead of this, QST

postulates that each qualitative characteristic of a sense (for example for vision: color, shape, position in space…) is not necessarily linked to consciousness and can be non-consciously detected. The model is then made of mental qualities corresponding to each qualitative characteristic, which can be conscious or not. Thus, the global perception is not dual (conscious or not). The key function in this model is the capacity of the subject to discriminate each of these qualitative characteristics. Each of them can be placed in a space: discrimination of the odour as a function of an olfactory characteristic (e.g. intensity, amount of each component in a mixture, etc). Thus, odour qualities can be updated according to changes in some criteria (environment etc…) and compared. It underlies olfactory perception and in some way, olfactory consciousness (115).

In our opinion, the conscious representation of an odour is probably a mixture of GWT and QST: it relies on a widespread network reaching all non-conscious functions, however the nodes and links of this network can be modulated by basic capacity of the subject to discriminate each qualitative characteristic of the odorant.

2.3.2. Properties modulating attention to odours

Two kinds of properties are able to modulate attention to odours: external properties (related to the stimulus) and internal properties (related to physiology and psychology of the individual).

Internal properties

Among the internal properties, motivation can be cited, physiological state, expectations and memory. However, as we will see later on, expectations and memory are intrinsically linked to past learnings/context, meaning that they are at the border between internal and external properties.

A theory described in the marketing field stress the importance of motivation (60): its name is ELM for Elaboration Likelihood Model. If the implication is strong, the information is more cognitive and implies cues that are intrinsic to the product. If the implication is poor, subjects let them guide by exterior and unconscious cues. Thus, decision making and attitudes toward the olfactory object could be dependent to subject's implication (116).

Another point is the physiological state that can facilitate or restrain the odour influence on behaviour. For example, while the person is in a pre-prandial state, diffusing a food odour draws his attention towards the odour more strongly than when the person has already eaten (117,118).

Familiarity of the odours is an important characteristic, which builds on memory capacity and prior experiences. Memory is central to olfaction, as the latter is the ontogenetically oldest sense: most of our olfactory preferences and olfactory memories are built during childhood (2). The olfactory autobiographical memory begins early than other senses because of the novelty effect that disappears in next phases of life. These autobiographical olfactory memories depend on the first encounter with the odour, but also on the occurrence of the odour detection. Only one sense is enough to remember

an experience and to relive it: it can be olfaction, but the link in memory between this cue and the whole experience has to exist beforehand. Köster and colleagues (112) introduced the MITSCOP theory (the misfit theory of spontaneous conscious odour perception), which is based on the expectation of a duo odour-context which triggers or not consciousness of an odour depending on the novelty or emotional content conveyed by the odour itself. According to Köster, olfactory memory is rather linked to emotions than used to recognise the odour. It seems that the direct pathway to limbic system that olfactory processing provides activate feelings and memory before triggering cognitive processes (60). This organisation perhaps explains why olfactory memories are more emotional than in other senses. Expectations about olfactory environment represent a baseline, which can be disturbed by the real olfactory environment if it is different from these expectations. According to Baars (113), "conscious olfaction "as such" can be studied by comparing novel vs. habituated odours, attented vs. unattended ones, and rivaling olfactory percepts, comparable to visual rivalry (119) ". In such way, attentive olfaction can be used as an alert system while it reaches a conscious state. Olfaction is mainly unconscious and becomes conscious when there is a discrepancy with the normal olfactory atmosphere (warning system): brain is always checking for congruency. Thus, congruency and memory are linked together and are of great importance for odours to reach attention.

Studies about mental odour imagery provide also some trails about implication of concepts, congruency and memory in olfactory attention and consciousness. Only a minority of people succeed to imagine odours (having a mental representation of an odour while no odour is present in the environment), in comparison with visual or auditory modalities. It appears to be a lack of ability which was of little survival value for anatomically modern human, as Asharmian and Larsson explain (114,120,121). Imagining an odour presupposes working memory and semantic memory capacities, but it can take place without any conscious experience of that odour. The training and interest about odours can shape this olfactory imagery capacity: to be trained leads to a superior conceptual aptitude, that allows to better describe an odour and so, to better recognise it. Moreover, naming the odour makes it lose its autobiographical and emotional power: odours often lose their emotional value when they become conscious. Kirk-Smith and colleagues (77) share this same point of view. According to them, as we said before, conscious verbalisation is not necessary in olfaction. Just the comparison of previous encountered and actual odours matters, as olfaction is an alert sense, and the lack of cortical representations for semantic olfactory processing could explain this fact. However, it implies also that mental representations and memory are very requested to allow the comparison between previous encountered and actual odours.

External properties

Regarding external properties, Keller (100) points out the fact that the definition of an olfactory object is not consensual. For him, this is the olfactory experience that represents an olfactory object at any time. However, it is possible to focus attention on certain dimensions of an odorant (perception is a mental recreation of a combination of these dimensions). For example, hedonicity, maybe the most

important of all dimensions, represents the first impression of the odour (45,122). It is worth noting that intensity and hedonicity can be linked to the fact that a pleasant odour can become unpleasant when its intensity is increased. Moreover, unpleasant odours draw attention much more than pleasant ones. Olfaction has only one or two intrinsic characteristics that can be directly manipulable (where vision has color, shape…): the intensity, and the trigeminal aspect of odorants. It is easy to understand that an increase of each of these aspects leads to higher attention towards the odour.

The behavioural response toward a subliminal odour seems to be also guided by the environment (to a certain extent, as internal properties described before shape this behavioural response). The congruency between this environment and mental representations activated by the odour is a key process. It assumes that these representations and past situations can have been kept in memory. As mentioned before, when a stimulus is perceived, it is always linked to a context to be integrated. Brain feeds on environmental cues. Congruency is a concept at the center of this debate, as well as predictive coding. In a study already mentioned, androstadienone was able to influence mood states in women but only if a man was present during the test (78). This means that the context and the validity of the environment are essential. Another example comes from a study in which EEG was used to assess whether an odour can modify face perception even when the smell is not consciously perceived (123). Participants were divided in two groups: those who were aware of the prime and the others who were not. There was no behavioural effect on face perception, but the LPC (Late Positive Complex) event-related potential evoked 500ms after a visual face stimulus was modulated by the presence of the odour, even in the absence of its awareness. Interestingly, this occured when the face was unpleasant but the odour was pleasant, which probably constitutes an alert signal of incongruent cues: "Environmental stimuli should reinforce and complement each other instead of curbing the other one's effects" wrote Glatzel (60).

2.3.3. Priming paradigm

As the effects of subliminal odours on behaviours are not attentively noticed by individuals, they are non-conscious. The current literature shows some paradigms to test non-conscious processes. Their common feature is the indirect characteristic: subjects are not directly questioned on the targeted behaviour. Thus, indirect tests consider the inability or non-drive to answer honestly to the test. These paradigms test implicit memory, such as the implicit association test (IAT), which measures differential association between two concepts and an attribute and is especially used in social cognition studies (257). The stem completion task consists in completing as fast as possible a word when only few initial letters are available (258). We can also cite the word fragment test (259) or the lexical decision task (260). Here, we will focus on another type of tests which are also related to implicit memory: the priming paradigms.

Priming paradigm consists of two phases. During the priming phase, the participant is incidentally exposed to a stimulus (the prime). Then comes the test phase during which the non-conscious effects of this stimulus are evaluated on a target task. A priming effect is observed if the speed or the accuracy of the target task is modified by the prime (comparatively to a control group where no prime

was delivered). This effect could be reflected by a modification of reaction times, choices of items, behaviours related to the target task. However, the priming effect is valid only if the participant did not have any motivation to research this effect, which means apart from his whishes. It allows in this way to indirectly study non-conscious processes: the participant does not know that there is a link between the prime and the target task. As the test is indirect, the advantage is that biases due to moral, social or cultural codes of the participant (who could consciously conceal responses) are avoided (227).

Priming reflects non declarative memory (97,261). As Stöckli and colleagues (262) nicely outlined, priming research deals with associations (cue-context), concepts (mental representations), goals, motivational relevance of the task and level of awareness. The unawareness of the stimulus does not really matter in a priming paradigm, but rather the unawareness of the influence of the prime (163). Bargh highlights the fact that same priming effects are visible on supraliminal or subliminal primes as long as the influence of the prime is non-perceived. However, naming the odour might induce a bias. It directs perception in a certain way which causes cognitive modulation (263). It is the same for naming the possible effects of the cue on the subsequent task. Thus, there is an interest to not direct participant's attention towards the olfactory modality during experiments involving what we call weak/subliminal odours (264). According to Dehaene (161), as cited in Lorig's review (264), a stimulus which is above the detection threshold but not highlighted by attention is labelled as "pre-conscious" (what we call subliminal odour). When attention is devoted towards the stimulus, it becomes conscious. For stimuli that are under the detection threshold, if attention is turned on them, it can produce false alarms (detecting an odour when there is no odour at all). The use of a false pretense to recruit subjects permit to avoid these effects, and is classically used in priming paradigms involving implicit processes (60).

Priming paradigms have been conducted with supraliminal odours (265–270). Their use is fastly growing in the subliminal olfaction field (63,95,97). Further studies will have to determine which kind of stimulus is the most appropriate for the goal of the study, according to some results discussed before which tend towards highlighting benefits on behaviours of weak versus high intensity odours.

Some studies reported here were conducted using target tasks simultaneously with odour exposure (61,65,271) and others were conducted immediately after exposure (76,81,96). As the two procedures (odour exposure during the target task or after the target task) seem to induce priming effects and behavioural influences, it is not known if one is more relevant than the other. Future works will have to investigate it.

In summary, olfactory attention seems to be essential to olfactory consciousness. According to several authors, olfactory consciousness consists in gathering and then transmitting information from lower to higher cognitive levels, and according to others, mental representations for odour qualitative characteristics can be part of the final percept (quality space) and can influence it, depending on which are conscious or not. Regardless of this, memory is a central process, allowing comparing novel and previously experienced odours, attended and unattended ones, congruent with olfactory cues and environment. Motivation and goals of subjects modulate as well the final percept playing role on

concepts carried by odours. Priming paradigms are able to investigate these non-conscious processes, especially concepts and mental representations vehiculated by subliminal odours in various fields.

2.4. Cognitive integration of subliminal odours

2.4.1. Cerebral pathways for odours perception

In a supraliminal condition, odour processing is relatively well-known from a neuro-anatomical point of view. In the nasal cavity, the odorant crosses the mucus and binds itself to the olfactory receptors. These activate neurons transmit their action potential at the olfactory bulb. Then, the information passes to second-order neurons and is distributed to different structures of primary olfactory cortex (piriform cortex, entorhinal cortex, olfactory tubercle and amygdala) (30). Amygdala is an important area known to process stimuli with salient emotional content, especially aversive and unpleasant (47). Next, the information goes to other limbic areas such as the hippocampus, and gains neocortical inputs from areas belonging to the frontal lobe as the orbitofrontal cortex. Hippocampus is known to be a center of memory, and neocortical structures are involved in higher order olfactory processing (as identification, or linking to contextual informations, etc.) (272). The anterior cingulate and the insula are also implicated in complex processes such as disgusting odours processing (37,273).

Olfaction differs from the other senses because there is no first relay in the thalamus (which is responsible of selective attention in general), unlike other senses: in other words, anatomically, olfaction is a more direct sense (from sensory neurons to frontal processes) as there are fewer synapses that reach the limbic system and no thalamus relay in first intention (31). Moreover, fibers coming from the olfactory bulb project first on the paleocortex (piriform cortex) before the neocortex (orbitofrontal cortex) which is not the case for other senses (100). Thus, a few number of fibers pass through an indirect way in the mediodorsal thalamus to meet frontal structures (274). To sum up, olfaction is different from the other senses as it is localised in more anterior areas, and uses really ancient cortex before going to frontal neocortex, which could explain why mnesic and emotionnal influences are important in such sensory processing. Olfaction has few specific neural correlates and overlaps some other brain functions. Therefore, the organisation of olfactory processing is quite unique and explains for example why it is so difficult for non trained participants to describe or imagine an odour (275).

2.4.2. Brain areas potentially involved in olfactory attention

It is more and more discussed that olfactory content become conscious when interacting with non-olfactory areas in the brain, in the form of networks.

The first relay for olfactory information is in the olfactory bulb, responsible for the control of the information before the distribution to cortex. The electrical activity (slow-waves) between the olfactory bulb and the piriform cortex resambles the one between the thalamus and the neocortex in other senses, making it a potential target of attentional selection (124). These similarities between the

olfactory bulb and the thalamus concerning oscillatory patterns are made possible by the presence of excitatory and inhibitory neurons (100). Moreover, the amplitude of gamma waves in the olfactory bulb is increased with the olfactory task complexity. However, there is no evidence about implication of olfactory bulb in olfactory attention in human. Olfactory bulb could be a first "sorter" of olfactory information and, according to task complexity, could weigh to the olfactory content to be sent and processed by the relevant areas.

In the piriform cortex, the activity induced by the presentation of a new odour (quantified in terms of BOLD signal) is increased and then decreases to a baseline, while in the orbitofrontal cortex, the activity remains constant for a longer time after the end of the exposure to the odour (124). It could represent the habituation phenomenon, which is a kind of disappearance of perception for stimuli which are not relevant at the moment. Thus, the piriform cortex could proceed to sort what is relevant and what is not. On the contrary, it could be the orbitofrontal cortex which filters informations and send a feedback to the piriform cortex. Another evidence for the implication of the piriform cortex in olfactory attention is that the frontal piriform cortex subregion was found to be activated in attended odours processing as opposed to unattended ones (42).

Olfactory consciousness may also be processed at the orbitofrontal cortex level. The context in which the olfactory experience takes place (if another sensory modality is associated, if the subject is in a satiety state or not…) is taken in charge by the orbitofrontal cortex but not by the piriform cortex (100). Thus, the piriform cortex manages physical features of the stimuli and the orbitofrontal cortex integers them to the context to reconstruct a global perception. There is also a pathway running directly from the olfactory bulb to the orbitofrontal cortex (124). Little is known about it but it could also be a first attentional trigger, waiting for a confirmation (consciousness) by other more classical pathways. This first attentional trigger could be driven by features as affective value (125).

Some other authors argue that the activity of the orbitofrontal cortex is linked to olfactory consciousness (100,126–128), because it is involved in olfactory identification and discrimination. According to Li an co-authors, this is the reason why this structure could be at the center of the quality-space theory (55,114).

Other researchers studied the activity of the indirect pathway passing through the mediodorsal thalamus in attention to odours, by the means of fMRI (44). The presence of an attended odour activates the medial orbitofrontal cortex and areas near to the olfactory tubercle. In addition, when subjects attended the odour, the activity in the indirect pathway was modulated more strongly than the direct pathway. Thus, the oscillatory activity of mediodoursal thalamus neurons could synchronise them during olfactory attention, increasing the strength of the connectivity between the mediodorsal thalamus and the orbitofrontal cortex. In the study of Prehn-Kristensen et al. (78,93), the authors suggest also that a coordination between attention and short-term memory exists in order to detect the odour, which involves thalamus and bilateral dorsolateral frontal activities. The conclusion of these studies is that the direct pathway could be "automatic", while the indirect pathway would allow selecting interesting cognitive parameters for deeper odour analysis. There would be a feedback sent

by the orbitofrontal cortex to the primary olfactory areas, which could refine the olfactory perception. Another hypothesis is that transthalamic network is perhaps not responsible for olfactory attention but for the shift of attention between two senses when olfaction is one of the two (100). Finally, as ventrolateral thalamus and cerebellum are connected to each other and are both involved in olfaction, these two areas are also possible target to be explored in further experiments on olfactory attention (129,130).

2.4.3. Differential cerebral integration of subliminal versus strong odours

As subliminal odours seem to impact some behaviours not strictly in the same way than high intensity ones, one can assume that cerebral integration of the first is different from the latter. This can be interpreted as addition or reduction of activity of some areas implicated in olfaction, or as a total reorganisation of structures involved in this process.

For example, it has been shown in fMRI studies that it exists a specific deactivation of inferior frontal gyrus when the odorant is delivered at a low concentration comparatively to a high concentration, even if the low concentration was not detected by the subjects (94). In another fMRI study (92), comparison of brain activations between subjects sensitive (SEN) and subjects insensitive (INS) to ambroxan was examined. Ambroxan is an odorant, being delivered alone or in a mixture with other olfactory compounds. For the INS group, the cingulate cortex was significantly more activated when the mixture was smelled in presence of ambroxan (which was subliminal for them) than in the absence of this compound. This means that, even in the absence of behavioural recognition, the brain is able to distinguish between a mixture with or without an additional subliminal compound. In a research from Walla and collaborators (131), the effect of an odorant on semantic processing was studied (presentation and recognition of words); they contrasted the two conditions where the odorant is consciously or non consciously perceived. The odour concentration used was the same for all subjects, who were divided in two groups according to attention regarding the odour. Using magnetoencephalography (MEG), they showed that semantic brain processing is different between "attentive olfaction participants" and "non-attentive olfaction" ones: there were an early and a late effect (magnetic field changes) in both groups, but this lasted longer in the aware group than in the other group. This later effect could reflect conscious olfactory processing.

According to some authors, it is not the stimulus that triggers a behaviour but rather the cognitive mechanisms generated by the stimulus (132). For example, from the marketing point of view, the response toward the shopping experience can be an approach or avoidance behaviour (60). This response can be influenced by cognitive parameters. As the highly concentrated scent seems to be the more arousing, it can have increased the cognitive activity and so, increased rationalisation of purchases. Marketing effects could have then decreased, that is maybe why appreciations and buying intentions were worse than in medium and low concentrations. In Glatzel's study, the ingredients of the scent decreased the arousal of the participants particularly in low and medium concentrations. Li et al. (63) claimed also that the executive control increases with the level of awareness paid to the smell. It seems that "bottom-up sensory input often induces top-down regulation", that is, conscious information

is synthesised making the subject not be overwhelmed. According to the authors, lower amounts of sensory input, such as subliminal odours, escape the top-down regulation and can influence behaviour (social judgments in this case) more than supraliminal ones. Moreover olfactory areas do not overlap neural correlates of executive functions, nor of semantic functions (124). This possibly explains why olfaction is an important alert sense that can bypass some functions to "simplify" olfactory processing: olfaction has anatomically direct projections, unlike any other senses. Some authors however argued that the direct subcortical pathway between the olfactory bulb and the limbic system is the preferred pathway for subliminal odours to influence behaviour (63).

Implications of some areas involved in olfactory attention and even olfactory consciousness, such as olfactory bulb, piriform cortex, mediodorsal thalamus, insula, orbitofrontal cortex, are still topical. Orbitofrontal cortex seems to play a pivotal role as it integrates some high level processings such as linking odour detection to contextual informations. However, the truth is maybe located in the study of temporal and spatial dynamic of cerebral networks and not in isolated structures, as some of them can be activated differently with differences in cognitive tasks, hedonicity of odours presented and so on. Thus, weak odours which are non-attentively perceived are indeed processed at a cognitive level (activation of structures and cerebral networks with some mental representations being activated). They can also influence behaviour at the time of exposure, and even after a certain delay, if nothing disturbs cognitive activity. However, this delay remains to be determined, as it will be discussed in the following section.

2.5. Perspectives for future studies

Despite the multitude of methodologies encountered in the literature, there is no doubt that subliminal odours affect behaviours. Nevertheless, the mechanisms underlying these effects remain poorly documented. In order to bring them to light, there are several of factors which have to be controlled. Some of their adjustments (odour concentration, period of exposure, optimal duration of exposure, etc) are not even known. Indeed, when the method will be made coherent, different topics will benefit from weak/subliminal odours efficacy.

2.5.1. Better control of the stimulus

Population

Data coming from studies about olfaction are sensitive to a varied number of parameters intrinsic to the participants: age, gender, cultural codes, socio-economical classes (24,27). Thus, depending on goal of the priming paradigm, subjects have to be meticulously chosen. For example, if the study aims to investigate some general olfactory functions, the population would be better represented if composed of "average" participants (from different ages, gender, cultures and so on). These parameters are then considered, as regressors, in further analyses. Conversely, if hypothesis is addressed to a particular target population, especially in marketing domain or clinical studies, authors should to not recruit average participants but specific populations (elderly, obese, etc).

Odorant and preliminary tests

Due to these interindividual differences, working with under threshold odour concentrations for priming paradigms is very challenging: it is not possible to know if the absence of effect is due to insufficient sensory input, or if it is the mental concepts conveyed by the odour which are not consistent with the environment. This is why it would be more efficient to use non-attentively perceived odours for which concentrations are above detection threshold. Doing so, one can be sure to trigger sensory pathways and can work on hedonicity, typicity, recognition tests, checking these parameters afterward. As pointed out by Lundström and Olsson (78), some studies have already investigated effects of potential pheromonal processing in human but the method could have suffered some biases because the conscious/non-conscious perception of the odour was not compared to the discriminatory performance of the subject. As we noticed before, detection performances, cultural codes, mental representations can be different for each person (83): they condition discrimination and thus, stimulus choice. It is important if possible to check these interindividual differences in prelimiary tests, with a group of participants that is different from the real test group.

These preliminary tests also allow to ensure that the nature of the odorant itself will not bias the test : for example, in Glatzel's study (60), the ingredients of the scent decreased self-reported arousal of the participants particularly in low and medium concentrations. As arousal triggered by the odour is a feature which inflects approach or avoidance behaviours of the customer in a shop, it is important to know if arousal comes from odour concentration or odour chemical composition. Another example comes from trigeminal value of the odorant: some odours activate both olfactory and trigeminal pathways, then, it could be the trigeminal value of these odours which triggers effects in subliminal condition (276). The trigeminal sensation, when pronounced, can become unpleasant, which could explain why subliminal trigeminal odours are more efficient than supraliminal trigeminal odours, because more tolerated. This feature has to be considered for odour choice and further analyses, and even more in neuroimaging studies.

Hermans and colleagues (266) pointed out (in a supraliminal odours study) the fact that the hedonicity of the odour (and matching with context) is of great importance because it can also condition an approach or avoidance behaviour toward the target. A neutral odour presented in a positive or negative context will take a positive or negative valence depending on this context. It can be also generalised at subliminal olfaction as brain compares stimulus features (hedonicity) and environment congruency (stressful or peaceful environment for example). Some other researchers pointed out also this congruency idea between odour and context (75,277).

Considering all these aspects should allow choosing more accurately the nature of the odorant and the concentration at which the odorant has to be diffused.

2.5.2. Ecological context

As the crucial process in subliminal odours influences is attention, appropriate methods and paradigms to test them have to be chosen. Thus, indirect measures such as priming paradigms, as demonstrated before, are relevant, but above all, neuroimaging is particularly indicated (electroencephalography, magnetoencephalography, fMRI, near-infrared spectroscopy…) as it can highlight attention orientation and hidden cognitive processes.

In a study by Kline et al. (278), EEG patterns of different odour concentrations were compared. Alpha band (slow waves traditionally found during rest) decreased with increasing concentration odour, which could have reflected odour awareness. However, the EEG experiment was paired with an olfactory detection task; the authors showed that the decrease of alpha waves could have been explained not by odour awareness or absence of odour awareness, but rather by the difference between correct and incorrect trials in odour detection. This point illustrates the fact that the nature and complexity of the cognitive task required can influence the interpretation of the results.

Odours are indeed for the most part forgotten to let the alert state appearing (112): in other words, odours are for the most part mixed up with baseline perception by the brain to make room for a potential alerting stimulus/situation. In researches, experimental conditions are far away from these alertness considerations, and so far from reality (odours are strongly perceptible, long lasting, they have to be recognised…). This is not relevant for the ecological study of a sense which is highly linked to context. As the enrichment of the environment can modulate attentional processes dedicated to olfaction, it is advised to investigate olfactory attentional processes most often in an ecological context. As we said before, neuroimaging is welcome to investigate non-conscious processes, but it takes ecological perspective away. Thus, in this case, some ecological behavioural tests have to be assessed in addition to imaging paradigms in order to confirm their results.

Some precautions have to be kept in consideration when building ecological experiments. Odourising a room is quite difficult: the room has to be meticulously chosen to avoid other disturbing odours which can cause cognitive disruption and bias olfactory priming effects.

Moreover, intensity odour perception is modulated by prior exposure to a subliminal odour (74). Thus, timing of odours diffusion, time of exposure and behaviour outcome, and concentrations arrangements have to be chosen with caution.

Finally, some tasks are not ecologically relevant, such as asking participants to name the odours, as olfaction is a sense poorly nameable for people who are not trained (112).

In addition to these remarks, many questions are currently unanswered: what is the duration of the subliminal odour effect? Is it a concomitant effect or could it last several hours, or even days? The consideration about the duration of subliminal odours effect on behaviours depends probably on the diffusion duration of the odour, and the strength of representations and concepts conveyed by the

smell. Whatever it be, these considerations must be further investigated to build experiments as much ecological as possible.

2.5.3. Possible applications

Studying subliminal olfaction is challenging and relevant in many fields, as they can influence a lot of different behaviours. Moreover, behaviours are a consequence easily measurable in a scientific way. For example, odorants and aroma participate actively to food selection because they provide information about chemical composition and about the nutritional value of the products (255,279). There are also physiological regulators because it has been shown that they can trigger mouthing behaviour, and active sniffing may induce satiation over time (117). As food choices are mostly based on intuitions and non-conscious processes (280), it is important to consider these mechanisms in food behaviour studies to build new experiments that can be used for new prevention models with contribution of subliminal olfaction (96). Other populations as the elderly (281) and chronic mental patients suffer from meal missing and cut themselves off from any social link. Food priming can be a therapeutic tool to improve these aspects (271,282) in increasing food consumption for patients suffering from deficiencies, or increasing consumption of healthy products and rebalance nutrition. Then, subliminal olfactory priming could represent a new access to these considerations, in case of course that mental representations pre-exist and can be re-activated.

Measures of subliminal olfactory thresholds can be important to understand some pathologies (283) or incidents (for instance, progressive toxic poisoning gas; (89)). In the marketing domain, considering subliminal notes in perfumery (and their relationship to the environment) in the whole odour percept could improve and clarify the olfactive experience (well-being, self-confidence…). In agri-food industry, same aims are researched, for instance to evaluate perceptual interactions in aromas. For example, Atanasova and colleagues (73) demonstrated that subjects are able to differentiate samples of wine containing woody odorant from samples which did not contain it, even when these woody odorants were underthreshold.

A certain interest for subliminal perception exists. This kind of research is a potential target for industries and marketing, while taking care to preserve individual liberties. Specificities of olfaction give indeed the impression that we can easily inflect behaviours with this modality, due to the particular link with memory and emotions. However, diffusing subliminal odorants as they are "non-attentively perceived" remains complex and sometimes unpredictable. There is currently a lack of consensus concerning subliminal odour definition and methodology. It deals also with interindividuals differences in odour detection, mental representations and concepts linked to odours, implicit memory abilities, and personal history. Thus, influencing behaviours with subliminal odours is relevant only if the concepts conveyed by the odour are pre-existent in the individual, and if the context in which the priming takes place is congruent with the cue. The debate is still open but some brain structures are really of interest (olfactory bulb, piriform cortex, mediodorsal thalamus, insula, orbitofrontal cortex). Neuroimaging studies will have to re-examine these trails, for instance comparing subliminal and supraliminal olfaction from the angle of temporal and spatial dynamic of cerebral networks, and not

with isolated brain areas. Complex cognitive processes are certainly not the result of isolated brain areas but rather a co-working of different areas which is rearranged depending on the nature of the task and the enrichment of the environment. These future insights will serve various basic and applied fields cited before: emotions, memory, learning, decision making, food choices, perfumery, behavioural changes, pathologies...

Acknowledgements

We would like to thank Pauline Joussain and Leo Murison for their helpfull comments on a previous version of this review.

QUESTIONNAIRE DE DEBRIEFING

Sujet ……...

Date ……

Merci d'avoir participé à notre étude.

Nous avons encore quelques questions à vous poser avant de terminer.

Répondez tout d'abord aux quatre questions suivantes :

1) Avez-vous remarqué quelque chose de particulier durant l'étude ? Si oui, précisez ?

……

……

……

2) Pensez-vous que cela ait pu avoir un impact sur le déroulement de la séance ?

☐ Non ☐ Oui

Si oui, pourquoi ?

……

……

……

3) La séance vous a-t-elle paru longue ?

……

4) Avez-vous eu des difficultés à respirer dans le masque ? Avez-vous eu l'impression d'étouffer ?

……

L'expérimentateur va vous fournir la deuxième page de questions.

5) Avez-vous ressenti un souffle d'air arriver sur votre visage, ou au niveau des lèvres ou du nez ?

……

6) Pensez-vous que des odeurs ont été diffusées pendant l'étude ? ☐ Non ☐ Oui

Si oui, combien ? ……

Si non, il n'est pas nécessaire de répondre aux questions suivantes.

7) Si vous avez senti une/des odeur(s) pendant l'étude, pourriez-vous la ou les décrire ?

……
……..……
……
……
……
……

8) Avez-vous senti cette/ces odeur(s) dans l'IRM **lors des deux phases de l'étude** ou seulement pendant l'une des deux ? Préciser laquelle/lesquelles.

☐ Première phase de l'étude

☐ Deuxième phase de l'étude

9) **Si** vous avez senti une ou plusieurs odeurs **dans la première phase de l'étude** :

- Vous vous en êtes rendu(e) compte pendant que vous étiez dans l'IRM ?

☐ Non ☐ Oui

- Vous ne réalisez que maintenant que la question vous est posée ?

☐ Non ☐ Oui

Avez-vous des remarques ?

……
……

TEST D'ETABLISSEMENT DE PROFILS SENSORIELS HORS IRM

Sujet ……...

Date ……

Tout d'abord, nous vous invitons à répondre aux questions générales suivantes.

- Actuellement, êtes-vous enrhumé(e) ? ☐ Oui ☐ Non
- Portez-vous du parfum aujourd'hui ? ☐ Oui ☐ Non

1) Question intensité

Selon vous, l'intensité de cette odeur est…

Faites un trait sur l'échelle ci-dessous pour donner votre réponse.

[_____]

Très faible Très forte

2) Question hédonicité

Selon vous, cette odeur est…

Faites un trait sur l'échelle ci-dessous pour donner votre réponse.

[_____]

Très désagréable Très agréable

3) Question familiarité

Pour vous, cette odeur est…

Faites un trait sur l'échelle ci-dessous pour donner votre réponse.

[_____]

Totalement inconnue Très connue

4) Question appétence

Cette odeur vous donne-t-elle envie de manger ?

Faites un trait sur l'échelle ci-dessous pour donner votre réponse.

[_____]

Pas du tout envie Extrêmement envie

5) Question gras

Selon vous, cette odeur est…

Faites un trait sur l'échelle ci-dessous pour donner votre réponse.

[_____]

Pas du tout grasse Très fortement grasse

6) Question sucré

Selon vous, cette odeur est…

Faites un trait sur l'échelle ci-dessous pour donner votre réponse.

[_____]

Pas du tout sucrée Très fortement sucrée

7) Question reconnaissance

De quelle odeur s'agit-il ?

…….....……

……

8) Question typicité

Appelez l'expérimentateur qui viendra vous révéler le nom de l'odeur. Maintenant que vous la connaissez, diriez-vous que cette odeur est typique de l'odeur de ……..* ?

[_____]

Pas du tout typique Très typique

* inscrivez ici le nom de l'odeur que vous a donné l'expérimentateur, puis répondez à la question.

PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES

Publications

Mignot , C., Gounot, D., Gaeta, G., Kontaris, I., Chambaron, C., & Marlier, L. *Brain processing of subliminal and supraliminal odours: an fMRI study*. En cours de soumission.

Mignot, C., Chambaron, S., Gounot, D., Gaeta, G., Kontaris, I., & Marlier, L. *How subliminal odours play with attention, consciousness and cognition: review and perspectives in the field of neuroscience*. Soumis dans Neuroscience & Biobehavioral Reviews.

Présentations de posters

Mignot, C., Gounot, D., Chambaron, S., Gaeta, G., Kontaris, I., & Marlier, L. (2019, Mars). *Neuroimagerie fonctionnelle des odeurs subliminales*. Congrès de la SFRMBM, Strasbourg (France). Sélectionné pour concourir au prix du meilleur poster.

Mignot, C., Gounot, D., Chambaron, S., Gaeta, G., Kontaris, I., & Marlier, L. (2018, Novembre). *Traitement cérébral des odeurs subliminales : une étude en IRM fonctionnelle*. Journées Francophones de Nutrition (JFN), Nice (France). Distingué dans la catégorie “meilleurs posters”.

Acte de conférence

Mignot, C., Gounot, D., Chambaron, S., Gaeta, G., Kontaris, I., & Marlier, L. (2019). *Traitement cérébral des odeurs subliminales : une étude en IRM fonctionnelle*. Nutrition Clinique et Métabolisme 33(1):38. Doi: 10.1016/j.nupar.2019.01.286

SELECTION DE FORMATIONS ET ENSEIGNEMENTS SUIVIS

Principales formations

Module Neuroimaging : 30h.
Formation Statistical Parametric Mapping : 25h.
Endnote Initiation : 4h.
Outils de veille : 3h.
Formation 1er Secours PSC1 : 8h.

Activité de recherche annexe

Passation de tests olfactifs (TOCL) dans le cadre d'une étude du laboratoire sur population de patients Alzheimer, Démence à Corps de Lewy, et sujets sains.

Activités annexes

Participation à la semaine du Cerveau : deux conférences en lycées sur la mémoire olfactive.
Organisation d'un gala pour les Neuroscientifiques de Strasbourg.
Participation au concours « MT180 de la journée de département IRTS du laboratoires ICube ». Obtention d'un prix.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Chu S, Downes JJ. Proust nose best: Odors are better cues of autobiographical memory. Mem Cognit. 1 juin 2002;30(4):511-8.

2. Holley A. Éloge de l'odorat. Paris: Editions Odile Jacob; 1999. 276 p.

3. Walliczek-Dworschak U, Hummel T. The Human Sense of Olfaction. Facial Plast Surg. août 2017;33(4):396-404.

4. Rowe TB, Shepherd GM. Role of ortho-retronasal olfaction in mammalian cortical evolution. J Comp Neurol. 2016;524(3):471-95.

5. Bauer K, Garbe D, Surburg H. Common Fragrance and Flavor Materials: Preparation, Properties and Uses. John Wiley & Sons; 2008. 294 p.

6. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia A-S, McNamara JO, et al. The Olfactory Epithelium and Olfactory Receptor Neurons. Neurosci 2nd Ed [Internet]. 2001 [cité 16 févr 2019]; Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10896/

7. Mori K, Nagao H, Yoshihara Y. The olfactory bulb: coding and processing of odor molecule information. Science. 22 oct 1999;286(5440):711-5.

8. Yoo S-J, Ryu S, Kim S, Golebiowski J, Han HS, Moon C. Smell☆. In: Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology [Internet]. Elsevier; 2017 [cité 16 févr 2019]. Disponible sur: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128093245042127

9. Archunan G. Odorant Binding Proteins: a key player in the sense of smell. Bioinformation. 31 janv 2018;14(1):36-7.

10. Mainland JD, Li YR, Zhou T, Liu WLL, Matsunami H. Human olfactory receptor responses to odorants. Sci Data. 3 févr 2015;2:150002.

11. Zozulya S, Echeverri F, Nguyen T. The human olfactory receptor repertoire. Genome Biol. 2001;2(6):research0018.1-research0018.12.

12. Malnic B, Hirono J, Sato T, Buck LB. Combinatorial receptor codes for odors. Cell. 5 mars 1999;96(5):713-23.

13. McGann JP. Poor human olfaction is a 19th-century myth. Science. 12 mai 2017;356(6338):eaam7263.

14. Greer PL, Bear DM, Lassance J-M, Bloom ML, Tsukahara T, Pashkovski SL, et al. A Family of non-GPCR Chemosensors Defines an Alternative Logic for Mammalian Olfaction. Cell. 16 juin 2016;165(7):1734-48.

15. Nagayama S, Homma R, Imamura F. Neuronal organization of olfactory bulb circuits. Front Neural Circuits [Internet]. 3 sept 2014 [cité 17 févr 2019];8. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4153298/

16. Holley A, Sicard G. Les récepteurs olfactifs et le codage neuronal de l'odeur. médecine/sciences. 1994;10(11):1091.

17. Rubin DB, Cleland TA. Dynamical mechanisms of odor processing in olfactory bulb mitral cells. J Neurophysiol. août 2006;96(2):555-68.

18. Duchamp-Viret P, Duchamp A, Chaput MA. Peripheral Odor Coding in the Rat and Frog: Quality and Intensity Specification. J Neurosci. 15 mars 2000;20(6):2383-90.

19. Sirotin YB, Shusterman R, Rinberg D. Neural Coding of Perceived Odor Intensity,,. eNeuro [Internet]. 3 déc 2015 [cité 29 avr 2019];2(6). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4672005/

20. Sauvageot F. Evaluation sensorielle: manuel méthodologique. Sztrygler F, Société scientifique d'hygiène alimentaire, Institut scientifique d'hygiène alimentaire, éditeurs. Paris, France: Technique et documentation Lavoisier; 1990. xxiv+328.

21. Soudry Y, Lemogne C, Malinvaud D, Consoli S-M, Bonfils P. Olfactory system and emotion: Common substrates. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 1 janv 2011;128(1):18-23.

22. Yeshurun Y, Lapid H, Dudai Y, Sobel N. The privileged brain representation of first olfactory associations. Curr Biol CB. 17 nov 2009;19(21):1869-74.

23. Herz RS. A Naturalistic Analysis of Autobiographical Memories Triggered by Olfactory Visual and Auditory Stimuli. Chem Senses. 1 mars 2004;29(3):217-24.

24. Barber CE. Olfactory acuity as a function of age and gender: a comparison of African and American samples. Int J Aging Hum Dev. 1997;44(4):317-34.

25. Ferdenzi C, Roberts SC, Schirmer A, Delplanque S, Cekic S, Porcherot C, et al. Variability of Affective Responses to Odors: Culture, Gender, and Olfactory Knowledge. Chem Senses. 1 févr 2013;38(2):175-86.

26. Fusari A, Ballesteros S. Identification of odors of edible and nonedible stimuli as affected by age and gender. Behav Res Methods. août 2008;40(3):752-9.

27. Garcia-Falgueras A, Junque C, Giménez M, Caldú X, Segovia S, Guillamon A. Sex differences in the human olfactory system. Brain Res. 20 oct 2006;1116(1):103-11.

28. Oliveira-Pinto AV, Santos RM, Coutinho RA, Oliveira LM, Santos GB, Alho ATL, et al. Sexual Dimorphism in the Human Olfactory Bulb: Females Have More Neurons and Glial Cells than Males. PLoS ONE [Internet]. 5 nov 2014 [cité 17 févr 2019];9(11). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4221136/

29. Olofsson JK, Wilson DA. Human Olfaction: It Takes Two Villages. Curr Biol. 5 févr 2018;28(3):R108-10.

30. Masaoka Y, Harding IH, Koiwa N, Yoshida M, Harrison BJ, Lorenzetti V, et al. The neural cascade of olfactory processing: A combined fMRI–EEG study. Respir Physiol Neurobiol. 1 déc 2014;204:71-7.

31. Shepherd GM. Perception without a thalamus how does olfaction do it? Neuron. 21 avr 2005;46(2):166-8.

32. Levy LM, Henkin RI, Hutter A, Lin CS, Martins D, Schellinger D. Functional MRI of Human Olfaction. J Comput Assist Tomogr. déc 1997;21(6):849.

33. Savic I. Brain Imaging Studies of the Functional Organization of Human Olfaction. The Neuroscientist. 1 juin 2002;8(3):204-11.

34. Savic I. Brain Imaging Studies of the Functional Organization of Human Olfaction. Chem Senses. 1 janv 2005;30(Supplement 1):i222-3.

35. Courtiol E, Wilson DA. The olfactory thalamus: unanswered questions about the role of the mediodorsal thalamic nucleus in olfaction. Front Neural Circuits [Internet]. 2015 [cité 5 mars 2019];9. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncir.2015.00049/full

36. Vedaei F, Oghabian MA, Firouznia K, Harirchian MH, Lotfi Y, Fakhri M. The Human Olfactory System: Cortical Brain Mapping Using fMRI. Iran J Radiol [Internet]. avr 2017 [cité 5 mars 2019];14(2). Disponible sur: http://iranjradiol.com/en/articles/18001.html

37. Rolls ET, Kringelbach ML, de Araujo IET. Different representations of pleasant and unpleasant odours in the human brain. Eur J Neurosci. août 2003;18(3):695-703.

38. Royet J-P, Plailly J, Delon-Martin C, Kareken DA, Segebarth C. fMRI of emotional responses to odors: influence of hedonic valence and judgment, handedness, and gender. NeuroImage. oct 2003;20(2):713-28.

39. Howard JD, Plailly J, Grueschow M, Haynes J-D, Gottfried JA. Odor quality coding and categorization in human posterior piriform cortex. Nat Neurosci. juill 2009;12(7):932-8.

40. Fournel A, Ferdenzi C, Sezille C, Rouby C, Bensafi M. Multidimensional representation of odors in the human olfactory cortex. Hum Brain Mapp. 2016;37(6):2161-72.

41. Zelano C, Montag J, Johnson B, Khan R, Sobel N. Dissociated representations of irritation and valence in human primary olfactory cortex. J Neurophysiol. mars 2007;97(3):1969-76.

42. Zelano C, Bensafi M, Porter J, Mainland J, Johnson B, Bremner E, et al. Attentional modulation in human primary olfactory cortex. Nat Neurosci. janv 2005;8(1):114-20.

43. Wesson DW, Wilson DA. Sniffing out the contributions of the olfactory tubercle to the sense of smell: hedonics, sensory integration, and more? Neurosci Biobehav Rev. janv 2011;35(3):655-68.

44. Plailly J, Howard JD, Gitelman DR, Gottfried JA. Attention to odor modulates thalamocortical connectivity in the human brain. J Neurosci Off J Soc Neurosci. 14 mai 2008;28(20):5257-67.

45. Anderson AK, Christoff K, Stappen I, Panitz D, Ghahremani DG, Glover G, et al. Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. Nat Neurosci. févr 2003;6(2):196-202.

46. Zald DH. The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. Brain Res Brain Res Rev. janv 2003;41(1):88-123.

47. Zald DH, Pardo JV. Emotion, olfaction, and the human amygdala: Amygdala activation during aversive olfactory stimulation. Proc Natl Acad Sci U S A. 15 avr 1997;94(8):4119-24.

48. Nigri A, Ferraro S, D'Incerti L, Critchley H, Bruzzone M, Minati L. Connectivity of the amygdala, piriform, and orbitofrontal cortex during olfactory stimulation. Neuroreport. 1 mars 2013;24(4):171-5.

49. Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. Annu Rev Neurosci. 1990;13:25-42.

50. Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. Nat Rev Neurosci. mars 2002;3(3):201-15.

51. Fiori-Duharcourt N, Isel F. Les neurosciences cognitives. Armand Colin; 2012. 182 p.

52. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. J Neurosci Off J Soc Neurosci. 28 févr 2007;27(9):2349-56.

53. Baars BJ. Global workspace theory of consciousness: toward a cognitive neuroscience of human experience. In: Progress in Brain Research [Internet]. Elsevier; 2005 [cité 10 sept 2019]. p. 45-53. Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0079612305500049

54. Dehaene S, Changeux J-P. Experimental and theoretical approaches to conscious processing. Neuron. 28 avr 2011;70(2):200-27.

55. Young BD, Keller A, Rosenthal D. Quality-space theory in olfaction. Front Psychol. 2014;5:1.

56. Crick F, Koch C. Towards a Neurobiological Theory of Consciousness. Seminars in Neuroscience. 1990;2:263-75.

57. Ward LM. The thalamic dynamic core theory of conscious experience. Conscious Cogn. juin 2011;20(2):464-86.

58. Mashour GA, Alkire MT. Consciousness, Anesthesia, and the Thalamocortical System. Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol. 1 janv 2013;118(1):13-5.

59. Koch C, Tsuchiya N. Attention and consciousness: two distinct brain processes. Trends Cogn Sci. janv 2007;11(1):16-22.

60. Glatzel C. A perspective on scent marketing : subliminal versus supraliminal ambient scenting (Top Thesis). 2010 [cité 13 juill 2016]; Disponible sur: http://pub.maastrichtuniversity.nl/fed96786-be2e-44f6-8712-54ec7d2bcf3e

61. Holland RW, Hendriks M, Aarts H. Smells Like Clean Spirit Nonconscious Effects of Scent on Cognition and Behavior. Psychol Sci. 2005;16(9):689–693.

62. Auffarth B. Understanding smell--the olfactory stimulus problem. Neurosci Biobehav Rev. sept 2013;37(8):1667-79.

63. Li W, Moallem I, Paller KA, Gottfried JA. Subliminal smells can guide social preferences. Psychol Sci. déc 2007;18(12):1044-9.

64. Wing S, Horton RA, Rose KM. Air pollution from industrial swine operations and blood pressure of neighboring residents. Environ Health Perspect. janv 2013;121(1):92-6.

65. Yamada Y, Sasaki K, Kunieda S, Wada Y. Scents boost preference for novel fruits. Appetite. oct 2014;81:102-7.

66. Labbe D, Rytz A, Morgenegg C, Ali S, Martin N. Subthreshold olfactory stimulation can enhance sweetness. Chem Senses. mars 2007;32(3):205-14.

67. Labbe D, Martin N. Impact of novel olfactory stimuli at supra and subthreshold concentrations on the perceived sweetness of sucrose after associative learning. Chem Senses. oct 2009;34(8):645-51.

68. Arzi A, Rozenkrantz L, Holtzman Y, Secundo L, Sobel N. Sniffing patterns uncover implicit memory for undetected odors. Curr Biol CB. 31 mars 2014;24(7):R263-264.

69. Hummel T, Mojet J, Kobal G. Electro-olfactograms are present when odorous stimuli have not been perceived. Neurosci Lett. 24 avr 2006;397(3):224-8.

70. Hoffmann-Hensel SM, Freiherr J. Intramodal Olfactory Priming of Positive and Negative Odors in Humans Using Respiration-Triggered Olfactory Stimulation (RETROS). Chem Senses. 2016;41(7):567-78.

71. Lytra G, Tempere S, Le Floch A, de Revel G, Barbe J-C. Study of sensory interactions among red wine fruity esters in a model solution. J Agric Food Chem. 11 sept 2013;61(36):8504-13.

72. Miyazawa T, Gallagher M, Preti G, Wise PM. Synergistic mixture interactions in detection of perithreshold odors by humans. Chem Senses. avr 2008;33(4):363-9.

73. Atanasova B, Thomas-Danguin T, Langlois D, Nicklaus S, Chabanet C, Etiévant P. Perception of wine fruity and woody notes: influence of peri-threshold odorants. Food Qual Prefer. sept 2005;16(6):504-10.

74. Hulshoff Pol HE, Hijman R, Baaré WF, van Ree JM. Effects of context on judgements of odor intensities in humans. Chem Senses. avr 1998;23(2):131-5.

75. Degel J, Köster EP. Odors: implicit memory and performance effects. Chem Senses. juin 1999;24(3):317-25.

76. Degel J, Piper D, Köster EP. Implicit learning and implicit memory for odors: the influence of odor identification and retention time. Chem Senses. mars 2001;26(3):267-80.

77. Kirk-Smith MD, Van Toller C, Dodd GH. Unconscious odour conditioning in human subjects. Biol Psychol. nov 1983;17(2-3):221-31.

78. Lundström JN, Olsson MJ. Subthreshold amounts of social odorant affect mood, but not behavior, in heterosexual women when tested by a male, but not a female, experimenter. Biol Psychol. déc 2005;70(3):197-204.

79. Zucco GM, Paolini M, Schaal B. Unconscious odour conditioning 25 years later: Revisiting and extending 'Kirk-Smith, Van Toller and Dodd'. Learn Motiv. nov 2009;40(4):364-75.

80. Gaillet M, Sulmont-Rossé C, Issanchou S, Chabanet C, Chambaron S. Priming effects of an olfactory food cue on subsequent food-related behaviour. Food Qual Prefer. déc 2013;30(2):274-81.

81. Gaillet-Torrent M, Sulmont-Rossé C, Issanchou S, Chabanet C, Chambaron S. Impact of a non-attentively perceived odour on subsequent food choices. Appetite. mai 2014;76:17-22.

82. Mors MR, Polet IA, Vingerhoeds MH, Perez-Cueto FJA, de Wijk RA. Can food choice be influenced by priming with food odours? Food Qual Prefer. 1 juin 2018;66:148-52.

83. Smeets M a. M, Dijksterhuis GB. Smelly primes - when olfactory primes do or do not work. Front Psychol. 2014;5:96.

84. Toet A, van Schaik MG. Visual attention for a desktop virtual environment with ambient scent. Front Psychol. 2013;4:883.

85. Stevens SS. On the psychophysical law. Psychol Rev. mai 1957;64(3):153-81.

86. Köster EP, de Wijk RA. Olfactory Adaptation. In: Laing DG, Doty RL, Breipohl W, éditeurs. The Human Sense of Smell [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1991 [cité 6 avr 2019]. p. 199-215. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-642-76223-9_10

87. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 'Sniffin'sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. Chem Senses. 1997;22(1):39–52.

88. Lötsch J, Lange C, Hummel T. A Simple and Reliable Method for Clinical Assessment of Odor Thresholds. Chem Senses. 1 mai 2004;29(4):311-7.

89. Amirov RZ. Effect of subthreshold olfactory stimuli on the sensitivity of the sense of smell in normal and pathological conditions. Bull Exp Biol Med. 1957;47(5):562-5.

90. Fraser JW. Measurement of olfactory signal detectability using an air-dilution olfactometer. Percept Mot Skills. déc 1988;67(3):827-30.

91. Krusemark EA, Li W. Enhanced Olfactory Sensory Perception of Threat in Anxiety: An Event-Related fMRI Study. Chemosens Percept. 1 mars 2012;5(1):37-45.

92. Hummel T, Olgun S, Gerber J, Huchel U, Frasnelli J. Brain responses to odor mixtures with sub-threshold components. Front Psychol. 2013;4:786.

93. Prehn-Kristensen A, Wiesner C, Bergmann TO, Wolff S, Jansen O, Mehdorn HM, et al. Induction of empathy by the smell of anxiety. PloS One. 2009;4(6):e5987.

94. Sobel N, Prabhakaran V, Hartley CA, Desmond JE, Glover GH, Sullivan EV, et al. Blind smell: brain activation induced by an undetected air-borne chemical. Brain J Neurol. févr 1999;122 (Pt 2):209-17.

95. Trellakis S, Fischer C, Rydleuskaya A, Tagay S, Bruderek K, Greve J, et al. Subconscious olfactory influences of stimulant and relaxant odors on immune function. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg. août 2012;269(8):1909-16.

96. Chambaron S, Chisin Q, Chabanet C, Issanchou S, Brand G. Impact of olfactory and auditory priming on the attraction to foods with high energy density. Appetite. 1 déc 2015;95:74-80.

97. Köster EP, Degel J, Piper D. Proactive and retroactive interference in implicit odor memory. Chem Senses. mars 2002;27(3):191-206.

98. Tanner WP, Swets JA. A decision-making theory of visual detection. Psychol Rev. nov 1954;61(6):401-9.

99. Dijksterhuis A, Aarts H. Goals, Attention, and (Un)Consciousness. Annu Rev Psychol. janv 2010;61(1):467-90.

100. Keller A. Attention and olfactory consciousness. Front Psychol. 2011;2:380.

101. Spence C, McGlone FP, Kettenmann B, Kobal G. Attention to olfaction. A psychophysical investigation. Exp Brain Res. juin 2001;138(4):432-7.

102. De Martino B, Kumaran D, Seymour B, Dolan RJ. Frames, biases, and rational decision-making in the human brain. Science. 4 août 2006;313(5787):684-7.

103. Friese M, Hofmann W, Wänke M. When impulses take over: moderated predictive validity of explicit and implicit attitude measures in predicting food choice and consumption behaviour. Br J Soc Psychol. sept 2008;47(Pt 3):397-419.

104. Friese M, Wänke M, Plessner H. Implicit consumer preferences and their influence on product choice. Psychol Mark. 1 sept 2006;23(9):727-40.

105. Kahneman D, Tversky A. Choices, Values, and Frames. New York : Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2000. 860 p.

106. Bargh JA, Ferguson MJ. Beyond behaviorism: on the automaticity of higher mental processes. Psychol Bull. nov 2000;126(6):925-45.

107. Bargh JA, Chartrand TL. The unbearable automaticity of being. Am Psychol. 1999;54(7):462.

108. Dijksterhuis A, Bos MW, Nordgren LF, van Baaren RB. On Making the Right Choice: The Deliberation-Without-Attention Effect. Science. 17 févr 2006;311(5763):1002-5.

109. Greenwald AG, Banaji MR. Implicit social cognition: attitudes, self-esteem, and stereotypes. Psychol Rev. janv 1995;102(1):4-27.

110. Sela L, Sobel N. Human olfaction: a constant state of change-blindness. Exp Brain Res. août 2010;205(1):13-29.

111. Sobel N, Prabhakaran V, Desmond JE, Glover GH, Goode RL, Sullivan EV, et al. Sniffing and smelling: separate subsystems in the human olfactory cortex. Nature. 19 mars 1998;392(6673):282-6.

112. Köster EP, Møller P, Mojet J. A « Misfit » Theory of Spontaneous Conscious Odor Perception (MITSCOP): reflections on the role and function of odor memory in everyday life. Front Psychol. 2014;5:64.

113. Baars BJ. Multiple sources of conscious odor integration and propagation in olfactory cortex. Front Psychol. 2013;4:930.

114. Keller A, Young BD. Olfactory consciousness across disciplines. Front Psychol. 2014;5:931.

115. Li W, Luxenberg E, Parrish T, Gottfried JA. Learning to smell the roses: experience-dependent neural plasticity in human piriform and orbitofrontal cortices. Neuron. 2006;52(6):1097–1108.

116. Cacioppo JT, Petty RE. The elaboration likelihood model of persuasion. Soc Psychol. 1986;19:I23.

117. Ramaekers MG, Boesveldt S, Gort G, Lakemond CMM, van Boekel MAJS, Luning PA. Sensory-Specific Appetite Is Affected by Actively Smelled Food Odors and Remains Stable Over Time in Normal-Weight Women. J Nutr. 1 août 2014;144(8):1314-9.

118. Ramaekers MG, Luning PA, Lakemond CM, van Boekel MA, Gort G, Boesveldt S. Food Preference and Appetite after Switching between Sweet and Savoury Odours in Women. PloS One [Internet]. 2016 [cité 5 févr 2016];11(1). Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4709072/

119. Stevenson RJ, Mahmut MK. Detecting olfactory rivalry. Conscious Cogn. juin 2013;22(2):504-16.

120. Arshamian A, Larsson M. Same same but different: the case of olfactory imagery. Front Psychol. 2014;5:34.

121. Stevenson RJ. Phenomenal and access consciousness in olfaction. Conscious Cogn. déc 2009;18(4):1004-17.

122. Bensafi M, Porter J, Pouliot S, Mainland J, Johnson B, Zelano C, et al. Olfactomotor activity during imagery mimics that during perception. Nat Neurosci. nov 2003;6(11):1142-4.

123. Bensafi M, Pierson A, Rouby C, Farget V, Bertrand B, Vigouroux M, et al. Modulation of visual event-related potentials by emotional olfactory stimuli. Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol. déc 2002;32(6):335-42.

124. Merrick C, Godwin CA, Geisler MW, Morsella E. The olfactory system as the gateway to the neural correlates of consciousness. Front Psychol. 10 janv 2014;4:1011.

125. Rolls ET, Grabenhorst F, Margot C, da Silva MA, Velazco MI. Selective attention to affective value alters how the brain processes olfactory stimuli. J Cogn Neurosci. 2008;20(10):1815–1826.

126. Buck LB, Bargmann C. Smell and taste: The chemical senses. Princ Neural Sci. 2000;4:625–647.

127. Li W, Lopez L, Osher J, Howard JD, Parrish TB, Gottfried JA. Right orbitofrontal cortex mediates conscious olfactory perception. Psychol Sci. oct 2010;21(10):1454-63.

128. Shepherd GM. Perspectives on olfactory processing, conscious perception, and orbitofrontal cortex. Ann N Y Acad Sci. déc 2007;1121:87-101.

129. Ferdon S, Murphy C. The cerebellum and olfaction in the aging brain: a functional magnetic resonance imaging study. NeuroImage. 1 sept 2003;20(1):12-21.

130. Zobel S, Hummel T, Ilgner J, Finkelmeyer A, Habel U, Timmann D, et al. Involvement of the human ventrolateral thalamus in olfaction. J Neurol. déc 2010;257(12):2037-43.

131. Walla P, Hufnagl B, Lehrner J, Mayer D, Lindinger G, Deecke L, et al. Evidence of conscious and subconscious olfactory information processing during word encoding: a magnetoencephalographic (MEG) study. Brain Res Cogn Brain Res. nov 2002;14(3):309-16.

132. Michon R, Chebat J-C. The interaction effect of background music and ambient scent on the perception of service quality. J Bus Res. 2004;34(3):191–196.

133. NessAiver M. All You Really Need to Know About MRI Physics. 1 edition. Baltimore, Maryland: Simply Physics; 1996.

134. Kastler B (1956-). Comprendre l'IRM : manuel d'auto-apprentissage. 2018.

135. Huettel SA, Song AW, McCarthy G. Functional Magnetic Resonance Imaging, Second Edition. 2nd edition. Sunderland, Mass: Sinauer Associates; 2008. 510 p.

136. Howarth C, Gleeson P, Attwell D. Updated energy budgets for neural computation in the neocortex and cerebellum. J Cereb Blood Flow Metab. juill 2012;32(7):1222-32.

137. Gore JC. Principles and practice of functional MRI of the human brain. J Clin Invest. 1 juill 2003;112(1):4-9.

138. Adam-Darque A, Grouiller F, Vasung L, Ha-Vinh Leuchter R, Pollien P, Lazeyras F, et al. fMRI-based Neuronal Response to New Odorants in the Newborn Brain. Cereb Cortex. 1 août 2018;28(8):2901-7.

139. de Prado Bert P, Mercader EMH, Pujol J, Sunyer J, Mortamais M. The Effects of Air Pollution on the Brain: a Review of Studies Interfacing Environmental Epidemiology and Neuroimaging. Curr Environ Health Rep. 2018;5(3):351-64.

140. Horton MK, Margolis AE, Tang C, Wright R. Neuroimaging is a novel tool to understand the impact of environmental chemicals on neurodevelopment. Curr Opin Pediatr. avr 2014;26(2):230-6.

141. Pujol J, Fenoll R, Macià D, Martínez-Vilavella G, Alvarez-Pedrerol M, Rivas I, et al. Airborne copper exposure in school environments associated with poorer motor performance and altered basal ganglia. Brain Behav. 2016;6(6):e00467.

142. Growdon ME, Schultz AP, Dagley AS, Amariglio RE, Hedden T, Rentz DM, et al. Odor identification and Alzheimer disease biomarkers in clinically normal elderly. Neurology. 26 mai 2015;84(21):2153-60.

143. Wang J, Eslinger PJ, Doty RL, Zimmerman EK, Grunfeld R, Sun X, et al. Olfactory Deficit Detected by fMRI in Early Alzheimer's Disease. Brain Res. 21 oct 2010;1357:184-94.

144. Poellinger A, Thomas R, Lio P, Lee A, Makris N, Rosen BR, et al. Activation and Habituation in Olfaction—An fMRI Study. NeuroImage. avr 2001;13(4):547-60.

145. Sinding C, Valadier F, Al-Hassani V, Feron G, Tromelin A, Kontaris I, et al. New determinants of olfactory habituation. Sci Rep. 25 janv 2017;7:41047.

146. Stöcker T, Kellermann T, Schneider F, Habel U, Amunts K, Pieperhoff P, et al. Dependence of amygdala activation on echo time: Results from olfactory fMRI experiments. NeuroImage. 1 mars 2006;30(1):151-9.

147. Guerdoux E, Trouillet R, Brouillet D. Olfactory-visual congruence effects stable across ages: yellow is warmer when it is pleasantly lemony. Atten Percept Psychophys. juill 2014;76(5):1280-6.

148. Walla P. Olfaction and its dynamic influence on word and face processing: cross-modal integration. Prog Neurobiol. févr 2008;84(2):192-209.

149. Walla P, Deecke L. Odours influence visually induced emotion: behavior and neuroimaging. Sensors. 2010;10(9):8185-97.

150. Morrot G, Bonny J-M, Lehallier B, Zanca M. fMRI of human olfaction at the individual level: Interindividual variability. J Magn Reson Imaging. janv 2013;37(1):92-100.

151. Christoff K, Gordon AM, Smallwood J, Smith R, Schooler JW. Experience sampling during fMRI reveals default network and executive system contributions to mind wandering. Proc Natl Acad Sci U S A. 26 mai 2009;106(21):8719-24.

152. Zhou Y, Friston KJ, Zeidman P, Chen J, Li S, Razi A. The Hierarchical Organization of the Default, Dorsal Attention and Salience Networks in Adolescents and Young Adults. Cereb Cortex. 1 févr 2018;28(2):726-37.

153. Sourty M. Analyse de la dynamique temporelle et spatiale des réseaux cérébraux spontanés obtenus en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle [Internet]. Strasbourg; 2016 [cité 26 mars 2019]. Disponible sur: http://www.theses.fr/197036988

154. Calhoun VD, Liu J, Adalı T. A review of group ICA for fMRI data and ICA for joint inference of imaging, genetic, and ERP data. NeuroImage. mars 2009;45(1 Suppl):S163-72.

155. Karunanayaka P, Eslinger PJ, Wang J-L, Weitekamp CW, Molitoris S, Gates KM, et al. Networks involved in olfaction and their dynamics using independent component analysis and unified structural equation modeling. Hum Brain Mapp. mai 2014;35(5):2055-72.

156. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. Proc Natl Acad Sci U S A. 7 janv 2003;100(1):253-8.

157. Vossel S, Geng JJ, Fink GR. Dorsal and Ventral Attention Systems. The Neuroscientist. avr 2014;20(2):150-9.

158. Lundstrom BN, Ingvar M, Petersson KM. The role of precuneus and left inferior frontal cortex during source memory episodic retrieval. NeuroImage. 1 oct 2005;27(4):824-34.

159. Haviland-Jones J, Hudson JA, Wilson P, Freyberg R, McGuire TR. The emotional air in your space: Scrubbed, wild or cultivated? Emot Space Soc. févr 2013;6:91-9.

160. Pellegrino R, Drechsler E, Hummel C, Warr J, Hummel T. Bimodal odor processing with a trigeminal component at sub- and suprathreshold levels. Neuroscience [Internet]. 21 juill 2017 [cité 17 août 2017]; Disponible sur: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452217305006

161. Dehaene S, Changeux J-P, Naccache L, Sackur J, Sergent C. Conscious, preconscious, and subliminal processing: a testable taxonomy. Trends Cogn Sci. mai 2006;10(5):204-11.

162. Stuss DT, Knight RT. Principles of Frontal Lobe Function. OUP USA; 2013. 799 p.

163. Bargh JA. Awareness of the prime versus awareness of its influence: Implications for the real-world scope of unconscious higher mental processes. Curr Opin Psychol

[Internet]. mai 2016 [cité 27 mai 2016]; Disponible sur: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352250X16300525

164. Psychology Software Tools, Inc. [Internet]. [cité 26 avr 2019]. Disponible sur: http://www.pstnet.com/

165. Optseq Home Page [Internet]. [cité 26 avr 2019]. Disponible sur: https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/optseq/

166. Stunkard AJ, Messick S. The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger. J Psychosom Res. 1985;29(1):71-83.

167. Rouby C, Thomas-Danguin T, Vigouroux M, Ciuperca G, Jiang T, Alexanian J, et al. The Lyon Clinical Olfactory Test: Validation and Measurement of Hyposmia and Anosmia in Healthy and Diseased Populations. Int J Otolaryngol [Internet]. 2011 [cité 12 févr 2019];2011. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3199207/

168. SPM - Statistical Parametric Mapping [Internet]. [cité 30 avr 2019]. Disponible sur: https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/

169. GIFT Software [Internet]. [cité 26 avr 2019]. Disponible sur: http://mialab.mrn.org/software/gift/

170. Roquet DR, Pham B-T, Foucher JR. Manual selection of spontaneous activity maps derived from independent component analysis: Criteria and inter-rater reliability study. J Neurosci Methods. 15 févr 2014;223(Supplement C):30-4.

171. La C, Young BM, Garcia-Ramos C, Nair VA, Prabhakaran V. Chapter Twenty - Characterizing Recovery of the Human Brain following Stroke: Evidence from fMRI Studies. In: Seeman P, Madras B, éditeurs. Imaging of the Human Brain in Health and Disease [Internet]. Boston: Academic Press; 2014 [cité 3 avr 2019]. p. 485-506. Disponible sur: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124186774000208

172. Hummel T, Damm M, Vent J, Schmidt M, Theissen P, Larsson M, et al. Depth of olfactory sulcus and olfactory function. Brain Res. 13 juin 2003;975(1-2):85-9.

173. Fan J, McCandliss BD, Fossella J, Flombaum JI, Posner MI. The activation of attentional networks. NeuroImage. juin 2005;26(2):471-9.

174. Plailly J, Radnovich AJ, Sabri M, Royet J-P, Kareken DA. Involvement of the left anterior insula and frontopolar gyrus in odor discrimination. Hum Brain Mapp. 2007;28(5):363-72.

175. Chang C, Leopold DA, Schölvinck ML, Mandelkow H, Picchioni D, Liu X, et al. Tracking brain arousal fluctuations with fMRI. Proc Natl Acad Sci U S A. 19 avr 2016;113(16):4518-23.

176. Forster S, Spence C. « What Smell? » Temporarily Loading Visual Attention Induces a Prolonged Loss of Olfactory Awareness. Psychol Sci. oct 2018;29(10):1642-52.

177. Karunanayaka PR, Wilson DA, Tobia MJ, Martinez BE, Meadowcroft MD, Eslinger PJ, et al. Default mode network deactivation during odor-visual association. Hum Brain Mapp. mars 2017;38(3):1125-39.

178. Boubela RN, Kalcher K, Nasel C, Moser E. Scanning fast and slow: current limitations of 3 Tesla functional MRI and future potential. Front Phys [Internet]. 2014 [cité 11 mars 2019];2. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphy.2014.00001/full

179. Georgiopoulos C, Witt ST, Haller S, Dizdar N, Zachrisson H, Engström M, et al. Olfactory fMRI: Implications of Stimulation Length and Repetition Time. Chem Senses. 5 juill 2018;43(6):389-98.

180. Moeller F, LeVan P, Gotman J. Independent Component Analysis (ICA) of Generalized Spike Wave Discharges in fMRI: Comparison with General Linear Model-Based EEG-fMRI. Hum Brain Mapp. févr 2011;32(2):209-17.

181. Kouider S, Dehaene S. Levels of processing during non-conscious perception: a critical review of visual masking. Philos Trans R Soc B Biol Sci. 29 mai 2007;362(1481):857-75.

182. Josipovic Z. Chapter 12 - Nondual awareness: Consciousness-as-such as non-representational reflexivity. In: Srinivasan N, éditeur. Progress in Brain Research [Internet]. Elsevier; 2019 [cité 13 sept 2019]. p. 273-98. (Meditation; vol. 244). Disponible sur: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079612318301602

183. Caspers S, Amunts K, Zilles K. Chapter 28 - Posterior Parietal Cortex: Multimodal Association Cortex. In: Mai JK, Paxinos G, éditeurs. The Human Nervous System (Third Edition) [Internet]. San Diego: Academic Press; 2012 [cité 13 sept 2019]. p. 1036-55. Disponible sur: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123742360100288

184. Garcin B. Etude des bases neurales de la catégorisation chez les sujets sains et les patients cérébro-lésés. 7 juill 2017 [cité 13 sept 2019]; Disponible sur: https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01743803

185. Grahn JA, Parkinson JA, Owen AM. The cognitive functions of the caudate nucleus. Prog Neurobiol. nov 2008;86(3):141-55.

186. Japee S, Holiday K, Satyshur MD, Mukai I, Ungerleider LG. A role of right middle frontal gyrus in reorienting of attention: a case study. Front Syst Neurosci [Internet]. 2015 [cité 14 sept 2019];9. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnsys.2015.00023/full

187. Friederici AD. Chapter 10 - White-matter pathways for speech and language processing. In: Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF, éditeurs. Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2015 [cité 14 sept 2019]. p. 177-86. (The Human Auditory System; vol. 129). Disponible sur: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978044462630100010X

188. Castle PC, Van Toller S, Milligan GJ. The effect of odour priming on cortical EEG and visual ERP responses. Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol. mai 2000;36(2):123-31.

189. Gottfried JA, Dolan RJ. The nose smells what the eye sees: crossmodal visual facilitation of human olfactory perception. Neuron. 17 juill 2003;39(2):375-86.

190. Leleu A, Godard O, Dollion N, Durand K, Schaal B, Baudouin J-Y. Contextual odors modulate the visual processing of emotional facial expressions: An ERP study. Neuropsychologia. oct 2015;77:366-79.

191. Sakai N, Imada S, Saito S, Kobayakawa T, Deguchi Y. The Effect of Visual Images on Perception of Odors. Chem Senses. 1 janv 2005;30(suppl_1):i244-5.

192. Mitchell DJ, Kahn BE, Knasko SC. There's Something in the Air: Effects of Congruent or Incongruent Ambient Odor on Consumer Decision Making. J Consum Res. 1995;22(2):229-38.

193. Mignot C, Gounot D, Gaeta G, Kontaris I, Chambaron S, Marlier L. Brain Processing of Subliminal Odours: An fMRI Study. submitted;

194. Auvray M, Spence C. The multisensory perception of flavor. Conscious Cogn. sept 2008;17(3):1016-31.

195. Spence C. Eating with our ears: Assessing the importance of the sounds of consumption to our perception and enjoyment of multisensory flavour experiences. Flavour. 2015;4(1):3.

196. Rosenthal R. Experimenter effects in behavioral research. East Norwalk, CT, US: Appleton-Century-Crofts; 1966. xiii, 464. (Experimenter effects in behavioral research).

197. Stöcker T, Kellermann T, Schneider F, Habel U, Amunts K, Pieperhoff P, et al. Dependence of amygdala activation on echo time: results from olfactory fMRI experiments. NeuroImage. mars 2006;30(1):151-9.

198. Biswal BB, Kannurpatti SS, Rypma B. Hemodynamic Scaling of fMRI-BOLD signal: Validation of low frequency spectral amplitude as a Scalability Factor. Magn Reson Imaging. déc 2007;25(10):1358-69.

199. Feinberg DA, Setsompop K. Ultra-fast MRI of the human brain with simultaneous multi-slice imaging. J Magn Reson San Diego Calif 1997. avr 2013;229:90-100.

200. Preibisch C, Castrillón G. JG, Bührer M, Riedl V. Evaluation of Multiband EPI Acquisitions for Resting State fMRI. PLoS ONE [Internet]. 16 sept 2015 [cité 11 mars 2019];10(9). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4574400/

201. Marlier L. Émergence et développement précoce des préférences olfactives et alimentaires. Arch Pédiatrie. 1 juin 2009;16(6):532-4.

202. Schaal B. L'enfant face aux aliments : d'avant-goûts en préférences en programmations. Arch Pédiatrie. 1 juin 2009;16(6):535-6.

203. Delaunay-El Allam M, Soussignan R, Patris B, Marlier L, Schaal B. Long-lasting memory for an odor acquired at the mother's breast. Dev Sci. nov 2010;13(6):849-63.

204. Ventura AK, Worobey J. Early Influences on the Development of Food Preferences. Curr Biol. 6 mai 2013;23(9):R401-8.

205. Wagner S, Issanchou S, Chabanet C, Lange C, Schaal B, Monnery-Patris S. Weanling Infants Prefer the Odors of Green Vegetables, Cheese, and Fish When Their Mothers Consumed These Foods During Pregnancy and/or Lactation. Chem Senses. 19 févr 2019;

206. Gallen C. Le role des representations mentales dans le processus de choix, une approche pluridisciplinaire appliquee au cas des produits alimentaires. Rech Appl En Mark. 1 sept 2005;20:59-76.

207. Smith ER, Queller S. Mental Representations. In: Blackwell Handbook of Social Psychology: Intraindividual Processes [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2007 [cité 24 mars 2019]. p. 111-33. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780470998519.ch6

208. Higgs S. Cognitive processing of food rewards. Appetite. sept 2016;104:10-7.

209. Piqueras-Fiszman B, Jaeger SR. The Incidental Influence of Memories of Past Eating Occasions on Consumers' Emotional Responses to Food and Food-Related Behaviors. Front Psychol [Internet]. 21 juin 2016 [cité 15 janv 2019];7. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4914557/

210. Leigh Gibson E. Emotional influences on food choice: Sensory, physiological and psychological pathways. Physiol Behav. 30 août 2006;89(1):53-61.

211. Fenko A, Schifferstein HNJ, Huang T-C, Hekkert P. What makes products fresh: The smell or the colour? Food Qual Prefer. juill 2009;20(5):372-9.

212. Mattes RD. Physiologic responses to sensory stimulation by food: nutritional implications. J Am Diet Assoc. avr 1997;97(4):406-13.

213. Yeomans MR. Olfactory influences on appetite and satiety in humans. Physiol Behav. 30 août 2006;89(1):10-4.

214. Rolls ET, Rolls JH. Olfactory sensory-specific satiety in humans. Physiol Behav. mars 1997;61(3):461-73.

215. Baly C, Aioun J, Badonnel K, Lacroix M-C, Durieux D, Schlegel C, et al. Leptin and its receptors are present in the rat olfactory mucosa and modulated by the nutritional status. Brain Res. 19 janv 2007;1129(1):130-41.

216. Badonnel K, Durieux D, Monnerie R, Grébert D, Salesse R, Caillol M, et al. Leptin-sensitive OBP-expressing mucous cells in rat olfactory epithelium: a novel target for olfaction-nutrition crosstalk? Cell Tissue Res. oct 2009;338(1):53-66.

217. Palouzier-Paulignan B, Lacroix M-C, Aimé P, Baly C, Caillol M, Congar P, et al. Olfaction Under Metabolic Influences. Chem Senses. nov 2012;37(9):769-97.

218. Soria-Gomez E, Bellocchio L, Marsicano G. New insights on food intake control by olfactory processes: the emerging role of the endocannabinoid system. Mol Cell Endocrinol. nov 2014;397(1-2):59-66.

219. Trellakis S, Tagay S, Fischer C, Rydleuskaya A, Scherag A, Bruderek K, et al. Ghrelin, leptin and adiponectin as possible predictors of the hedonic value of odors. Regul Pept. 25 févr 2011;167(1):112-7.

220. Julliard AK, Chaput MA, Apelbaum A, Aimé P, Mahfouz M, Duchamp-Viret P. Changes in rat olfactory detection performance induced by orexin and leptin mimicking fasting and satiation. Behav Brain Res. 2 nov 2007;183(2):123-9.

221. Prud'homme MJ, Lacroix MC, Badonnel K, Gougis S, Baly C, Salesse R, et al. Nutritional status modulates behavioural and olfactory bulb Fos responses to isoamyl acetate or food odour in rats: roles of orexins and leptin. Neuroscience. 15 sept 2009;162(4):1287-98.

222. Savigner A, Duchamp-Viret P, Grosmaitre X, Chaput M, Garcia S, Ma M, et al. Modulation of spontaneous and odorant-evoked activity of rat olfactory sensory neurons by two anorectic peptides, insulin and leptin. J Neurophysiol. juin 2009;101(6):2898-906.

223. Boesveldt S, de Graaf K. The Differential Role of Smell and Taste For Eating Behavior. Perception. 6 janv 2017;0301006616685576.

224. J. Fitzsimons G, Hutchinson J, Williams P, W. Alba J, L. Chartrand T, Huber J, et al. Non-Conscious Influences on Consumer Choice. Mark Lett. 8 janv 2002;13:269-79.

225. Jacquier C, Bonthoux F, Baciu M, Ruffieux B. Improving the effectiveness of nutritional information policies: assessment of unconscious pleasure mechanisms involved in food-choice decisions. Nutr Rev. févr 2012;70(2):118-31.

226. Köster EP. Diversity in the determinants of food choice: A psychological perspective. Food Qual Prefer. mars 2009;20(2):70-82.

227. Bargh JA. What have we been priming all these years? On the development, mechanisms, and ecology of nonconscious social behavior. Eur J Soc Psychol. 2006;36(2):147-68.

228. Tulving E, Schacter DL. Priming and human memory systems. Science. 19 janv 1990;247(4940):301-6.

229. Lindvall Dahlgren C, Wisting L, Rø Ø. Feeding and eating disorders in the DSM-5 era: a systematic review of prevalence rates in non-clinical male and female samples. J Eat Disord [Internet]. 28 déc 2017 [cité 15 janv 2019];5. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5745658/

230. Classifying eating disorders - DSM-5 [Internet]. Eating disorders victoria. 2016 [cité 15 janv 2019]. Disponible sur: https://www.eatingdisorders.org.au/eating-disorders/what-is-an-eating-disorder/classifying-eating-disorders/dsm-5

231. PNNS | Manger Bouger [Internet]. [cité 17 avr 2019]. Disponible sur: http://www.mangerbouger.fr/PNNS

232. Change4Life - Change4Life [Internet]. [cité 17 avr 2019]. Disponible sur: https://www.nhs.uk/change4life/

233. Obesity and overweight [Internet]. World Health Organization. 2018 [cité 19 déc 2018]. Disponible sur: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

234. Verdot C, Torres M, Salanave B, Deschamps V. CORPULENCE DES ENFANTS ET DES ADULTES EN FRANCE MÉTROPOLITAINE EN 2015. RÉSULTATS DE L'ÉTUDE ESTEBAN ET ÉVOLUTION DEPUIS 2006 / CHILDREN AND ADULTS BODY MASS INDEX IN FRANCE IN 2015. RESULTS OF THE ESTEBAN STUDY AND TRENDS. 2017;8.

235. HCSP. Pour une Politique nutritionnelle de santé publique en France. PNNS 2017-2021 [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2017 sept [cité 29 avr 2019]. Disponible sur: https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=632

236. Mai R, Hoffmann S, Helmert JR, Velichkovsky BM, Zahn S, Jaros D, et al. Implicit food associations as obstacles to healthy nutrition: the need for further research. Br J Diabetes Vasc Dis. juill 2011;11(4):182-6.

237. Frasnelli J, Hummel C, Bojanowski V, Warr J, Gerber J, Hummel T. Food-Related Odors and the Reward Circuit: Functional MRI. Chemosens Percept. déc 2015;8(4):192-200.

238. Charbonnier L, van der Laan LN, Viergever MA, Smeets PAM. Functional MRI of Challenging Food Choices: Forced Choice between Equally Liked High- and Low-Calorie Foods in the Absence of Hunger. PloS One. 2015;10(7):e0131727.

239. Mengotti P, Foroni F, Rumiati RI. Neural correlates of the energetic value of food during visual processing and response inhibition. NeuroImage. 01 2019;184:130-9.

240. Blechert J, Klackl J, Miedl SF, Wilhelm FH. To eat or not to eat: Effects of food availability on reward system activity during food picture viewing. Appetite. 1 avr 2016;99:254-61.

241. Nakamura Y, Imafuku M, Nakatani H, Nishida A, Koike S. Difference in neural reactivity to taste stimuli and visual food stimuli in neural circuits of ingestive behavior. Brain Imaging Behav. 8 févr 2019;

242. Spence C. Leading the consumer by the nose: on the commercialization of olfactory design for the food and beverage sector. Flavour [Internet]. déc 2015 [cité 5 févr 2016];4(1). Disponible sur: http://www.flavourjournal.com/content/4/1/31

243. Neveu R, Neveu D, Carrier E, Gay A, Nicolas A, Coricelli G. Goal Directed and Self-Control Systems in Bulimia Nervosa: An fMRI Study. EBioMedicine. août 2018;34:214-22.

244. van Meer F, van der Laan LN, Viergever MA, Adan RAH, Smeets PAM, I.Family Consortium. Considering healthiness promotes healthier choices but modulates medial prefrontal cortex differently in children compared with adults. NeuroImage. 01 2017;159:325-33.

245. Moreno-Padilla M, Verdejo-Román J, Fernández-Serrano MJ, Reyes Del Paso GA, Verdejo-García A. Increased food choice-evoked brain activation in adolescents with excess weight: Relationship with subjective craving and behavior. Appetite. 1 déc 2018;131:7-13.

246. Bragulat V, Dzemidzic M, Bruno C, Cox CA, Talavage T, Considine RV, et al. Food-Related Odor Probes of Brain Reward Circuits During Hunger: A Pilot fMRI Study. Obesity. août 2010;18(8):1566-71.

247. Janssen LK, Duif I, van Loon I, Wegman J, de Vries JHM, Cools R, et al. Loss of lateral prefrontal cortex control in food-directed attention and goal-directed food choice in obesity. NeuroImage. 01 2017;146:148-56.

248. Spetter MS, Malekshahi R, Birbaumer N, Lührs M, van der Veer AH, Scheffler K, et al. Volitional regulation of brain responses to food stimuli in overweight and obese subjects: A real-time fMRI feedback study. Appetite. 01 2017;112:188-95.

249. Chen F, He Q, Han Y, Zhang Y, Gao X. Increased BOLD Signals in dlPFC Is Associated With Stronger Self-Control in Food-Related Decision-Making. Front Psychiatry. 2018;9:689.

250. Kohl SH, Veit R, Spetter MS, Günther A, Rina A, Lührs M, et al. Real-time fMRI neurofeedback training to improve eating behavior by self-regulation of the dorsolateral prefrontal cortex: A randomized controlled trial in overweight and obese subjects. NeuroImage. 1 mai 2019;191:596-609.

251. Fagundo AB, Jiménez-Murcia S, Giner-Bartolomé C, Islam MA, Torre R de la, Pastor A, et al. Modulation of Higher-Order Olfaction Components on Executive Functions in Humans. PLOS ONE. 17 juin 2015;10(6):e0130319.

252. Novak LR, Gitelman DR, Schulyer B, Li W. Olfactory-visual integration facilitates perception of subthreshold negative emotion. Neuropsychologia. oct 2015;77:288-97.

253. Bruce AS, Holsen LM, Chambers RJ, Martin LE, Brooks WM, Zarcone JR, et al. Obese children show hyperactivation to food pictures in brain networks linked to motivation, reward and cognitive control. Int J Obes. oct 2010;34(10):1494-500.

254. Sun X, Veldhuizen MG, Babbs AE, Sinha R, Small DM. Perceptual and Brain Response to Odors Is Associated with Body Mass Index and Postprandial Total Ghrelin Reactivity to a Meal. Chem Senses. mars 2016;41(3):233-48.

255. Zoon HFA, He W, de Wijk RA, de Graaf C, Boesveldt S. Food preference and intake in response to ambient odours in overweight and normal-weight females. Physiol Behav. 22 juin 2014;133:190-6.

256. Wang Y, Dong D, Todd J, Du J, Yang Z, Lu H, et al. Neural correlates of restrained eaters' high susceptibility to food cues: An fMRI study. Neurosci Lett. 19 sept 2016;631:56-62.

257. Greenwald AG, McGhee DE, Schwartz JL. Measuring individual differences in implicit cognition: the implicit association test. J Pers Soc Psychol. juin 1998;74(6):1464-80.

258. Roediger HL, Weldon MS, Stadler ML, Riegler GL. Direct comparison of two implicit memory tests: Word fragment and word stem completion. J Exp Psychol Learn Mem Cogn. 1992;18(6):1251-69.

259. Tulving E, Schacter DL, Stark HA. Priming effects in word-fragment completion are independent of recognition memory. J Exp Psychol Learn Mem Cogn. 1982;8(4):336-42.

260. Meyer DE, Schvaneveldt RW. Facilitation in recognizing pairs of words: evidence of a dependence between retrieval operations. J Exp Psychol. 1971;90(2):227.

261. Henson RNA. Neuroimaging studies of priming. Prog Neurobiol. mai 2003;70(1):53-81.

262. Stöckli S, Stämpfli AE, Messner C, Brunner TA. An (un)healthy poster: When environmental cues affect consumers' food choices at vending machines. Appetite. janv 2016;96:368-74.

263. de Araujo IE, Rolls ET, Velazco MI, Margot C, Cayeux I. Cognitive modulation of olfactory processing. Neuron. 19 mai 2005;46(4):671-9.

264. Lorig TS. Beyond Self-report: Brain Imaging at the Threshold of Odor Perception. Chemosens Percept. mars 2012;5(1):46-54.

265. Birnbach DJ, King D, Vlaev I, Rosen LF, Harvey PD. Impact of environmental olfactory cues on hand hygiene behaviour in a simulated hospital environment: a randomized study. J Hosp Infect. sept 2013;85(1):79-81.

266. Hermans D, Baeyens F, Lamote S, Spruyt A, Eelen P. Affective priming as an indirect measure of food preferences acquired through odor conditioning. Exp Psychol. 2005;52(3):180-6.

267. Olsson MJ. Implicit testing of odor memory: instances of positive and negative repetition priming. Chem Senses. juin 1999;24(3):347-50.

268. Papies EK, Hamstra P. Goal priming and eating behavior: Enhancing self-regulation by environmental cues. Health Psychol. 2010;29(4):384-8.

269. Seo H-S, Iannilli E, Hummel C, Okazaki Y, Buschhüter D, Gerber J, et al. A salty-congruent odor enhances saltiness: Functional magnetic resonance imaging study. Hum Brain Mapp. janv 2013;34(1):62-76.

270. Seubert J, Kellermann T, Loughead J, Boers F, Brensinger C, Schneider F, et al. Processing of disgusted faces is facilitated by odor primes: a functional MRI study. NeuroImage. 1 nov 2010;53(2):746-56.

271. Marty L, Bentivegna H, Nicklaus S, Monnery-Patris S, Chambaron S. Non-Conscious Effect of Food Odors on Children's Food Choices Varies by Weight Status. Front Nutr. 2017;4:16.

272. Soudry Y, Lemogne C, Malinvaud D, Consoli S-M, Bonfils P. Olfactory system and emotion: Common substrates. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 1 janv 2011;128(1):18-23.

273. Heining M, Young AW, Ioannou G, Andrew CM, Brammer MJ, Gray JA, et al. Disgusting smells activate human anterior insula and ventral striatum. Ann N Y Acad Sci. déc 2003;1000:380-4.

274. Tham WWP, Stevenson RJ, Miller LA. The functional role of the medio dorsal thalamic nucleus in olfaction. Brain Res Rev. 11 déc 2009;62(1):109-26.

275. Chrea C, Valentin D, Sulmont-Rossé C, Hoang Nguyen D, Abdi H. Semantic, Typicality and Odor Representation: A Cross-cultural Study. Chem Senses. 2005;30:37-49.

276. Jacquot L, Monnin J, Brand G. Unconscious odor detection could not be due to odor itself. Brain Res. 26 mars 2004;1002(1-2):51-4.

277. Hackländer RPM, Bermeitinger C. Olfactory Context-Dependent Memory and the Effects of Affective Congruency. Chem Senses. 31 oct 2017;42(9):777-88.

278. Kline JP, Schwartz GE, Dikman ZV, Bell IR. Electroencephalographic registration of low concentrations of isoamyl acetate. Conscious Cogn. mars 2000;9(1):50-65.

279. Fedoroff IC, Polivy J, Herman CP. The effect of pre-exposure to food cues on the eating behavior of restrained and unrestrained eaters. Appetite. févr 1997;28(1):33-47.

280. Wansink B, Sobal J. Mindless Eating: The 200 Daily Food Decisions We Overlook. Environ Behav. 1 janv 2007;39(1):106-23.

281. Sulmont-Rossé C, Gaillet M, Raclot C, Duclos M, Servelle M, Chambaron S. Impact of olfactory priming on food intake in an Alzheimer Unit. Journal of Alzheimer's disease: JAD. in press.;

282. Sobell LC, Schaefer HH, Sobell MB, Kremer ME. Food priming: a therapeutic tool to increase the percentage of meals bought by chronic mental patients. Behav Res Ther. nov 1970;8(4):339-45.

283. Legiša J, Messinger DS, Kermol E, Marlier L. Emotional Responses to Odors in Children with High-Functioning Autism: Autonomic Arousal, Facial Behavior and Self-Report. J Autism Dev Disord. avr 2013;43(4):869-79.

Coralie MIGNOT

Modulation des activations cérébrales par des odeurs subliminales : une étude en IRM fonctionnelle

Résumé

Certaines études ont montré que des odeurs subliminales – odeurs d'intensité très faible activant le système olfactif mais non perçues consciemment – peuvent impacter le comportement alimentaire. Cependant, les mécanismes sensoriels et cognitifs impliqués dans le traitement des odeurs subliminales demeurent mal connus. Ce travail de thèse avait pour but d'explorer les activations cérébrales induites par des odeurs subliminales au moyen de l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle. Durant les acquisitions IRM, les participants sont exposés à leur insu à deux odeurs présentées à intensité subliminale puis supraliminale. Quatre réseaux cérébraux mis en évidence par Analyse en Composantes Indépendantes s'avèrent spécifiques de la condition subliminale. Ces réseaux ne sont pas propre au traitement des odeurs et semblent liés à des processus attentionnels et de contrôle exécutif. La modulation de leur activité par des odeurs subliminales apporte des éléments nouveaux pour comprendre l'impact de ces odeurs sur le comportement, et suggère des applications possibles d'utilisation de ces odeurs pour réguler le comportement alimentaire.

Mots-clés : olfaction, odeurs subliminales, IRMf, ACI, réseaux cérébraux, connectivité fonctionnelle, attention, comportement alimentaire.

Abstract

Some studies showed that subliminal odours – odours of very low intensity which activate the olfactory system but are not consciously perceived – can impact food behaviours. However, the sensory and cognitive mechanisms involved in subliminal odours processing remain poorly known. This work aims exploring cerebral activity induced by subliminal odours by the means of functional Magnetic Resonance Imaging. During MRI acquisitions, participants were unknowingly exposed to two odours presented at subliminal intensity and then at supraliminal intensity. Four cerebral networks highlighted by Independent Component Analysis (ICA) prove to be specific to the subliminal condition. These networks are not particular to olfactory processing and seem to be linked to attentional and executive control processes. The modulation of their activity by subliminal odours brings new elements to understand the impact of these odours on behaviour, and suggests possible applications for using these odours to regulate food behaviour.

Key words: olfaction, subliminal odours, fMRI, ICA, cerebral network, functional connectivity, attention, food behaviour.