UNIVERSITÉ DE TOURS

ÉCOLE DOCTORALE : SSBCV

UMR 1253 Imagerie et Cerveau – Psychiatrie Neurofonctionnelle

THÈSE présentée par :

Marion ROCHET

soutenue le : **20 avril 2020**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Tours**

Discipline/ Spécialité : Sciences de la vie et de la santé / Neurosciences

L'entrainement olfactif peut-il améliorer les performances olfactives et l'état émotionnel des sujets présentant des symptômes mineurs de dépression ?

Identification « active » et « passive » des odeurs dans la dépression et la maladie d'Alzheimer.

THÈSE dirigée par :

Mme ATANASOVA Boriana	Maître de conférences (HDR), université de Tours, Tours

RAPPORTEURS :

M. BENSAFI Moustafa	Directeur de recherche, CNRS, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Lyon
M. THOMAS-DANGUIN Thierry	Directeur de recherche, INRA, CSGA, Dijon

---

JURY :

Mme ATANASOVA Boriana	Maître de conférences (HDR), université de Tours, Tours
M. BENSAFI Moustafa	Directeur de recherche, CNRS, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Lyon
M. HAFFEN Emmanuel	Professeur des université-Praticien hospitalier, université de Franche-Comté, Besançon
Mme TACONNAT Laurence	Professeur des université, université de Tours, Tours
M. THOMAS-DANGUIN Thierry	Directeur de recherche, INRA, CSGA, Dijon

Remerciements

En premier lieu, je remercie Madame le Dr. Boriana Atanasova. Merci de m'avoir fait confiance depuis le début et pendant les années de thèse. Merci d'avoir répondu à mes questions. Merci de m'avoir permis de vivre cette expérience riche sur le plan professionnel et personnel.

Je remercie également Monsieur le Pr. Wissam El-Hage et Madame le Pr. Catherine Belzung de m'avoir accueillie au sein de l'équipe Psychiatrie Neurofonctionnelle de l'UMR 1253 de Tours.

Je remercie les membres du jury, Madame le Pr. Laurence Taconnat, Monsieur le Pr. Emmanuel Haffen, Monsieur le Dr. Moustafa Bensafi et Monsieur le Dr. Thierry Thomas-Danguin d'avoir accepté d'évaluer ce travail.

Un grand merci à Barbara, Romain, Bruno et tous les membres de l'équipe pour ce bout de chemin passé ensemble et tous ces bons moments ! Merci également à Eulalie pour ton aide dans le recrutement des participants mais aussi à Madeleine, Amandine, Anaïs, Leslie et Hayat qui m'ont aidé au cours de leurs stages.

Je remercie les résidences sénioriale Pasteur et Edenéa de Tours, la résidence sénioriale de Chartre, la Clinique Vontes et Champgaults pour nous avoir facilité l'accès et le recrutement de patients et de participants. Je tiens à remercier toutes les personnes, patients ou participants, qui ont donnés de leurs temps pour participer à nos protocoles de recherche.

A titre plus personnel, je remercie ma famille pour leur présence, leur soutien pour ces années de thèse mais aussi pour les choix professionnels que je fais.

Je garde le mot de la fin pour Loïc et pour Nathan. Loïc, merci pour ton amour, ta bienveillance, merci pour ta patience que je mets parfois à rude épreuve, tu es mon pilier. Nathan, mon fils, tu nous apportes tellement de joie et de bonheur depuis ces quelques mois, tu m'as fait grandir et mon amour pour toi est bien plus grand que tout ce que j'aurai pu imaginer.

Merci.

Résumé

La dépression est la première cause d'invalidité dans le monde. Plusieurs études antérieures ont montré la présence de troubles olfactifs associés à cette pathologie, mais également à la présence de symptômes mineurs de dépression. Des troubles olfactifs ont été également mis en évidence dans la maladie d'Alzheimer. L'objectif de ce travail était d'étudier l'intérêt de l'olfaction comme un outil potentiel d'amélioration de l'état affectif et comme un outil permettant de différencier la dépression et la maladie d'Alzheimer débutante.

Le premier objectif de ce travail était d'étudier les effets d'un entraînement olfactif chez une population de sujet sains présentant des symptômes mineurs de dépression. Pour cela, une première étude s'est intéressée à l'utilisation d'une méthode de mesure des émotions : Sense'n Feel™ (étude 1) en réponse à la présentation de stimuli olfactifs et gustatif, chez des sujets sains, présentant des symptômes mineurs de dépression. Puis, une seconde étude a permis d'étudier les effets d'un entraînement sensoriel sur l'état affectif, la perception émotionnelle et la perception olfactive chez une population saine présentant des symptômes mineurs de dépression (étude 2). L'objectif de la dernière étude (étude 3) était de comparer deux tests différents d'identification des odeurs chez deux populations de patients : dépressifs et atteints de la maladie d'Alzheimer débutante. Dans ce cadre, des évaluations cliniques et des tests d'identification des odeurs « actif » et « passif » ont été proposé aux participants de cette dernière étude.

Les résultats de la première partie de ce travail ont montré des effets positifs de l'entraînement olfactif sur l'état affectif des individus présentant des symptômes mineurs de dépression et sur leur perception olfactive. Nos travaux ont permis de mettre en évidence des profils d'altérations différents entre les patients dépressifs et ceux atteints de la maladie d'Alzheimer concernant l'identification « active » des odeurs, ainsi qu'une altération uniquement observée chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer concernant l'identification « passive » des odeurs.

Nos travaux ont ainsi confirmé les aspects bénéfiques d'un entraînement olfactif chez des sujets sains présentant des symptômes mineurs de dépression. De plus, ils apportent des éléments nouveaux sur les altérations olfactives chez les patients dépressifs et ceux atteints de la maladie d'Alzheimer. Des travaux supplémentaires seront nécessaires pour comprendre les différents mécanismes impliqués dans l'amélioration de l'olfaction et du tableau clinique après un entraînement olfactif.

Mots-clés : dépression, olfaction, entraînement olfactif, symptômes mineurs de dépression, maladie d'Alzheimer

Abstract

Depression is the first cause of disability worldwide. Several previous studies have shown the presence of olfactory disorders associated with this pathology, but also the presence of minor symptoms of depression. Olfactory disorders have also been demonstrated in Alzheimer's disease. The objective of this work was to study the interest of olfaction as a potential tool for improving the emotional state and as a tool for differentiating depression and early Alzheimer's disease.

The first objective of this work was to study the effects of olfactory training in a population of healthy subjects with minor symptoms of depression. For this, a first study was interested in the use of a method of measuring emotions: Sense'n Feel ™ (study 1) in response to the presentation of olfactory and gustatory stimuli, in healthy subjects, presenting minor symptoms of depression. Then, a second study made it possible to study the effects of sensory training on the affective state, the emotional perception and the olfactory perception in a healthy population presenting minor symptoms of depression (study 2). The objective of the last study (Study 3) was to compare two different odor identification tests in two patient populations: depressed and with early-onset Alzheimer's disease. In this context, clinical evaluations and identification tests of "active" and "passive" odors were offered to the participants of this last study.

The results of the first part of this work showed positive effects of olfactory training on the emotional state of individuals with minor symptoms of depression and on their olfactory perception. Our work made it possible to highlight different patterns of alterations between depressed patients and those suffering from Alzheimer's disease concerning the “active” identification of odors, as well as an alteration only observed in patients with Alzheimer's disease concerning the “passive” identification of odors. Our work has thus confirmed the beneficial aspects of olfactory training in healthy subjects with minor symptoms of depression. In addition, they bring new elements to the olfactory alterations in depressed patients and those suffering from Alzheimer's disease. More work will be needed to understand the different mechanisms involved in improving olfaction and the clinical picture after olfactory training.

Key words: depression, olfaction, olfactory training, minor depressive symptoms, Alzheimer disease

Table des matières

Résumé 5
Abstract 7
Liste des tableaux 13
Liste des figures 14
Liste des Annexes 16
Abréviations 17
Glossaire 18
Valorisation du travail de thèse 20
Chapitre 1 - Introduction générale 22
1. Dépression 23
1.1. Définitions et épidémiologie 23
1.2. Origines 24
1.2.1. Biologique 24
1.2.2. Génétique : 27
1.2.3. Psychologique 28
1.3. Conclusion partielle 29
2. Olfaction 30
2.1. Système olfactif 30
2.2. Outils d'évaluations de la perception olfactive 33
2.3. Utilisations thérapeutiques des odeurs 37
2.3.1. Modèle animal et odeurs 37
2.3.2. Utilisation des odeurs chez l'homme 38
2.4. Conclusion partielle 40
3. Lien dépression et olfaction 41
3.1. Neuroanatomie 41
3.2. Troubles olfactifs : marqueurs de la dépression 46
3.3. Les émotions suscitées par les odeurs : des liens avec la dépression 57
1.1. Conclusion partielle 59
4. Émotions 60
4.1. Définitions 60
4.2. Méthodes d'évaluations subjectives des émotions 61
4.3. Une modification de la réactivité émotionnelle dans la dépression 63
4.4. Conclusion partielle 64
5. Vieillissement et olfaction : cas de la dépression et de la maladie d'Alzheimer 66
5.1. Liens dépression & maladie d'Alzheimer 66
5.2. Troubles olfactifs dans le vieillissement normal et pathologique 68

5.3. L'intégration des stimuli olfactifs et visuels : test passif d'identification des odeurs .. 70

5.4. Conclusion partielle ... 72

6. Objectifs / problématique ... 73

Chapitre 2 – Partie expérimentale ... 78

Étude 1. Influence de l'état affectif sur la perception sensorielle et émotionnelle : application de la méthode Sense'n Feel™ ... 79

1. Introduction ... 79

1. Matériel et Méthode ... 81

2. Principaux résultats ... 83

3. Conclusion ... 83

Étude 2. Étude des effets d'un entraînement olfactif quotidien sur l'état affectif et la perception sensorielle et émotionnelle du sujet ... 120

1. Introduction ... 120

2. Matériel et méthode ... 124

2.1. Participants ... 124
2.2. Procédure ... 125
2.3. Mesures de la perception émotionnelle ... 126
2.4. Mesure de la perception olfactive : Sniffin Stick Test (Burghart) ... 127
2.5. Échelles psychométriques ... 128
2.6. Entraînement sensoriel ... 130
2.7. Analyse statistique ... 131

3. Résultats ... 133

3.1. Échelles psychométriques ... 133
3.2. Sniffin Stick Test ... 142
3.3. Test paramètres olfactifs ... 147
3.4. Résultats de la méthode Sense'n Feel™ ... 154

4. Discussion ... 168

5. Conclusion ... 177

Étude 3. Étude de l'identification « active » et « passive » des odeurs dans la dépression et la maladie d'Alzheimer ... 178

1. Introduction ... 178

2. Matériel et Méthode ... 181

2.1. Participants ... 181
2.2. Stimuli et procédure expérimentale ... 182
2.3. Matériel ... 183
2.4. Analyse Statistiques ... 185

3. Résultats ... 186

3.1. Échelles MADRS et MMSE ... 186
3.2. Évaluation de l'aspect hédonique et de l'intensité des odeurs ... 186
3.3. Test d'identification « Active » des odeurs ... 190
3.4. Test d'identification « Passive » des odeurs ... 190
3.5. Corrélations ... 194

4. Discussion ... 195

5. Conclusion ... 199

Chapitre 3 – Discussion générale et conclusion ... 200

Discussion générale *201*
Conclusion générale *211*
BIBLIOGRAPHIE *212*
ANNEXES *233*

Liste des tableaux

Tableau 1 : Aires cérébrales impliquées dans les processus olfactifs et la dépression (adapté d'après Rochet et al., 2018). 43

Tableau 2 : Résumé des publications sur la fonction olfactive dans la dépression (adapté d'après Rochet et al., 2018). 49

Tableau 3 : Récapitulatif des données démographiques des participants à l'étude 2. 125

Tableau 4 : Ordre de réalisation des évaluations lors d'une séance 126

Tableau 5 : Résultats de l'ANOVA et du test de Tukey pour l'interaction groupe*émotion (pour chaque émotion, les moyennes avec la même lettre sont significativement non différentes). En gris : test de Tukey non appliqué, car l'effet observé est non significatif. ... 155

Tableau 6 : Résultats de l'ANOVA et du test de Tukey pour l'interaction temps*émotion (pour chaque émotion, les moyennes avec la même lettre sont significativement non différentes). En gris : test de Tukey non appliqué, car l'effet observé est non significatif. 159

Tableau 7 : Résultats de l'ANOVA et du test de Tukey pour l'interaction Groupe*Traits de personnalité (pour chaque émotion, les moyennes avec la même lettre sont significativement non différentes). En gris : test de Tukey non appliqué, car l'effet observé est non significatif. 161

Tableau 8 : Résultats de l'ANOVA et du test de Tukey pour l'interaction Groupe*Traits de personnalité (pour chaque émotion, les moyennes avec la même lettre sont significativement non différentes). En gris : test de Tukey non appliqué, car l'effet observé est non significatif. 165

Tableau 9 : Récapitulatifs des données démographiques des participants à l'étude. 182

Tableau 10 : Comparaison des scores moyens des trois groupes de sujets obtenus pour les échelles MADRS et MMSE (Test de Tukey). 186

Tableau 11 : Comparaison des scores d'hédonicité obtenus pour les 6 odeurs et pour les trois , par chaque groupes de sujets (Test de Tukey). Les moyennes avec les mêmes lettres sont significativement non différentes. 188

Tableau 12 : Évaluation de l'homogénéité des distracteurs pour chaque odeur sur l'ensemble des sujets (ANOVA à 1 facteur : distracteurs). 191

Liste des figures

Figure 1 : Activation et rétrocontrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) lors d'un stress (Maheu and Lupien, 2003). 26

Figure 2 : Mécanismes de l'olfaction (d'après le journal du CNRS n°164-165 Sept-Oct 2003). 31

Figure 3 : Sniffin Stick Test – Test de seuil de detection (Hummel et al., 1997). 34

Figure 4: The Smell Identification Test, issu du test UPSIT (Doty et al., 1984). 35

Figure 5 : Représentation schématique des études 1 et 2. 74

Figure 6 : Représentation schématique de l'étude 3. 76

Figure 7 : Représentation schématique de planches de la méthode Sense'n FeelTM. 82

Figure 8 : Score moyen obtenu à l'échelle QIDS-SR16 à T0, T1 et T2 pour tous les groupes. 134

Figure 9 : Score moyen obtenu à l'échelle SHAPS aux trois temps de l'étude (T0, T1 et T2) pour tous les groupes. 135

Figure 10 : Score moyen obtenu à l'échelle TAS-20 aux trois temps de l'étude (T0, T1, T2) pour tous les groupes. 137

Figure 11 : Score moyen obtenu au sous-domaine DIE aux trois temps de l'étude (T0, T1 et T2) pour tous les groupes. 138

Figure 12 : Score moyen obtenu à l'échelle SHAPS aux trois temps de l'étude pour le groupe TEM-EO. 140

Figure 13 : Scores moyens obtenus à l'échelle QIDS, à l'échelle SHAPS et au sous-domaine DIE, pour les 3 temps de l'étude, du groupe DLM-EO. 141

Figure 14 : Score obtenu au seuil de détection olfactif pour les 4 groupes au temps T2. 142

Figure 15 : Score moyen TDI obtenu par les 4 groupes au temps T2. 144

Figure 16 : Score moyen TDI obtenu aux trois temps de l'étude pour le groupe TEM-EO. . 145

Figure 17 : Score de seuil de détection et TDI obtenu aux trois temps de l'étude par le groupe DLM-EO. 146

Figure 18 : Score de seuil de détection obtenu aux trois temps de l'étude par le groupe DLM-EV. 147

Figure 19 : Procédure expérimentale proposée lors des deux séquences (sans et avec consignes). 183

Figure 20 : Représentation schématique des régions d'intérêt. 184

Figure 21 : Comparaison de la note d'hédonicité des odeurs des trois groupes de sujets. 187

Figure 22 : Comparaison de la note d'hédonicité des différentes odeurs. 187

Figure 23 : Comparaison de la note d'intensité moyenne donnée par chaque groupe de sujets. 189

Figure 24 : Comparaison de la note d'intensité moyenne pour chaque odeur. 189

Figure 25 : Comparaison du score d'identification des odeurs des trois groupes de sujets.... 190

Figure 26 : Temps d'exploration (ms) moyes observé chez les témoins pour la zone cible et les compétiteurs. 192

Figure 27 : Temps d'exploration (ms) moyen observés chez les patients dépressifs pour la zone cible et les compétiteurs. 192

Figure 28 : Temps d'exploration (ms) moyen observés chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer pour la zone cible et les compétiteurs. 193

Figure 29 : Comparaison de l'indice TIP du paramètre temps d'exploration des trois groupes de sujets (TEM, DEP et ALZ). 194

Liste des Annexes

ANNEXE 1 : Depression, olfaction and quality of life: a mutual relationship. (Revue acceptée pour publication dans le journal "Brain sciences ») 234

ANNEXE 2. L'état affectif de l'individu influence-t-il la perception sensorielle et émotionnelle. (Résumé de communication orale présentée au colloque Substances odorantes et sapides : du plaisir des sens aux effets toxicologiques, Dijon, Mai 2018) 256

ANNEXE 3. Perception émotionnelle et sensorielle et symptômes dépressifs, quels liens ? (Résumé de communication orale présentée au 31e Colloque Biotechnocentre, Seillac, 11 et 12 octobre 2018). 257

ANNEXE 4. Olfaction, dépression et qualité de vie : des liens souvent méconnus. (Résumé de communication orale présentée aux Journées scientifiques de l'odorat, Nancy, 14 et 15 décembre 2018). 258

ANNEXE 5. Perception émotionnelle : influence de l'état affectif. (Communication affichée au 30e Colloque Biotechnocentre, Seillac, 12 et 13 octobre 2017). 259

ANNEXE 6. Extrait du questionnaire de la méthode Sense'n Feel™ pour les planches « Émotions ». 260

ANNEXE 7. Extrait du questionnaire de la méthode Sense'n Feel™ pour les planches « Traits de personnalité ». 261

ANNEXE 8. Etude préliminaire concernant la sélection des odeurs pour l'entraînement olfactif. 262

ANNEXE 9. Entraînement olfactif. 266

ANNEXE 10. Carnet de suivis pour l'entraînement sensoriel (olfactif et visuel) 267

ANNEXE 11. Tableau récapitulatif des scores aux échelles psychométriques de chacun des groupes au cours du temps. 271

ANNEXE 12. Tableau récapitulatif des scores du Sniffin stick test de chacun des groupes au cours du temps. 272

ANNEXE 13. Tableaux récapitulatifs des scores moyens (EC) pour chaque groupe, chaque stimulus et chaque temps concernant les paramètres olfactifs hédonicité, familiarité, intensité et émotion. 273

ANNEXE 14. Tableau récapitulatif des scores obtenus à l'aide de la méthode Sense'n Feel™. 277

ANNEXE 15. Tableaux récapitulatifs des valeurs moyennes et écart-type (EC) pour l'étude 3. 285

Abréviations

ACTH : *Adreno CorticoTrophic Hormone* – adrénocorticotrophine.

Axe HPA : Axe hypothalamo-hypophisaire

BDI : *Beck Depression Inventory* – Échelle de dépression.

BDNF : *Brain-Derived Neurotrophic Factor* – Facteur neurotrophiques issu du cerveau.

CPP : Comité de Protection des Personnes.

CRH : *Corticotropin-releasing hormone* – Corticolibérine.

DSM-V : Cinquième version du Manuel Diagnostic et statistique des troubles mentaux.

Échelle MADRS : « Montgomery and Asberg Depression Rating Scale », échelle de dépression de Montgomery et Asberg.

Échelle MMSE : « Mini Mental State Examination ».

IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle.

OERPs : Odor Event-related potentials – Potentiels évoqués olfactifs.

RDI : Régions d'intérêt

TEP : Tomographie par Émission de Positons.

UPSIT : « University of Pennsylvania Smell Identification Tests », test d'identification olfactive de l'Université de Pennsylvanie.

Glossaire

Anhédonie : Déficit dans la capacité à ressentir du plaisir et de s'intéresser à des activités vécues auparavant comme agréables.

Anhédonie olfactive : Biais dans la perception des odeurs agréables qui sont ressenties comme moins agréables.

Anosmie : Perte totale de l'odorat

Biais : Problème méthodologique ou perceptible pouvant entraîner un résultat erroné.

Démence : Présence d'une dégradation de la mémoire associée à des troubles du raisonnement, du comportement, du jugement, visuo-spatiaux, de langage, ou des changements de personnalité.

Diagnostic : identification d'une maladie d'après ses symptômes.

Dysphorie : perturbation de l'humeur caractérisée par un sentiment déplaisant et dérangeant d'inconfort émotionnel ou mental.

Étiologie : Étude des causes d'une maladie.

Humeur : État diffus, lent et faiblement lié à des stimuli spécifiques de l'environnement.

Marqueur olfactif d'état : Disparition des altérations olfactives après traitement.

Marqueur olfactif de trait : Persistance des altérations olfactives après traitement.

Méta-analyse : Démarche statistique consistant à combiner les résultats de différentes études indépendantes sur un sujet donné.

Neurogenèse : Processus aboutissant à la création de neurones du système nerveux central.

Odeur : Émanation volatile perçue par les organes de l'odorat.

Plaques amyloïdes : Accumulation extracellulaire d'un peptide β-amyloïde.

Prévalence : Nombre de cas d'une maladie dans une population à un moment donné, englobant aussi bien les cas nouveaux que les cas anciens.

Rechute (dans la dépression) : Réapparition de symptômes dépressifs, pendant la période de rémission et avant la période de guérison.

Récurrence (dans la dépression) : Apparition d'un nouvel épisode chez un patient guéri de l'épisode précédent.

Rémission complète (dans la dépression) : Absence de symptômes depuis au moins deux mois.

Rémission partielle (dans la dépression) : Le patient ne remplit plus les critères diagnostic de l'épisode dépressif mais souffre encore de symptômes.

Valence : Qualité agréable ou désagréable d'une situation ou d'un stimulus sensoriel.

Valorisation du travail de thèse

PUBLICATIONS

Journaux internationaux à comité de lecture

REVUE ACCEPTEE

- **Rochet M**, El-Hage W, Richa S, Kazour F, Atanasova B. Depression, Olfaction, and Quality of Life: A Mutual Relationship. *Brain Sci*. 2018;8(5):80. Published 2018 May 4. doi:10.3390/brainsci8050080 (Annexe 1)

PUBLICATION SOUMISE :

- **Rochet M**., El Hage W., Dreyfuss L., Atanasova B. The influence of affective state on sensory and emotional perception: application of the Sense'n Feel method. *Soumise dans le journal European Journal of Neuroscience.*

COMMUNICATIONS ORALES

- **Rochet M.,** El-Hage, W., Dreyfuss L., Atanasova B. L'état affectif de l'individu influence-t-il la perception sensorielle et émotionnelle ? *Substances odorantes et sapides : du plaisir des sens aux effets toxicologiques,* Dijon, Mai 2018. (Annexe 2)

- **Rochet M**., El-Hage W., Dreyfuss L., Atanasova B. Perception émotionnelle et sensorielle et symptômes dépressifs, quels liens ? *31e Colloque Biotechnocentre*, Seillac, 11 et 12 octobre 2018**.** (Annexe 3)

- **Rochet M.**, Atanasova B., El-Hage W. Olfaction, dépression et qualité de vie : des liens souvent méconnus. *Journées scientifiques de l'odorat*, Nancy, 14 et 15 décembre 2018. (Annexe 4)

COMMUNICATIONS AFFICHEES

- **Rochet M.**, Atanasova B. Perception émotionnelle : influence de l'état affectif. *30e Colloque Biotechnocentre*, Seillac, 12 et 13 octobre 2017. (Annexe 5)

Chapitre 1 - Introduction générale

1. Dépression

1.1. Définitions et épidémiologie

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la dépression est la première cause d'invalidité dans le monde, affectant plus de 300 millions de personnes (OMS, 2018). C'est une maladie multifactorielle dont la pathophysiologie est complexe, avec des étiologies multiples telles que biologiques, génétiques et environnementales (El Hage et al., 2009).

D'après la dernière version du Manuel Diagnostic et statistiques (DSM-5, (American psychiatric association et al., 2015)), un épisode de dépression majeur sera diagnostiqué lorsque (i) 5 (ou plus) des symptômes suivants sont présents pendant une période de deux semaines consécutives : une humeur dépressive, un intérêt ou un plaisir diminué pour les activités quotidiennes, une perte de poids significative sans régime ou un gain de poids, insomnie ou hypersomnie, agitation ou ralentissement psychomoteur, fatigue ou perte d'énergie, sentiments d'inutilité ou culpabilité excessive ou inappropriée, capacité diminuée de penser ou de se concentrer et pensées récurrentes de mort ; et (ii) un changement du fonctionnement antérieur avec au moins un des deux principaux symptômes de la dépression qui sont : l'humeur dépressive et la perte d'intérêt ou de plaisir.

Ces symptômes sont associés à une détresse clinique importante ou à une altération du fonctionnement social, familial, professionnel ou dans d'autres domaines importants. Il a été montré que la dépression modifie certains aspects du traitement de l'information, notamment la perception et l'attention, les processus de mémoire (par exemple, le rappel préférentiel d'informations négatives plutôt que positives) et l'interprétation d'informations ambiguës (Kircanski Katharina et al., 2012).

La prévalence de la dépression sur la vie entière est de 10 à 25% chez les femmes et de 5 à 12% chez les hommes (American psychiatric association et al., 2015; Kay and Tasman, 2006). Il n'existe pas de différence de prévalence de la dépression entre garçons et filles en prépuberté. Après la puberté, la prévalence de la dépression est 2 à 3 fois plus importante chez les femmes par rapport aux hommes (Kessler et al., 2003).

Il existe différents types de traitements pour la dépression qui dépendent du diagnostic retenu dont par exemple les antidépresseurs tricycliques ou les inhibiteurs sélectifs de la

recapture de la sérotonine. Ceux-ci accélèrent l'amélioration clinique des patients cependant, le taux de résistance aux antidépresseurs met en avant l'existence de différentes étiologies de la dépression. Une autre hypothèse pour l'étiologie de la dépression, celle de la neurogenèse hippocampique, a émergé suite à la mise en évidence d'une augmentation de la neurogenèse hippocampique adulte consécutive à l'utilisation à long-terme d'antidépresseurs (Malberg et al., 2000). Une diminution du volume hippocampique a été démontrée dans la dépression (Campbell et al., 2004a) aux premiers stades de la maladie et a été corrélée avec les troubles cognitifs des patients (Hickie et al., 2005). Les anormalités cérébrales ont été également observées dans le cortex orbito-frontal, le cortex cingulaire antérieur (van Tol et al., 2010), et l'amygdale (Kronenberg et al., 2009). Il a été montré que le volume de l'amygdale est réduit chez des patients dépressifs non traités, mais augmente avec un traitement (Hamilton et al., 2008).

Au fil des années, plusieurs études se sont intéressées aux mécanismes précis à l'origine de la dépression. Aujourd'hui, il semble évident que la dépression résulterait d'une interaction complexe entre différents facteurs : biologiques, génétiques et psychologiques.

1.2. Origines

1.2.1. Biologique

- <u>L'hypothèse monoaminergique :</u>

D'un point de vue biologique, la dépression peut être associée à une déficience en monoamine dans le cerveau (Willner et al., 2013). En effet, le rôle des neurotransmetteurs monoaminergique (noradrénaline, sérotonine et dopamine) a été démontré dans le contrôle de l'humeur et des fonctions cognitives et de nombreux traitements antidépresseurs proposés dans la pratique clinique visent à rétablir les taux de monoamines. Les principes actifs inhibent la recapture de ces monoamines en bloquant le site de recapture situé sur l'élément présynaptique augmentant ainsi les niveaux de ces neurotransmetteurs.

La critique principale de cette hypothèse est la résistance aux traitements antidépresseurs. En effet, 29% à 46% des patients dépressifs sont dits « non répondeurs » : aucune amélioration clinique n'est observée malgré plusieurs semaines de traitement (Fava and Davidson, 1996; Trivedi et al., 2006). D'autres hypothèses ont ainsi été développées pour essayer d'expliquer

les origines biologiques de la dépression telles que l'hypothèse de la neurogenèse hippocampique, celle du stress, de la neuroinflammation ou encore des anomalies cérébrales.

- La neurogenèse hippocampique :

Une hypothèse propose la neurogenèse hippocampique comme une origine possible de la dépression. En effet, Brezun et Daszuta (1999) ont montré qu'une déplétion en sérotonine inhibe la neurogenèse hippocampique chez le rat (Brezun and Daszuta, 1999). Cependant, l'absence de neurogenèse hippocampique n'entraîne pas l'apparition de symptômes dépressifs chez l'animal (Petrik et al., 2012). De plus, des études chez l'homme, en post mortem, n'ont pas mis en avant de diminution de la neurogenèse hippocampique chez ces patients (Reif et al., 2006).

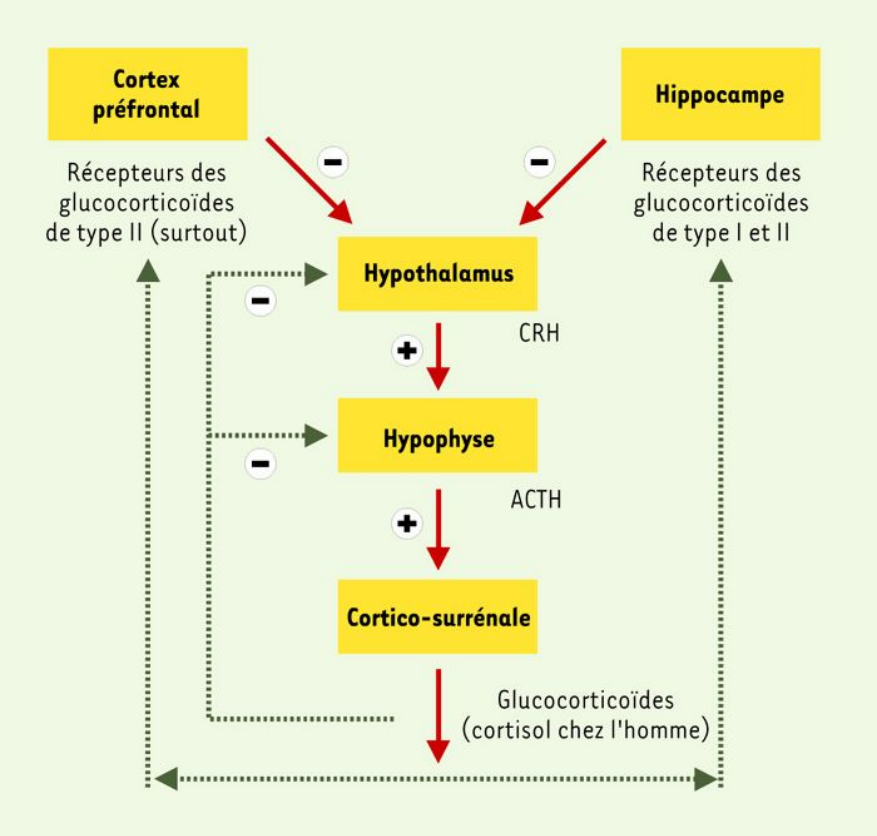
Des études se sont intéressées aux effets des antidépresseurs sur la neurogenèse hippocampique. Ainsi, Malberg (2000) a montré qu'une prise chronique d'antidépresseurs augmente cette neurogenèse et Santarelli et al., (2003) ont suggéré que l'action des antidépresseurs est possible grâce à cette neurogenèse hippocampique (Malberg et al., 2000; Santarelli et al., 2003).

L'hypothèse de la neurogenèse hippocampique semble être une piste intéressante car elle permettrait d'expliquer la latence d'effet des traitements antidépresseurs. En effet, l'intégration de progéniteurs hippocampiques prend quelques semaines (Kee et al., 2007) et cela pourrait correspondre au temps d'action des antidépresseurs.

- Le stress :

L'organisme peut être soumis à des stress, qu'ils soient d'origine interne ou externe. Ces stress activent l'axe hypothalamo-hypophysaire (axe HPA). Dans le circuit de l'axe HPA, l'hypothalamus sécrète la corticolibérine (CRH) qui active l'hypophyse. Ce dernier sécrète l'hormone corticotrope (ACTH). L'ACTH circule dans le sang jusqu'à atteindre les glandes surrénales, entraînant alors la libération de cortisol.

Il existe une boucle de rétroaction négative qui permet de réguler ce système de réponse au stress. En effet, l'excès de cortisol active des récepteurs aux glucocorticoïdes au niveau de l'hippocampe ce qui régule la libération de l'hormone CRH (Figure 1).



<u>Figure 1</u> : Activation et rétrocontrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) lors d'un stress (Maheu and Lupien, 2003).

Le rôle de l'axe HPA dans la dépression a été mis en avant par différents travaux. Ceux-ci rapportent des taux plasmatiques, salivaires et urinaires de cortisol élevés mais aussi une diminution fonctionnelle de l'activité des récepteurs aux glucocorticoïdes, une sensibilité exagérée des glandes surrénales à la stimulation par l'ACTH, une réponse affaiblie de l'hypophyse à la stimulation par le CRH et une augmentation du volume des glandes surrénales (Pariante, 2003). L'hypercortisolémie observée suite à une hyperactivation du système HPA est retrouvée chez les patients au cours de l'épisode dépressif, chez les patients en rémission et chez les personnes à risque élevé, par exemple les enfants de famille touchées par la dépression (Mannie et al., 2007).

- <u>La neuroinflammation</u> :

En lien direct avec l'étiologie liée au stress, la neuroinflammation intéresse depuis quelques années les chercheurs. En effet, la neuroinflammation n'est pas une étiologie à part entière mais permet d'ajouter des explications aux autres étiologies, plus particulièrement à celle du stress.

La « théorie inflammatoire » de la dépression est issue des observations des interactions existantes entre les troubles de l'humeur et les pathologies somatiques (Maes et al., 2011; Raison and Miller, 2011). Ainsi, il a été mis en évidence une élévation du taux de la Proteine C-réactive (CRP) mais aussi une élévation des taux plasmatiques de l'IL-6 et du TNF-alpha (Felger and Lotrich, 2013) qui sont des molécules impliquées dans les processus inflammatoires. En effet, des études (Dowlati et al., 2010; Liu et al., 2012) ont ainsi montré une élévation de la sécrétion de IL-6 et TNF-alpha chez des patients dépressifs, comparée à des sujets témoins. Cependant, cette association réponse inflammatoire – trouble dépressif n'est pas retrouvée de manière constante (Dhabhar et al., 2009) et des recherches sont encore nécessaires pour approfondir les connaissances.

1.2.2. Génétique :

Les études sur l'étiologie génétique de la dépression présentent des résultats contradictoires. En effet, une méta-analyse suggère que la dépression est un trouble familial et que l'héritabilité est estimée entre 31 et 42% (Sullivan et al., 2000). Cette étude comparative entre jumeaux monozygotes et dizygotes suggère une héritabilité de 37% (Sullivan et al., 2000), ce qui est un taux plus faible que celui observé pour le trouble bipolaire et la schizophrénie.

Une autre étude a mis en évidence qu'un polymorphisme fonctionnel du gène du transporteur de la sérotonine modifierait l'impact des événements stressants sur la dépression (Caspi et al., 2003). Cela entraînerait un polymorphisme d'insertion/déplétion dans la région promotrice liée à un transporteur de sérotonine appelé 5-HTTLPR qui module l'expression du gène de transporteur à la sérotonine. De plus, cela entraînerait une absorption réduite du neurotransmetteur sérotonine dans les cellules présynaptiques du cerveau (Lesch et al., 1996). Les personnes qui génétiquement ont une faible activité de 5-HTTLPR et qui risquent par conséquent de développer une dépression, démontrent une suractivité de l'amygdale pour signaux aversifs (Munafò et al., 2008).

L'ensemble des études sur ce sujet présentent des résultats contradictoires. En effet, une méta-analyse n'a pas montré d'association entre le génotype du transporteur de la sérotonine et la dépression (Risch et al., 2009) ; et une étude d'association pangénomique n'a pas pu identifier clairement l'implication de plusieurs gènes dans la dépression (Hek et al., 2013). De plus, la

méta-analyse de Kato (2007) n'a pas confirmé de lien direct entre 5-HTTLPR et la dépression majeure (Kato, 2007) et a conclu que les interactions gène-environnement entre le stress et le 5-HTTLPR n'étaient pas répliqués de manière cohérente. Certains pensent que les polymorphismes de la 5-HTTLPR pourraient ne pas être directement associés à la dépression majeure mais qu'ils pourraient moduler la réponse sérotoninergique au stress (Uher and McGuffin, 2008).

Ainsi, la dépression majeure n'est pas causée par un seul gène mais est bien une maladie aux caractéristiques génétiques complexes.

1.2.3. Psychologique

En ce qui concerne l'aspect psychologique, Beck (1976) a proposé un modèle basé sur le fait que des événements négatifs de vie peuvent déclencher des épisodes dépressifs (Beck, 1976). Ainsi, certaines expériences de vie sont susceptibles de modifier le fonctionnement psychologique de l'individu et d'induire une instabilité émotionnelle. Par exemple, il est reconnu qu'un contact émotionnel insuffisant avec les parents (Slavich et al., 2011) ou que des abus dans l'enfance (Kendler et al., 2002, 2006; Widom et al., 2007) peuvent augmenter le risque de dépression.

Les mécanismes par lesquels ces expériences de vie précoces augmentent le risque de dépression font intervenir des processus biologiques mais également des processus psychologiques et psychosociaux qui vont convertir les expériences traumatiques transitoires en vulnérabilité à long terme. Par exemple, la perte d'un parent ou de mauvais soins parentaux peuvent entrainer une faible estime de soi ainsi qu'une instabilité émotionnelle (Parsons et al., 2010). Il existe par ailleurs un certain nombre d'études mettant en avant l'existence de vulnérabilités cognitives dans la dépression (Alloy et al., 1999; Mathews and MacLeod, 2005; Roiser et al., 2012a).

Les études récentes suggèrent que les évènements de vie stressants, d'intensité moyenne pourraient entraîner un épisode dépressif chez des patients présentant une vulnérabilité génétique (Kendler et al., 2005). Cela suggèrerait un effet d'embrasement où un épisode

dépressif serait déclenché par des évènements d'intensité de plus en plus faible (Kendler et al., 2000).

1.3. Conclusion partielle

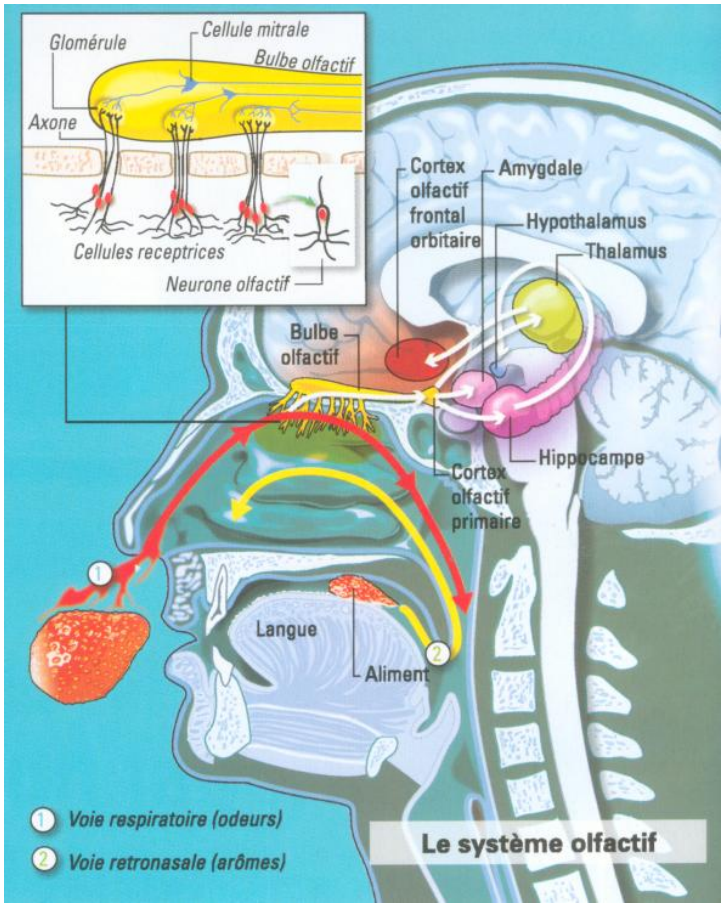
La dépression est une source de souffrance émotionnelle, elle entraîne également une altération fonctionnelle, sociale, académique ou professionnelle pour le patient mais aussi sa famille. Cette pathologie est également associée à un chômage important, à une mauvaise qualité matrimoniale et à une mortalité précoce due aux risques élevés de troubles psychiques et de suicides chez ces patients (Kessler and Bromet, 2013). Chaque année, près de 800 000 décès sont dus à un suicide, ce qui en fait la deuxième cause de mortalité chez les jeunes (OMS, 2108). La dépression est donc une maladie avec des coûts importants pour la société (directs et indirects), les traitements ne sont pas efficaces chez tous les patients du fait des origines multifactorielles de la maladie et de nombreuses questions restent à résoudre pour comprendre totalement cette pathologie ce qui constitue un axe de recherche majeur. Notre hypothèse de recherche est que l'olfaction pourrait aider à comprendre certains aspects de la dépression. Nous verrons dans les chapitres suivants les arguments en faveur de cette hypothèse.

2. Olfaction

2.1. Système olfactif

L'odorat est un système sensoriel qui permet la détection et le traitement de substances chimiques volatiles présentes dans l'air. Le système olfactif humain est sensible et spécifique puisqu'il est capable de détecter des dizaines de milliers de substances chimiques (Walker et al., 2003).

L'information olfactive (i.e. la molécule chimique), va dans un premier temps se fixer au niveau des récepteurs olfactifs, dans l'épithélium olfactif. Il existe deux voies possibles pour les molécules chimiques de rejoindre l'épithélium olfactif. La première est la voie ortho-nasale (également appelée la voie directe) et a lieu lors de l'inspiration par le nez. La seconde est la voie rétro-nasale (appelé voie indirecte) et a lieu lors de la mastication par la bouche (Figure 2). La liaison de la molécule sur les neurorécepteurs olfactifs spécifiques, déclenche un potentiel d'action sur ces cellules (Siopi et al., 2016). L'information atteint alors le bulbe olfactif, localisé à la base du lobe frontal (Doty, 2009). Les bulbes olfactifs envoient des projections via le tractus olfactif latéral à différentes aires cérébrales comme le tubercule olfactif, les noyaux olfactifs antérieurs, le cortex piriforme, le cortex entorhinal latéral (Pevsner and Snyder, 1990), permettant à l'information olfactive d'atteindre différents niveaux cérébraux (e.g. le thalamus, l'hypothalamus ou l'hippocampe). En effet, le système olfactif est connecté au système limbique via l'amygdale, le cortex piriforme, le cortex cingulaire antérieur, l'insula et le cortex orbito-frontal (Soudry et al., 2011). Ces connexions peuvent expliquer comment les odeurs peuvent influencer des changements d'humeur (Brand, 2001) et influencer la cognition et les comportements (Delplanque et al., 2017). Plusieurs aires cérébrales sont donc impliquées dans le traitement de l'information olfactive dont entre autres les bulbes olfactifs, l'amygdale, le cortex piriforme, le cortex orbito-frontal. Nous allons à présent regarder le rôle de ces zones dans les processus olfactifs.



<u>Figure 2</u> : Mécanismes de l'olfaction (d'après le journal du CNRS n°164-165 Sept-Oct 2003).

Les bulbes olfactifs sont le premier relai de l'information olfactive, situé au niveau du plancher de la boîte crânienne, sur la lame criblée de l'os ethmoïde. Ils se composent de 8000 glomérules recevant les axones des neurones olfactifs primaires provenant de l'épithélium olfactif. Les axones qui ont été activés par les molécules odorantes vont se connecter dans les glomérules olfactifs avec les dendrites de deutoneurones. Les deutoneurones sont les cellules des bulbes olfactifs. Ces connexions vont permettre de créer une carte propre à chaque odeur (Holley and Sicard, 1994). Cela permet de créer un motif spatio-temporel nerveux caractéristique au sein du bulbe olfactif qui sera interprété comme une odeur par le cerveau. Ces cartes olfactives ont l'avantage d'être dynamiques et d'avoir une dimension temporelle leur permettant d'évoluer avec le temps. Les axones des deutoneurones vont ensuite traverser le pédoncule olfactif et le tractus olfactif latéral puis se projeter dans le cortex olfactif primaire. Le cortex olfactif primaire se compose du cortex piriforme, du cortex périamygdalien, du noyau olfactif antérieur, du tubercule olfactif, de la tenia tecta ventrale, du noyau cortical antérieur de l'amygdale, du cortex enthorinal, du noyau endopiriforme et du noyau du tractus olfactif latéral. Ces aires sont toutes interconnectées.

Le tractus olfactif projette des afférences au niveau du noyau cortical antérieur de l'amygdale ainsi que dans le cortex périamygdalien. L'amygdale est ainsi directement connectée au cortex olfactif primaire et contribue à donner au message olfactif une dimension émotionnelle. De plus, l'activation de l'amygdale lors d'une stimulation odorante a pu être observée en TEP ainsi qu'en IRMf, des odeurs désagréables de sulfures activant d'une manière importante et bilatéralement les amygdales (Zald and Pardo, 2000). Cependant, des travaux ont décrit l'amygdale comme réagissant uniquement à l'intensité de l'odeur et non pas à sa valence hédonique (Anderson et al., 2003).

Le cortex piriforme est considéré comme la plus grande aire olfactive chez les mammifères. Elle se situe à la fin du tractus olfactif au niveau de la jonction du lobe frontal et du lobe temporal. Le cortex piriforme antérieur serait impliqué dans la représentation des mélanges complexes tandis que le cortex piriforme postérieur permettrait le partage des qualités perceptuelles dans un mélange d'odeurs (Kadohisa and Wilson, 2006).

Depuis ces aires primaires, d'autres neurones transmettent l'information olfactive vers des aires fonctionnellement variées dont le cortex orbito-frontal, l'hypothalamus, le thalamus et l'hippocampe ou encore l'insula (Serratrice and Serratrice, 2013). Le thalamus reçoit des afférences du cortex piriforme, du cortex périamygalien, du cortex entorhinal et du tubercule olfactif (Price, 1985). L'hypothalamus est connecté au cortex olfactif primaire via le cortex piriforme et l'amygdale (Price, 1990). L'hypothalamus serait activé lors des jugements d'hédonicité des odeurs ainsi que lors de tâches de comparaison d'intensité d'un même odorant (Zatorre et al., 2000). De plus, une stimulation olfactive entraine une activation du cortex entorhinal. Cette activation est indépendante de la valence, positive ou négative de l'odeur (Anderson et al., 2003).

Le cortex orbito-frontal est considéré comme la zone principale du cortex olfactif secondaire. Il reçoit des projections directes et indirectes du cortex olfactif primaire. Des travaux ont montré une altération des capacités d'identification ou de mémorisation des odeurs chez des patients présentant une modification du cortex orbito-frontal ou du noyau dorso-médian du thalamus (Jones-Gotman and Zatorre, 1988; Potter and Butters, 1980; Zatorre and Jones-Gotman, 1991).

L'insula est une zone cérébrale directement connectée au cortex piriforme (Price, 1985). Il est admis qu'elle reçoit des informations du cortex olfactif primaire via un relai thalamique

(Price, 1990). Sa fonction, pour son côté gauche est la discrimination des odeurs, par leur intensité (Savic and Gulyas, 2000; Savic et al., 2001, 2002) tandis que l'insula droite est activée lors de stimulations olfactives agréables, désagréables ou neutres (Gottfried et al., 2002; Kettenmann et al., 1997).

2.2. Outils d'évaluations de la perception olfactive

Plusieurs tests olfactifs sont disponibles pour l'évaluation de la fonction olfactive. Les mesures psychophysiques ont été utilisées pour établir un lien entre les paramètres mesurables (i.e. concentration du produit, composition chimique et les caractéristiques qualitative (i.e. identification des odeurs, dénomination de l'odeur) et les propriétés quantitatives (i.e., perception de l'intensité de l'odeur) du stimulus.

Il est ainsi possible d'évaluer des paramètres tels que l'intensité, la familiarité ou le niveau d'hédonicité de l'odeur en utilisant des échelles de mesures. Généralement, les tests psychophysiques incluent une investigation du seuil de détection de l'odeur et les capacités de discrimination et d'identification de l'odeur. Ils fournissent ainsi une mesure quantitative de la fonction sensorielle en utilisant une réponse verbale du sujet comme un indicateur de la perception olfactive.

- *Seuil de détection :*

Le seuil de détection correspond à la concentration minimale nécessaire à une détection consciente d'une odeur pour un sujet. En d'autres termes, il s'agit de la concentration minimale d'une odeur nécessaire pour activer les récepteurs olfactifs et pour permettre la perception de l'odeur (Martzke et al., 1997). Ce paramètre est dépendant de la perception sensorielle périphérique au niveau de l'épithélium nasal. Pour le test de seuil de détection, des tests standardisés existent qui ont été validés sur plusieurs centaines de participants sains (hommes et femmes) d'âges différents. Il est ainsi possible de nommer, entre autres, le « Sniffin Stick Test » (Burghart) (Hummel et al., 1997a; Kobal et al., 1996) (Figure 3) et le « Smell threshold test » (sensonics, inc) (Doty et al., 1984a). La mesure du seuil olfactif suit la méthode dite de l'escalier (« staircase »). Lors du test, des séries de contenants sont présentés aux sujets. Parmi eux, un seul est odorant et les deux autres contiennent du solvant. Via un choix forcé, il est demandé au sujet de trouver le contenant odorant. Les contenants sont ainsi présentés avec des

concentrations croissantes de l'odorant jusqu'à ce que le sujet détecte correctement deux fois successives le bon contenant. Ensuite, la concentration de l'odorant décroit jusqu'à ce que le sujet se trompe. Cela permet d'avoir un seuil de détection supérieur et un seuil de détection inférieur. Après plusieurs répétitions, le seuil olfactif est déterminé en moyennant les derniers seuils supérieurs et inférieurs mesurés (Hummel et al., 1997).



***Figure 3* : Sniffin Stick Test – Test de seuil de detection (Hummel et al., 1997).**

- *Capacité de discrimination :*

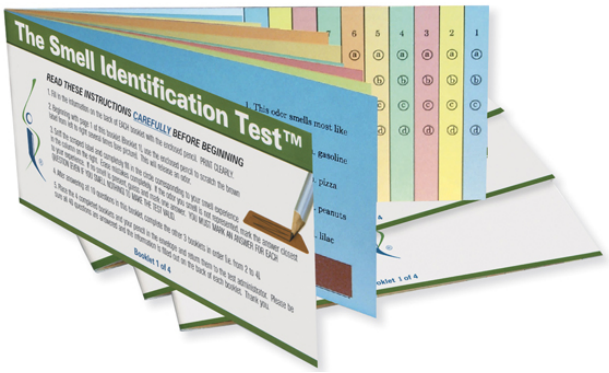
Ce paramètre concerne la discrimination qualitative ou bien à la discrimination de l'intensité de l'odeur perçue. La capacité de discrimination qualitative est la capacité, pour un individu de choisir parmi plusieurs odeurs celle qui est différente des autres. Deux types de tests existent pour évaluer les capacités de discrimination : la présentation d'un triplet d'odeurs où le participant doit trouver l'odeur différente (Atanasova et al., 2008a; Doty et al., 1994; Hummel et al., 1997b) ou la présentation d'une paire d'odeurs où il s'agit de dire si elles sont identiques ou non (Rabin, 1988). Le test « UPSIT modifié » (Doty et al., 1994) et le « Sniffin Stick test » utilisent ainsi la présentation de triplets de stylos où deux stylos sont identiques olfactivement parlant et où le troisième stylo est différent. Les participants doivent ainsi déterminer parmi le triplet, le stylo contenant l'odeur différente des deux autres. Lors de l'évaluation de la discrimination de l'intensité des odeurs, le sujet, après avoir senti une odeur à différentes intensités, va les classer par ordre croissant ou décroissant.

- *Capacité d'identification :*

L'identification des odeurs permet d'évaluer la capacité d'un individu à associer une odeur avec son descripteur. Il est possible de demander au participant d'identifier les odeurs, sans aide. Il s'agit cependant d'une tâche difficile du fait de la dimension hédonique qui prime sur

cette tâche. Lors de la réalisation du test, il est donc possible de présenter des descripteurs. Lors de la présentation d'un seul descripteur, le participant répond par oui ou non cependant, dans ce cas, il a une chance sur deux d'avoir la bonne réponse par hasard. Ainsi, un test de choix forcé peut être mis en place avec la présentation de 4 descripteurs et un choix obligatoire parmi les propositions.

Deux tests standardisés sont souvent utilisés dans les études qui mesurent ce paramètre. Il s'agit dans un premier temps de « The University of Pennsylvania Smell Identification Test" (UPSIT), un outil d'évaluation olfactive sous forme d'un "Scratch'N sniff test" (Doty et al., 1984b) (Figure 4). Ce test se compose de 40 odeurs, le sujet doit choisir parmi 4 propositions celle qui correspond à l'odeur présentée. Le second test est le « Sniffin Stick Test » qui se compose soit de 12, soit de 16 stylos odorants. Ceux-ci sont présentés au sujet, et en utilisant une tâche de choix forcé, les odeurs sont identifiées à partir d'une liste de 4 descripteurs, pour chaque odeur (Hummel et al., 1997). Il est également possible d'adapter le test d'identification à la population afin d'être plus proche de la culture de celle-ci. Ainsi, en 2013, Mal et ses collègues (2013) ont développé un test d'identification court, adapté à la population britannique. Ce test utilise entres autre des odeurs de menthe, de café et de poisson qui sont des odeurs hautement identifiables pour cette population (Mal et al., 2013).



<u>Figure 4:</u> The Smell Identification Test, issu du test UPSIT (Doty et al., 1984).

- *<u>Mémoire olfactive :</u>*

La mémoire olfactive est considérée comme unique, car en comparaison aux mémoires visuelle et auditive, elle se caractérise par son association importante aux évènements émotionnels (Herz, 1998, 2004; Naudin et al., 2014a). De plus, la mémoire olfactive se caractérise par une stabilité importante dans le temps de restitution des informations (Engen and Ross, 1973; Yeshurun and Sobel, 2010) comparativement à la mémoire visuelle et la

mémoire auditive. En effet, lors d'une tâche de reconnaissance d'images (Shepard, 1967) a montré que l'acquisition à court terme est quasiment parfaite (Shepard, 1967). Cependant au bout de 4 mois, les performances des participants sont équivalentes à celles de la chance. A l'inverse, après 1 an, seulement 5% des odeurs mémorisées à court terme sont perdues (Engen and Ross, 1973). Ainsi, contrairement à ce qui est observé pour la mémoire visuelle et auditive, la mémoire des odeurs ne serait ainsi que faiblement sensible au passage de la mémoire à court terme à la mémoire à long terme (Engen and Ross, 1973).

Il existe peu de tests évaluant ce paramètre. Cependant, il est connu que l'évaluation de la mémoire olfactive se divise en deux phases : une première phase d'acquisition de l'odeur et une seconde phase de restitution des odeurs mémorisées parmi plusieurs distracteurs. Un nouveau test permet l'évaluation de la mémoire olfactive en se basant sur les deux phases citées précédemment. Lors de la première phase, 4 odeurs familières et 4 odeurs non familières sont présentées au sujet pour mémorisation. Lors de la seconde phase, 16 odeurs sont présentées au sujet dont parmi elle, les 8 odeurs de la première phase et 8 nouvelles odeurs non-familières. Ce test évalue ainsi le nombre de bonnes détections, de fausses alarmes, de bons rejets et de mauvais rejets mais aussi l'index de détection des odeurs (Naudin et al., 2014b).

- *Autres jugements olfactifs : hédonicité, intensité, familiarité, émotion :*

D'autres paramètres peuvent être étudiés lors qu'il s'agit de caractéristiques des odeurs. En effet, les sujets peuvent donner le jugement hédonique de l'odeur, qui est souvent étudié mais aussi évaluer des aspects tel que l'intensité, la familiarité ou encore les émotions induites par les odeurs (Wrobel and Leopold, 2004).

Le jugement hédonique prend une part importante dans la perception olfactive. L'évaluation de ce paramètre nécessite l'utilisation d'une échelle linéaire sur laquelle le participant place le curseur entre deux valeurs (0 et 10) (Atanasova et al., 2010a; Pause et al., 2001). Cette mesure est totalement dépendante du ressenti du participant et peut être affectée par l'intensité de l'odeur perçue. En effet, une odeur est jugée comme plus agréable quand l'intensité est faible et inversement, diminue lorsque l'intensité est élevée (Henion, 1971; Moskowitz and Gerbers, 1974). De plus, l'intensité d'une odeur peut influencer la qualité de l'odeur mais aussi la discrimination ou l'identification de celle-ci.

Un autre paramètre peut jouer un rôle sur la perception des odeurs : la familiarité. En effet, la familiarité peut influencer la discrimination ou encore l'aspect hédonique de l'odeur (Atanasova et al., 2008b). Il est possible par exemple d'observer que les odeurs jugées comme

familières soient également évaluées comme plus plaisantes par les individus (Jellinek et Koster 1983 ; Naudin et Atanasova, 2014). La familiarité repose sur la connaissance préalable des odeurs présentées et plusieurs paramètres peuvent influencer son évaluation, tels que le vécu ou la culture de l'individu.

Les odeurs sont liées aux émotions et une stimulation olfactive peut entraîner chez le sujet des émotions positives, négatives ou neutres. L'aspect émotionnel peut être différent du jugement hédonique puisqu'une odeur jugée comme agréable peut être source de souvenirs émotionnellement négatifs et inversement.

Les paramètres présentés ci-dessus peuvent être évalués à l'aide d'échelle visuelle analogique (Atanasova et al., 2008c; Hudry et al., 2002; Pause et al., 2001).

- *Autres méthodes de mesures de la perception olfactive*

Les tests psychophysiques décrits précédemment sont faciles à utiliser, à transporter, sont peu coûteux et permettent un temps d'analyse rapide (entre 5 et 40 minutes suivant le test). Ils sont le plus souvent utilisés dans le domaine clinique. Cependant l'évaluation psychophysique de la fonction olfactive demande une participation active du sujet. Afin d'éviter cet inconvénient, des techniques neurophysiologiques sont utilisées pour mesurer la réponse électrophysiologique humaine à une stimulation olfactive. Cela inclut les potentiels évoqués olfactifs (OERPs) et le potentiel additionné enregistré à la surface de l'épithélium olfactif (l'électro-olfactogramme, EOG). Plusieurs autres techniques ont été également développées et utilisées pour la mesure de la perception olfactive dont l'électroencéphalographie, les mesures de la réponse électro-dermale aux stimuli olfactifs, les mesures respiratoire, cardiovasculaire, pupillaire et les réflexes oculomoteurs (Doty and Kobal, 1995).

En résumé, un certain nombre de techniques et outils sont valables pour explorer la fonction olfactive, chacun avec ses propres avantages et inconvénients. Il est important de noter que toutes ces méthodes existantes sont complémentaires puisqu'elles ne mesurent pas les mêmes paramètres olfactifs, les mêmes fonctions ou les mêmes processus.

2.3. Utilisations thérapeutiques des odeurs

2.3.1. Modèle animal et odeurs

Les études chez l'animal ont montré les effets des odeurs sur l'état émotionnel. Komiya et al., (2006) ont démontré les effets anti-stress de la vapeur d'huile de citron sur les souris lors de tests comportementaux (labyrinthe en croix surélevé et test de la nage forcée) (Komiya et al., 2006). L'hypothèse de ce mécanisme est que la vapeur d'huile essentielle de citron affecte la réponse de l'activité dopaminergique en modulant l'activité sérotoninergique et/ou le complexe de récepteurs GABA-benzodiazépines.

Dans une autre étude, Xu et al., (2015) ont montré les effets bénéfiques de l'exposition à la vanilline sur le comportement de type dépressif de groupes de rats non-bulbectomisés, après un stress moyen chronique non prédictible (CUMS) et de rats après bulbectomies olfactives. Les résultats ont montré une diminution significative des comportements dépressifs chez le groupe CUMS exposé à la vanilline et le groupe CUMS exposé à la fluoxétine. Aucun changement n'a été observé pour le groupe bulbectomisé exposé à la vanilline. Ces résultats suggèrent que la vanilline peut avoir un effet sur les symptômes de la dépression uniquement si la voie olfactive est intacte (Xu et al., 2015).

Une autre étude chez les rats a démontré les effets antidépresseurs de l'odeur de citron lors de tests comportementaux (tests de nage forcée et test de l'open field) (Komori et al., 1995). L'odeur de citron a réduit significativement les comportements de type dépressifs. D'autres études sur les effets des odeurs sur les états affectifs dans les modèles animaux sont nécessaires pour comprendre les mécanismes sous-jacents de ces effets.

Cependant, il est important de noter que les études citées ont utilisé la bulbectomie afin de développer un modèle animal de dépression et que la validité de ce modèle a été critiqué (Harkin et al., 2003).

2.3.2. Utilisation des odeurs chez l'homme

Des études ont mis en évidence les effets sédatifs (Lehrner et al., 2000) et anxiolytiques (Diego et al., 1998; Lehrner et al., 2005) des odeurs chez les humains. Ainsi, Lerhner et al., (2000) ont montré que les participants exposés à une odeur ambiante d'huile essentielle d'orange ont diminué leur niveau d'anxiété comparé aux participants contrôles (Lehrner et al., 2000). Les mêmes auteurs ont étendu leurs observations en utilisant l'odeur de lavande (Lehrner et al., 2005). L'objectif de cette dernière étude était de comparer les effets de l'odeur avec les effets de la musique dans une salle d'attente d'un dentiste. Les résultats ont montré que l'odeur de lavande a des effets anxiolytiques plus prononcés comparé aux conditions musiques et contrôle. En effet, des études ont montré que la lavande pourrait agir post-synaptiquement et

moduler l'activité de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). Une réduction de l'activité de l'AMPc est associée à la sédation (Lis-Balchin and Hart, 1999).

Des études chez l'homme ont mis en évidence l'intérêt de l'utilisation des odeurs comme outils thérapeutiques. Dans une étude de Hummel et al., (2009), des participants avec des pertes olfactives (d'origines variées : post-infectieuses, post-traumatiques ou idiopathiques) ont suivi un programme d'entraînement olfactif de 12 semaines. Au cours de cet entraînement, les participants devaient sentir 4 odeurs : clou de girofle (eugénol), rose (alcool phényléthylique), eucalyptus (eucalyptol) et citron (citronellal), chaque jour, matin et soir. A la fin de cet entraînement, des mesures de la fonction olfactive ont été réalisées et il est apparu qu'une stimulation olfactive quotidienne répétée améliore la fonction olfactive des participants (Hummel et al., 2009).

De même, Damm et al., (2014) ont réalisé une étude chez 171 patients présentant des pertes olfactives suites à des infections. Ces patients ont suivi deux types d'entrainements : un entraînement avec des odeurs à faibles concentrations et les mêmes odeurs à fortes concentrations. Au bout des 18 semaines, les patients ont changé d'entraînement olfactif. Les résultats de cette étude ont montré qu'après 18 semaines d'entraînement, les scores aux tests olfactifs sont significativement améliorés pour 26% des sujets du groupe « hautes concentrations » et chez 15% des sujets « faibles concentrations » et plus de la moitié des participants utilisant une haute concentration d'odeurs ont reporté une amélioration modérée de la fonction olfactive. Chez les sujets avec une durée de perte olfactive inférieure à 12 mois, la fonction olfactive s'est amélioré chez 63% des sujets du groupe « hautes concentrations » contre 19% des sujets du groupe « faibles concentrations » (Damm et al., 2014). Les auteurs ont conclu en indiquant que l'entraînement olfactif était bénéfique pour ce type de population.

Une étude de Altundag et al., (2015), a étudié les effets d'un entraînement olfactif chez une population similaire à celle de l'étude de Damm (2014). Dans cette étude, les auteurs ont choisi de proposer un entraînement de 36 semaines avec la particularité que les 4 odeurs changeaient toutes les 12 semaines c'est-à-dire que les participants devaient sentir 4 odeurs, chaque jour pendant 12 semaines, puis les 4 odeurs étaient remplacées par de nouvelles odeurs pour les 12 semaines suivantes, et une dernière fois pour les dernières semaines de l'entraînement. L'entraînement proposé par Hummel et al., (2009) était proposé également à un groupe de patients, qui le suivaient pendant 36 semaines. Les participants ayant suivi un entraînement olfactif, quel qu'il soit, ont présenté des meilleurs scores pour les tâches d'identification et de discrimination des odeurs que les sujets témoins. Cependant, poursuivre l'entraînement en

changeant les odeurs après la 12ème et la 24ème semaine fournit de meilleurs résultats en termes de capacité de discrimination et d'identification d'odeurs, comparé à l'utilisation des 4 mêmes odeurs pendant 36 semaines (Altundag et al., 2015).

Des études se sont intéressées aux effets de l'entraînement olfactif sur des populations atteintes de pathologies neurologiques telles que la maladie de Parkinson ou encore aux symptômes de la dépression. Ainsi, Haehner et al., (2013) a proposé un entraînement olfactif chez des patients atteints de la maladie de Parkinson (Haehner et al., 2013). Ils ont utilisé le même protocole proposé par Hummel et al., en 2009. Les résultats de cette étude ont montré que l'entraînement olfactif produit une augmentation de la sensibilité olfactive pour les 4 odeurs utilisées durant l'entraînement mais également une augmentation générale de la fonction olfactive alors qu'aucun traitement anti-Parkinsonien ne permet ce type de résultats.

Enfin, une étude récente a mis en évidence les effets de l'entraînement olfactif sur les symptômes de la dépression (Wegener et al., 2018). Dans cette étude, les sujets ont suivi un entraînement olfactif sur une période de 5 mois ou ont dû réaliser des Sudokus quotidiennement pour le groupe contrôle. Les odeurs utilisées sont les mêmes que celles de l'étude de Hummel présenté précédemment (Hummel et al., 2009). Les résultats ont montré une diminution significative du score de dépression (obtenue avec le *Beck Depression Inventory* - BDI) pour le groupe qui a suivi l'entraînement olfactif de 5 mois par rapport au groupe contrôle qui a réalisé les sudokus quotidiennement.

2.4. Conclusion partielle

Les odeurs ont donc des effets bénéfiques (anxiolytique, sédatifs, anti-dépresseur…) sur différentes pathologies (dont la dépression ou la perte de l'olfaction lié à des infections respiratoires). Ces effets ont été mis en évidence chez l'animal mais également chez l'homme ce qui ouvre un large champ de recherches. Dans notre travail, nous nous sommes particulièrement intéressés aux effets d'une stimulation quotidienne avec des odeurs sur une période donnée. Les études récentes sur les effets d'un entraînement olfactif sont encourageantes et nous ont poussées à travailler sur une population de sujets présentant des symptômes mineurs de dépression. En effet, une étude a récemment montré que des troubles olfactifs peuvent se manifester dès l'apparition de symptômes de dépression (Pollatos et al., 2007). Ainsi, il serait possible, d'après les études présentées précédemment, qu'une stimulation olfactive quotidienne agisse positivement sur les symptômes de dépression mineure.

3. Lien dépression et olfaction

3.1. Neuroanatomie

Plusieurs aires cérébrales jouent un rôle dans la perception olfactive et sont impliquées dans l'étiologie de la dépression.

Premièrement, les bulbes olfactifs transmettent l'information olfactive aux autres aires cérébrales telles que l'amygdale, l'hippocampe et le cortex angulaire antérieur (Pevsner and Snyder, 1990). Il a été montré qu'une bulbectomie olfactive bilatérale chez des rongeurs cause des changements dans les systèmes immunitaire et endocrinien similaires à ceux observés dans la dépression (Song and Leonard, 2005). En effet, la destruction bilatérale des bulbes olfactifs conduit à une altération des concentrations de sérotonine et dopamine (Masini et al., 2004). La bulbectomie olfactive bilatérale peut également induire des changements comportementaux telle qu'une réduction des comportements sexuels (Deems et al., 1991a), des comportements motivés par la nourriture (Larsson, 1971), une diminution des comportements de types anxieux (Kelly and Leonard, 1996) et une augmentation des comportements de type dépressifs (Song and Leonard, 2005; Song et al., 1996).

De plus, il a été montré que les patients dépressifs présentent un volume réduit des bulbes olfactifs (Kelly et al., 1997). Il a été également mis en évidence, dans un modèle de dépression chez le rat, que la quantité de neuro-récepteurs olfactifs au niveau de l'épithélium olfactif, est réduite (Negoias et al., 2010). Ces résultats peuvent expliquer certains troubles de la sensibilité olfactive observés chez les patients dépressifs.

D'autres aires, telles que l'amygdale ou les hippocampes, ont également un rôle dans l'olfaction et la dépression. En effet, l'hippocampe est impliqué lors de tâches de mémorisation d'odeurs (Li et al., 2015) et dans les symptômes de la dépression comme un déficit de la mémoire autobiographique (Kesner et al., 2002a). De plus, les études ont montré une diminution du volume des hippocampes associée à la dépression (Campbell et al., 2004b). Il a été montré que l'amygdale, chez des individus sains est activé pendant l'évaluation de l'intensité, de l'aspect hédonique et de la mémoire des émotions liés aux odeurs (Lemogne et al., 2006). L'amygdale serait hyperactivé dans la dépression (Pouliot and Jones-Gotman, 2008a).

Le cortex orbito-frontal est également impliqué dans le lien entre l'olfaction et la dépression. Il a en effet un rôle dans les processus attentionnel, émotionnel et cognitif. D'un

côté, il a été montré que sa partie ventromédiane participe à la rumination, l'anxiété et la sensibilité à la douleur, il est hyperactivé chez les patients dépressifs. De l'autre côté, l'activité de sa partie dorsale est liée au retard psychomoteur, à l'apathie, aux troubles attentionnels et à la mémoire de travail. Cette partie est hypo-active chez les patients dépressifs (Drevets, 2003). Le rôle de ce cortex dans les processus olfactifs est cependant encore controversée (Grabenhorst et al., 2011; Rogers et al., 2004a). Certains auteurs considèrent qu'un stimulus désagréable active la partie gauche du cortex et un stimulus agréable active le côté droit (Grabenhorst et al., 2011), mais d'autres auteurs ont montré que l'activation du cortex orbito-frontal n'est pas fonction de la valence positive ou négative des odeurs (Zald and Pardo, 1997a). Le cortex orbito-frontal est impliqué dans l'identification des odeurs et dans la mémorisation olfactive (Grabenhorst et al., 2007, 2011).

Le cortex cingulaire est impliqué à la fois dans la fonction olfactive et la dépression. Dans la dépression, le volume de sa partie antérieure est diminué (van Tol et al., 2010; Zald et al., 2002). Cela serait en partie dû à l'augmentation de la récurrence des épisodes dépressifs (Phillips et al., 2003). Son activation est dépendante de la valence hédonique de l'odeur (Bhagwagar et al., 2008).

L'insula participe dans l'évaluation de l'état émotionnel et plus particulièrement des sensations corporelles lors d'une expérience émotionnelle (Fulbright et al., 1998). Une étude a montré que le cortex insulaire contribue à la qualité d'encodage des odeurs en représentant les aspects gustatifs des odeurs d'aliments (Paulus and Stein, 2006a). L'insula a un niveau d'activité plus élevé dans des états de repos, augmentant l'incapacité des patients dépressifs à se désengager des événements externes, et conduisant à des comportements pathologiques mentaux autocentrés et des ruminations (Veldhuizen et al., 2010).

Enfin, l'activité métabolique de l'habenula est augmentée dans les modèles animaux de dépression (Sliz and Hayley, 2012). Le rôle de l'habenula est de transférer l'information olfactive aux autres régions cérébrales (Shumake et al., 2003). Elle est activée en réponse aux stimuli émotionnellement négatifs (Da Costa et al., 1997a). D'après Oral et al., (2013), l'habenula joue un rôle décisif dans le lien entre les troubles olfactifs et la dépression puisqu'une bulbectomie olfactive bilatérale induit une dégénération structurale par apoptose de l'habenula, conduisant à l'apparition des symptômes principaux de la dépression (Oral et al., 2013).

Le tableau 1 présente un résumé des zones du cerveau impliquées dans l'olfaction et la dépression.

Tableau 1 *: Aires cérébrales impliquées dans les processus olfactifs et la dépression (adapté d'après Rochet et al., 2018).*

Aires Cérébrales	Olfaction		Dépression	
	Observations	**Références**	**Observations**	**Références**
Bulbe olfactif	• Transmission de l'information olfactive aux autres aires cérébrales	(Brand, 2001)	• Une bulbectomie entraîne des changements (moléculaires et comportementaux) similaires à ceux de la dépression • Volume réduit observé dans la dépression	(Song and Leonard, 2005) (Negoias et al., 2010)
Amygdale	• Activation lors de l'évaluation de l'intensité, de l'aspect hédonique et de la mémoire émotionnelle liée aux odeurs	(Pouliot and Jones-Gotman, 2008a)	• Hyperactivé dans la dépression	(Drevets, 2003)
Hippocampe	• Rôle dans les taches de mémorisation des odeurs	(Kesner et al., 2002b)	• Déficit dans la mémoire autobiographique • Volume réduit observé	(Lemogne et al., 2006) (Campbell et al., 2004a)

Cortex orbito-frontal	• Données controversées : Partie gauche activée par stimulus désagréable et partie droite activée par stimulus agréable *vs*. Activation indépendante de la valence • Identification des odeurs et mémorisation	(Grabenhorst et al., 2011) (Zald and Pardo, 1997b) (Zald et al., 2002)	• Partie ventromédiane (hyperactive) impliquée dans les ruminations et la sensibilité à la douleur, la partie dorsale (hypoactivée) dans le retard psychomoteur, l'apathie, les troubles de l'attention et la mémoire de travail	(Rogers et al., 2004b)
Cortex cingulaire	• Activation dépendante de la valence hédonique de l'odeur	(Fulbright et al., 1998)	• Volume réduit de la partie antérieure • Partiellement responsable de l'augmentation de la récurrence des épisodes dépressifs	(Phillips et al., 2003) (van Tol et al., 2010) (Bhagwagar et al., 2008)
Insula	• Codage de la qualité des odeurs	(Veldhuizen et al., 2010)	• Augmentation de l'activité pendant l'état de repos, peut être impliquée dans l'incapacité de se dégager d'événements extérieurs et mener à la rumination	(Sliz and Hayley, 2012)

Habenula	• Transfère l'information olfactive aux autres aires cérébrales • Activé en réponse aux stimuli émotionnels négatifs	(Da Costa et al., 1997b) (Hikosaka et al., 2008)	• Activité métabolique augmentée (modèle animal)	(Shumake et al., 2003)

3.2. Troubles olfactifs : marqueurs de la dépression

Au fil des années, plusieurs études se sont focalisées sur l'impact de la dépression sur les fonctions olfactives telles que les seuils de détection, les capacités d'identification et de discrimination et l'évaluation de l'hédonicité ou de l'intensité des odeurs. Le lien important entre dépression et olfaction a permis aux chercheurs de soutenir l'hypothèse que des capacités olfactives réduites de certaines fonctions pourrait être un marqueur de la dépression (Atanasova et al., 2008c; Oral et al., 2013). Deux types de marqueurs olfactifs ont été proposés : (i) les marqueurs olfactifs d'état où les troubles disparaissent après le traitement antidépresseur et (ii) les marqueurs olfactifs de trait, où les troubles olfactifs persistent après la rémission clinique.

La plupart des études a montré que le seuil de détection des sujets dépressifs était augmenté comparé aux sujets contrôles (Croy et al., 2014a; Kelly et al., 1997; Lombion-Pouthier et al., 2006; Pause et al., 2001). Cependant, certains auteurs ont rapporté des seuils olfactifs inchangés (Pause et al., 2001; Postolache et al., 1999; Scinska et al., 2008). Toutes ces observations suggèrent qu'une sensibilité olfactive réduite pourrait être un marqueur de dépression.

Certains travaux ont montré que la dépression est associée à une moindre capacité d'identification olfactive (Clepce et al., 2010a; Serby et al., 1990; Zucco and Bollini, 2011). Deux études ont montré que les sujets dépressifs ont des capacités d'identification plus faibles pour les composants d'un environnement olfactif complexe (mélange iso-intense binaire), lors d'un épisode dépressif majeur (Atanasova et al., 2010a; Naudin et al., 2012). Naudin et al., (2012) a également mis en évidence que ces altérations olfactives (identification d'un mélange binaire) persistent après l'amélioration clinique, reflétant un marqueur olfactif de traits. La majorité des études a démontré que les capacités d'identification des odeurs ne sont pas altérées dans la dépression (Amsterdam et al., 1987; Kopala et al., 1994; Lombion-Pouthier et al., 2006; McCaffrey et al., 2000; Naudin et al., 2012; Pentzek et al., 2007; Pollatos et al., 2007; Postolache et al., 1999; Scinska et al., 2008; Solomon et al., 1998; Swiecicki et al., 2009). En résumé, la fonction d'identification des odeurs ne semble pas altérée dans la dépression quand les tests standardisés sont utilisés. De plus, il a été proposé que la capacité d''identifier les odeurs pourrait être utilisée pour différencier les patients déprimés des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA), car des études comparatives ont montré que cette fonction est altérée dans la MA, mais pas dans la dépression (pour revue voir (Naudin and Atanasova, 2014).

Concernant la perception hédonique des odeurs, seulement deux études ont montré des scores inchangés entre les patients dépressifs et les contrôles sains (Swiecicki et al., 2009) avant et après un traitement antidépresseur (Clepce et al., 2010). Pour la majorité des investigations, ce paramètre est influencé par l'état dépressif (Kamath et al., 2018)(Atanasova et al., 2010b, 2012; Lombion-Pouthier et al., 2006; Naudin et al., 2012, 2014c; Pause et al., 2001). Atanasova et al. (2010) ont montré que les patients dépressifs percevraient les odeurs désagréables comme plus désagréables (alliesthésie olfactive négative), alors que les odeurs agréables sont perçues comme moins agréables (anhédonie olfactive) en comparaison aux contrôles (Atanasova et al., 2010). Naudin et al., (2012) ont rapporté que le biais d'hédonicité olfactif concerne les odorants hautement émotionnels et qu'il disparait après un traitement antidépresseur (Naudin et al., 2012). Par conséquent, il est considéré comme un marqueur d'état olfactif de la dépression. Contrairement à ces observations, d'autres études ont révélé que les patients dépressifs surévaluent la perception hédonique des odeurs (Lombion-Pouthier et al., 2006 ; Pause et al., 2001). Lombion-Pouthier et al., (2006) a suggéré que cette surévaluation serait due à des modifications dans le cortex orbito-frontal observé dans la dépression (cette structure est également impliquée dans la perception hédonique des odeurs) (Lombion-Pouthier et al., 2006).

Plusieurs études se sont intéressées aux changements d'évaluation de l'intensité des odeurs dans la dépression (Atanasova et al., 2010; Clepce et al., 2010; Lombion-Pouthier et al., 2006; Naudin et al., 2014; Pause et al., 2001; Thomas et al., 2002). Seulement une étude a montré que les patients dépressifs ont perçu les stimuli agréables comme moins intenses et les stimuli désagréables comme plus intenses que les contrôles (Atanasova et al., 2010). Cependant, la majorité de ces études n'a pas mis en évidence des altérations concernant l'évaluation de l'intensité des odeurs dans la dépression.

Quant à la perception de la familiarité, les études montrent des résultats contradictoires. Certains auteurs n'ont pas démontré de changements dans l'évaluation de la familiarité associée à la dépression (Naudin et al., 2014a, 2014b; Thomas et al., 2002), alors que d'autres ont montré des évaluations plus faibles de la familiarité chez les sujets dépressifs comparé aux contrôles (Naudin et al., 2012). De futures études sont nécessaires afin de clarifier cet aspect de l'olfaction dans la dépression. La perception de la comestibilité des odeurs n'a pas été étudiée dans la dépression. Cependant, sachant que les troubles de l'alimentation sont fréquemment observés dans cette pathologie, ce paramètre devrait faire l'objet d'une enquête future.

Des études montrent que les capacités de discrimination des odeurs ne sont pas différentes chez les patients déprimés par rapport aux témoins (Atanasova et al., 2010 ; Clepce et al., 2010 ;

Negoias et al., 2010 ; Pause et al., 2003). Ces mêmes études ont révélé des résultats similaires en ce qui concerne les capacités de discriminer différents niveaux d'intensité des odeurs.

Des déficiences olfactives ont également été décrites dans d'autres troubles psychiatriques, tels que la schizophrénie (Striebel et al., 1999), le trouble bipolaire (Krüger et al., 2006) ou le syndrome de stress post-traumatique (Vasterling et al., 2000). Cependant, il existe très peu d'études comparant le dysfonctionnement olfactif dans la dépression et d'autres troubles affectifs. Lors de l'évaluation des seuils olfactifs et des capacités d'identification, Swiecicki et al., (2009) n'ont pas trouvé de différence entre les patients présentant une dépression unipolaire et bipolaire (Swiecicki et al., 2009). Cependant, une étude récente a montré qu'une altération de l'identification des odeurs peut être observée dans les troubles de l'humeur (trouble dépressif majeur et troubles bipolaires de type I), avec une altération plus prononcée associée aux caractéristiques de la dépression psychotique (Kamath et al., 2018). D'un autre côté, la dysfonction olfactive globale observée dans la schizophrénie peut ne pas être une caractéristique d'autres états neuropsychiatriques (Striebel et al., 1999). Des marqueurs olfactifs de différenciation ont également été décrits dans la dépression et la maladie d'Alzheimer (Naudin and Atanasova, 2014). Des investigations futures sont nécessaires afin d'étudier les marqueurs potentiels de différenciation entre d'autres troubles neuropsychiatriques.

Un résumé des études explorant les déficits des différentes fonctions olfactives chez les patients déprimés et chez les patients cliniquement améliorés est présenté dans le tableau 2.

Tableau 2 : *Résumé des publications sur la fonction olfactive dans la dépression (adapté d'après Rochet et al., 2018).*

Etude	Nombre de patients (f/m)	Moyenne d'âge ± SD	Mesures et outils	Conclusions
(Swiecicki et al., 2009)	D : 46 (f) C : 30 (f)	D : 38.2 ± 1.6 C : 35.4 ± 2.1	1 session de tests Sniffin' Stick Test : • Seuil de détection • Capacité d'identification • Classification de l'odeur : agréable / désagréable / neutre	• Seuil de détection intact • Capacités d'identification intactes • Hédonicité de l'odeur intacte
(Scinska et al., 2008)	D : 25 (17/7) C : 60 (38/22)	D : 67.2 ± 1.2 C : 66.7 ± 0.9	1 session de tests Sniffin' Stick Test : • Seuil de détection (n-butanol) • Capacité d'identification -	• Seuil de détection intact • Capacités d'identification intactes
(Postolache et al., 1999)	D : 24 C : 24	D : 42.8 ± 9.7 C : 42.1 ± 11.8	1 session de tests • Seuil de détection : procédure d'escalier unique (PEA) • Capacité d'identification : UPSIT (L-UPSIT and R-UPSIT)	• Seuil de détection intact • Capacités d'identification intactes

(Negoias et al., 2010)	D : 21 (17/4) C : 21 (15/6)	D : 36.9 ± 10.1 C : 39.6 ± 11.4	1 session de tests Sniffin' Stick test : • Seuil de détection (PEA) • Capacité de discrimination • Capacité d'identification	• Seuil de détection modifié • Capacités de discrimination intactes • Capacités d'identifications intactes
(Lombion-Pouthier et al., 2006)	D : 49 (35/14) C : 58 (36/22)	D : 43.4 ± 17.5 C : 38.4 ± 13.9	1 session de tests Test olfactif (Ezus) • Sensibilité olfactive • Capacités de détections/d'évaluations (16 odeurs) • Capacités d'identification • Évaluation intensité • Évaluation hédonicité	• Seuil de détection modifié • Capacités d'identification intactes • Évaluation de l'intensité intacte • Modification de l'évaluation de l'hédonicité

(Pause et al., 2001)	D : 24 (15/9) C : 25 (15/9)	D : 48.4 ± 13.2 C : 44.2 ± 12.6	2 sessions de tests (S1 et S2) • Seuil de détection (PEA and eugénol) • Évaluation subjective des odeurs (intensité et hédonicité, n= 10 odeurs)	• Seuil de détection modifié (S1) • Modification de l'évaluation de l'hédonicité (S1) • Évaluation de l'intensité intacte (S1 / S2)
(Pentzek et al., 2007)	C : 20 (15/5) C : 30 (24/6)	D : 73.4 ± 5.6 C : 77.1 ± 6.8	1 session de tests Sniffin' Stick Test • Capacité d'identification	• Capacités d'identification intactes
(McCaffrey et al., 2000)	D : 20 (11/9) A : 20 (13/7)	D : 67,55 ± 7,29 A : 74,15 ± 7,86	1 session de tests • Pocket Smell Test	• Capacités d'identification intactes
(Solomon et al., 1998)	D : 20 (13/7) A : 20 (12/8)	D : 69.4 ± 7.7 A : 74.5 ± 7.7	1 session de tests • Pocket Smell test	• Capacités d'identification intactes

(Kopala et al., 1994)	D : 21 (13/8) C : 77 (47/30)	D : 37.0 ± 9.6 C : 32.5 ± 11.1	1 session de tests UPSIT • Capacités d'identification	• Capacités d'identification intactes
(Amsterdam et al., 1987)	D : 51 (34/17) C : 51 (34/17)	D : 43 ± 13 (f); 49 ± 14 (m) C : apparié	1 session de test UPSIT • Capacités d'identification	• Capacités d'identification intactes
(Naudin et al., 2012)	D : 20 (12/6) C : 54 (36/18)	D : 50.1 ± 13.3 C : 49.5 ± 12.5	2 sessions de tests (1 au début de la dépression ;1 après 6 semaines de traitement antidépresseur) • 8 odeurs (4 agréables, 2 désagréables, 2 neutres) • Évaluations hédoniques, de la familiarité et capacités d'identification • Capacités à discriminer l'intensité • Capacité d'identification dans un mélange binaire (1 agréable / 1 désagréable)	• Évaluation hédonicité modifiée (S1) et amélioration en (S2) • Capacités d'identification intactes (S1, S2) • Évaluation de la familiarité modifiée (S1, S2 pour vanilline) • Capacité de discrimination d'intensité modifiée (S1, S2)

				• Capacité d'identification dans un mélange binaire modifié (S1, S2)
(Zucco and Bollini, 2011)	D légère : 12 (6/6) D sévère : 12 (6/6) C : 12 (6/6)	D légère : 41.3 ± 6.4 D sévère : 41,9 ± 6,2 C : 39.8 ± 7.1	1 session de tests • Capacités d'identification • Reconnaissance des odeurs • 10 odeurs cibles / 30 odeurs "distracteurs"	• Capacité d'identification modifiée • Mémoire de reconnaissance des odeurs modifiée
(Atanasova et al., 2010a)	D : 30 (12/18) C : 30 (12/18)	D : 34.6 ± 11.1 C : 33.4 ± 9.9	1 session de tests • 2 odeurs : vanilline / acide butyrique • Évaluation intensité • Discrimination de l'intensité des odeurs • Capacité d'identification dans un mélange binaire • Évaluation de l'hédonicité (simple/ mélange binaire) • Capacité de discrimination	• Évaluation de l'intensité modifiée • Capacité de discrimination de l'intensité modifiée • Capacités d'identification modifiées (mélange binaire) • Évaluation de l'hédonicité modifiée • Capacité de discrimination intacte

(Clepce et al., 2010b)	D : 37 (21/16) C : 37 (21/16)	D : 48.3 ± 11.9 (m); 47.5 ± 11.3 (f) C : apparié	2 sessions de tests (1 pendant la phase aiguë et 6 mois après la 1ère session) Sniffin' Stick Test : • Identification • Évaluation hédonicité • Évaluation intensité	• Capacité d'identification modifiée (S1) • Évaluations intensité et hédonicité intactes (S1, S2) • Capacité de discrimination intacte (S1, S2)
(Pollatos et al., 2007)	D : 48 (34/14)	28.2 ± 5.8	1 session de tests Sniffin' Stick test : • Seuil de détection • Capacité de discrimination	• Seuil de détection modifié • Capacité de discrimination intacte
(Croy et al., 2014a)	D : 27 (f) C : 28 (f)	D : 38.5 ± 10.6 C : 353 ± 10.3	2 sessions de tests (avant et après thérapie) Sniffin' Stick test : • Seuil de détection • Capacité de discrimination • Capacité d'identification	• Seuil de detection intact (S1, S2) • Capacité de discrimination modifiée (S1, S2)

				• Capacité d'identification intacte (S1, S2)
(Atanasova et al., 2012)	D : 30 (12/18) C : 30 (12/18)	D : 36.6 ± 11.1 C : 33.4 ± 9.9	1 session de tests • Odeurs : vanilline / acide butyrique • Évaluation de l'hédonicité	• Évaluation de l'hédonicité modifiée
(Naudin et al., 2014)	D : 22 (16/6) C : 41 (24/17)	D : 33,2 ± 11.2 C : 34 ± 11	2 sessions de tests (1 pendant la phase aiguë et 100 jours + 64 après la 1ère) • 8 odeurs • Évaluation agréabilité, familiarité, intensité de l'émotion (échelle linéaire de 10 cm)	• Évaluation de l'hédonicité modifiée (S1 ; restaurée en S2) • Évaluation familiarité intacte (S1, S2) • Intensité de l'émotion modifiée (S1)
(Gross-Isseroff et al., 1994)	D : 9 (8/1) C : 9 (8/1)	D : 49 ± 4.6 C : 49.1 ± 4.8	3 sessions de tests (1ère: phase aiguë; 2nde: 3 semaines après et 3ème: 6 semaine après la 1ère) • Seuil de détection (androstérone et acétate d'isoamyle)	• Seuil de détection intact (1ère et 2ème session)

				• Seuil de détection modifié (dernière session)
(Serby et al., 1990)	D : 9 (m) C : 9 (m)	D : 50 – 59 ans C : appariés	1 phase de tests • UPSIT • Seuil de détection (géraniol)	• Capacité d'identification modifiée • Seuil de détection intact

A : Patients Alzheimer ; C: Groupe Contrôle ; D: Patients Dépressifs ; PEA: Alcool Phényl Ethylique ; UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test, S1:session de test pendant la phase aiguë, S2 : session de test pendant la période de rémission et/ou après la thérapie.

3.3. Les émotions suscitées par les odeurs : des liens avec la dépression

Les stimuli olfactifs sont traités selon leur teneur affective, même en dehors de tout contexte émotionnel. De plus, une odeur, comme une émotion, possède une valence, positive, négative ou neutre (Soudry et al., 2011b). Les stimuli olfactifs peuvent être considérés comme des stimuli émotionnels capables de modifier l'humeur et le comportement d'une manière plus ou moins efficace et plus ou moins consciente. Des odeurs sont capables d'induire un état émotionnel de manière reproductible (Seubert et al., 2009; Weber and Heuberger, 2008) et une induction émotionnelle peut modifier la perception des odeurs (Pollatos et al., 2007). De plus, les odeurs sont de potentiels modulateurs de l'état motivationnel et peuvent inciter l'organisme à s'adapter aux changements environnementaux (Hudson, 1999; Rolls, 2001).

Ce lien intime entre les odeurs et les émotions existe grâce à des bases cérébrales communes. En effet, les aires cérébrales impliquées dans les processus émotionnels telles que l'amygdale, l'hippocampe, l'insula ou encore les cortex orbito-frontal et cingulaire antérieur sont également impliquées dans les processus olfactifs comme nous l'avons vu précédemment (cf. 2.1) (Carmichael et al., 1994; Gottfried, 2010; Haberly, 2001; Lane et al., 1997a, 1997b; Schultz, 2000; Zald and Pardo, 2000; Zatorre et al., 2000).

Ainsi, l'amygdale, de par ses connexions avec l'hippocampe a un rôle important dans la mémoire émotionnelle, soit dans l'avantage mnésique que confère l'émotion aux évènements (Hamann, 2001). Cela est également valable si l'émotion est suscitée par une odeur (Pouliot and Jones-Gotman, 2008b). L'hippocampe, situé à la face interne du lobe temporal, fait partie du système limbique. Ce système correspond à l'ensemble des structures cérébrales impliquées dans les émotions. En plus de son rôle dans la mémoire à long-terme, l'hippocampe joue également un rôle important dans la réponse au stress et la contextualisation des expériences émotionnelles. Le cortex olfactif secondaire se situe au niveau de l'insula et du cortex entorhinal entre autres, région d'entrée de l'hippocampe. Une stimulation olfactive entraîne également une activation, indépendante de la valence de l'odeur, au niveau du cortex entorhinal (Rillaer, 2000)(Rolls et al., 2010).

L'insula est une aire cérébrale activée lors de stimulations aux odeurs (agréables, désagréables ou neutres) (Rolls et al., 2010). Elle est également en réseau avec le système limbique et joue un rôle dans la perception des signaux d'intrusion tel que le dégoût ou la

douleur. Elle permet d'unifier les dimensions sensorielles et émotionnelles de ces signaux (Paulus and Stein, 2006b).

Des recherches ont mis en évidence que plusieurs aires cérébrales sont à la fois impliquées dans les processus émotionnels et les processus olfactifs mais également dans certaines pathologies telles que la dépression ou bien la schizophrénie (Pause et al., 2008; Schneider et al., 2007). Ainsi, nous pouvons observer que quatre aires cérébrales se trouvent impliquées à la fois dans les processus émotionnels et olfactifs mais sont également touchées par la dépression. Il s'agit de l'amygdale, du cortex cingulaire antérieur, de l'insula et du cortex orbito-frontal.

De nombreux travaux ont mis en évidence la relation entre les émotions et les odeurs en s'intéressant aux pathologies qui présentent des troubles émotionnels ou olfactifs. Ainsi, une étude a montré que des patients avec des troubles olfactifs présentent des scores à l'échelle de dépression de Beck (BDI) plus élevés que les sujets témoins (Deems et al., 1991b). Chez une population similaire, présentant des hyposmies, des anosmies ou des parosmies consécutives à une rhinite aigue, près de 60% des patients présentaient une dépression, à degrés divers, lors des premiers mois de leurs troubles olfactifs (Faulcon et al., 1999). Ainsi, ces études tendent à montrer qu'une perte de l'odorat, même partielle et provisoire peut entraîner des symptômes de dépression, principalement du fait d'une perte de qualité de vie (prise alimentaire, relation sociale, impact professionnel etc.). Le mécanisme sous-jacent de cet impact dépresseur serait qu'une perte de l'odorat, via une réduction des entrées olfactives, impacte le fonctionnement du système limbique (Brand and Schaal, 2016). Ainsi, la présence de troubles olfactifs peut entraîner un impact émotionnel important, pouvant conduire à l'apparition de symptômes dépressifs. De la même façon, des patients atteints de dépression présentent régulièrement des troubles de l'odorat (cf. 3.2.).

Krusemark et al., (2013) se sont intéressés aux effets de l'induction de l'anxiété chez des sujets sains sur le traitement des odeurs en imagerie cérébrale. Les résultats de cette étude montrent qu'après l'induction de l'anxiété, les odeurs initialement perçues comme neutres deviennent désagréables et prennent plus de temps à être détectées par les sujets. De plus, il a été observé une réponse accrue à ces odeurs dans le cortex olfactif (le cortex piriforme antérieur et le cortex orbito-frontal) et le cortex cingulaire antérieur, impliqué également dans le traitement des émotions. En parallèle, le relai sensoriel olfactif s'adapte avec une anxiété accrue en incorporant l'amygdale comme étape intégrale via des connexions renforcées entre l'amygdale et tous les niveaux de la hiérarchie corticale olfactive. Ces circuits neuronaux

dépendants de l'état d'anxiété permettent la transmission d'informations affectives limbiques tout au long de la progression sensorielle olfactive, ce qui entraîne une perception olfactive chargée affectivement. Les auteurs ont conclu leur article en indiquant que ces résultats pourraient constituer un modèle d'étiologie olfactive des troubles émotionnels, car une interaction émotion-olfaction exagérée dans des états d'humeur négatifs rend les odeurs innocentes aversives, alimentant l'anxiété et la dépression avec la montée du stress sensoriel ambiant (Krusemark et al., 2013).

Cependant, malgré les liens étroits entre la dépression, l'olfaction et les émotions, par rapport aux autres modalités sensorielles, l'olfaction a rarement été utilisée pour étudier la perception émotionnelle chez les patients dépressifs.

1.1. Conclusion partielle

La dépression et l'olfaction sont liées d'un point de vue neuro-anatomique mais également par les connexions étroites qu'elles entretiennent avec les émotions. L'olfaction a été un sens longtemps laissé de côté. Cependant, les études montrent l'intérêt pour ce sens chimique comme marqueur de certaines pathologies dont les pathologies psychiatriques telles que la dépression. A ce jour, les études réalisées montrent des résultats prometteurs, mais également des données contradictoires ce qui ne permet pas de conclure sur les marqueurs olfactifs d'une manière précise. Comme nous le verrons par la suite, nos objectifs pour ce travail de recherche ont été de mettre en évidence l'utilisation de l'olfaction comme un potentiel outil thérapeutique et comme un moyen de différencier deux pathologies : la dépression et la maladie d'Alzheimer débutante.

4. Émotions

4.1. Définitions

Les émotions ont un rôle vital dans la vie de tous les jours. Toutes nos perceptions, qu'elles soient basiques (Zajonc, 1980) ou plus profondes (Scherer, 2005) sont influencées par des processus affectifs.

Depuis plusieurs années, un nombre conséquent de théories a vu le jour afin de définir les émotions. Selon la définition de l'émotion de Kleinginna et Kleinginna (1981), une réponse émotionnelle comporte trois composantes : subjective/expérientielle, physiologique et comportementale/expressive (Kleinginna and Kleinginna, 1981). Ainsi, selon eux, « les émotions sont le résultat de l'interaction de facteurs subjectifs et objectifs, réalisés par des systèmes neuronaux ou endocriniens qui peuvent : (i) induire des expériences telles que sentiment d'éveil, de plaisir ou de déplaisir, (ii) générer des processus cognitifs tels que des réorientations pertinentes sur le plan perceptif des évaluations, (iii) activer des ajustements physiologiques globaux et (iv) induire des comportements qui sont, le plus souvent, expressifs, dirigés vers un but et adaptatifs » (Kleinginna and Kleinginna, 1981). Pour Ekman et Friesen (1976) il existe 6 émotions de base : joie, surprise, colère, peur tristesse et dégout et les émotions secondaires vont se tisser à partir de combinaisons des émotions primaires : exemple la honte, la haine, la nostalgie… Pour Rillaer (2000), une émotion est « un affect relativement intense qui s'accompagne d'une activation sensible du système nerveux et hormonal », « les émotions s'accompagnent habituellement de réactions corporelles et de mouvements expressifs (rougeurs du visage, dilatation des pupilles, augmentation de la transpiration…) » (Rillaer, 2000).

Il est cependant important de définir deux caractéristiques lorsqu'il est question d'émotions : le (ou les) inducteur(s) et la (ou les) réponse(s). Les inducteurs sont responsables du déclenchement de l'émotion et il est possible de diviser les réponses en 3 sous parties. Ainsi, il y a les réponses subjectives qui correspondent aux sentiments, les réponses physiologiques qui correspondent aux réponses biologiques internes et les réponses comportementales qui sont les réactions observables.

L'émotion est ainsi un construit multi-facettes qui fait intervenir des processus comportementaux, physiologiques, expressifs, neurologique et subjectifs (Desmet et al., 2003; Frijda, 1988). Les émotions ont un rôle essentiel dans les interactions sociales (Russell et al., 2003; Scherer, 2003) mais ont également des rôles de régulateurs et facilitent les décisions

rationnelles (Lopatovska and Arapakis, 2011) ce qui rend leurs analyses importantes, principalement dans les troubles affectifs tels que les troubles de l'humeur.

4.2. Méthodes d'évaluations subjectives des émotions

Les méthodes de mesure des émotions subjectives peuvent être des méthodes d'auto-évaluation verbales et non-verbales, soit des méthodes d'observation du comportement impliquant la déduction de l'état émotionnel d'un sujet à partir de ses expressions faciales, de ses caractéristiques vocales et de son langage corporel, (Peterson et al., 2015). Nous nous intéresserons ici aux méthodes d'auto-évaluation verbales et non-verbales.

Dans un premier temps, des méthodes d'auto-évaluation verbales ont été développées. Elles sont basées sur l'évaluation de la composante subjective des émotions, correspondant à la conscience de l'état émotionnel dans lequel les individus se trouvent (Stout and Leckenby, 1986)s. Les méthodes d'auto-évaluation les plus souvent utilisées exigent que les individus expriment leurs émotions verbalement au moyen de questions ouvertes ou qu'ils évaluent leurs émotions sur une batterie d'éléments émotionnels en utilisant des échelles de Likert. C'est le cas, par exemple, de l'échelle « Pleasure-Arousal-Dominance » (PAD) qui présente plusieurs adjectifs d'émotions représentant trois dimensions indépendantes et bipolaires : plaisir, éveil/excitation et dominance (Mehrabian and Russell, 1974). Il est également possible de citer deux autres types d'échelles basés sur la présentation d'adjectifs d'émotions ou de paires d'émotions, que le sujet doit sélectionner suite à la présentation d'un stimulus ou vis à vis d'une expérience vécue : « Emotion Profile Index » de Plutchik (Plutchik, 1980) et « Differential Emotion Scale » d'Izard (Izard, 1977). Les principaux avantages de ces échelles verbales sont qu'elles sont simples, faciles à appliquer et à interpréter. Ce sont également des méthodes peu coûteuses et rapides. Cependant, bien que la plupart des auteurs suggèrent que les échelles émotionnelles verbales sont suffisamment fiables (Desmet et al., 2003; Hupp et al., 2008), elles présentent plusieurs limites. Le premier inconvénient vient des sujets, qui peuvent ne pas vouloir rendre compte de leurs émotions en raison de préoccupations de désirabilité sociale (cela correspond à la tendance du sujet à rapporter une réponse d'une manière qu'ils jugent plus acceptable sur le plan social que ne le serait la "vraie" réponse) (King and Bruner, 2000). De plus, les échelles émotionnelles verbales consistent souvent en une longue liste d'éléments émotionnels, ce qui devient parfois fastidieux pour le sujet et atténue le caractère spontané de

la réponse. Enfin, les comparaisons interculturelles avec ces types d'échelles sont parfois difficiles à réaliser. En effet, pour certains termes liés aux émotions, la traduction peut être difficile puisqu'il n'existe pas de traduction directe, d'un mot en un autre mot.

Pour surmonter ces limites, certaines méthodes d'auto-évaluation non verbales ont été développées. Celles-ci utilisent par exemple des pictogrammes au lieu de mots pour représenter les réponses émotionnelles. L'une des plus courantes est la « Self Assessment Manikin » (SAM) (Bradley and Lang, 1994), qui repose sur l'approche PAD en trois dimensions, développée par Mehrabian et Russel (1974) (Mehrabian and Russel, 1974). Elle présente un ensemble de cinq chiffres pour chaque dimension sur une échelle horizontale de 9 points et les sujets doivent indiquer quel chiffre correspond le mieux à leur état émotionnel après la perception d'un stimulus. Desmet (2003) a également proposé la méthode Product Emotion (PrEmo) conçue pour mesurer les réactions émotionnelles aux produits (Desmet et al., 2003). Elle consiste en 14 animations de bandes dessinées qui expriment des émotions spécifiques (7 plaisantes et 7 désagréables) au moyen d'expressions faciales, corporelles et vocales. Les sujets rapportent, pour chaque animation, à quel point l'émotion représentée a été ressentie après une présentation du produit (stimulus) (échelle de 3 points). Cet outil est basé sur la notion que les individus ont une capacité innée à reconnaître les émotions par le biais des expressions faciales (Ekman, 1994) et du langage corporel (Wallbott, 1998). Afin d'améliorer l'interaction du participant avec une interface visuelle (c'est-à-dire des mesures en cours de traitement), Huisman et Van Hout (2010) ont proposé le « Layered Emotion Measurement tool » (LEMtool) (Huisman and Van Hout, 2010). Dans cette méthode, le sujet choisit en fonction de ses sentiments, un ou plusieurs dessins représentant un personnage de dessin animé dessiné. Celui-ci présente différentes expressions faciales et postures corporelles permettant de caricaturer 8 émotions (4 positives et 4 négatives).

Une méthode a également été développée dans le but de palier aux différents inconvénients rencontré avec les autres outils. Cette méthode Sense'n Feel™ (Mérieux, Nutrisciences) permet ainsi d'évaluer les émotions à l'aide de stimuli visuels. Il s'agit de deux séries de 10 planches qui sont chacune composées d'une dizaine d'images représentant ensemble une émotion ou un trait de personnalité. Cette méthode permet de mesurer les émotions et traits de personnalité projetés liés à des stimuli présentés au sujet (Dreyfuss and Brémaud, 2011; Tahiri et al., 2009). Pour chaque planche le sujet doit indiquer à quel point l'émotion représentée a été ressentie durant l'exposition au stimulus. La méthode Sense'n Feel

™ est basée sur le fait que les jugements et les décisions de tous les jours dépendent fortement des informations visuelles. Près de 80% des informations traitées par notre cerveau sont dédiées à notre système visuel (Wilson, 2004). De plus, les images sont informatives et ont un fort pouvoir évocateur (Bredekamp, 2015). La méthode Sense'n Feel ™ par rapport à la méthode d'auto-évaluation non verbale la plus courante : Self Assesment Manikin (Bradley & Lang, 1994) permet de mesurer des émotions distinctes et pas seulement des états émotionnels généralisés (en termes de dimensions sous-jacentes telles que l'agrément et l'excitation). Comparée aux méthodes d'auto-évaluation verbale, la méthode Sense'n Feel ™ présente l'avantage d'être indépendante de la langue.

Il est important de noter que les méthodes subjectives présentées ici sont complémentaires. Elles ne mesurent pas les mêmes paramètres de la réponse émotionnelle. La combinaison de plusieurs méthodes permet ainsi d'avoir un meilleur aperçu de la réponse émotionnelle d'un sujet. Peu d'études ont utilisé ces techniques dans le domaine clinique. Par exemple, Kleiman et ses collègues (2016) ont utilisé l'échelle « Differential Emotion Scale» pour examiner le ressenti subjectif après avoir induit un stress émotionnel chez un patient souffrant d'un trouble alexithymique de la douleur (Kleiman et al., 2016). La méthode SAM a été utilisée pour étudier la perception émotionnelle dans certaines pathologies : le trouble bipolaire (Lemaire et al., 2014), l'obésité (Miccoli et al., 2018) et chez des sujets sains présentant des symptômes dépressifs (Pollatos et al., 2007). Cependant, ces méthodes sont plus régulièrement utilisées dans l'étude du comportement des consommateurs (Graillot, 1998; Laros and Steenkamp, 2005).

4.3. Une modification de la réactivité émotionnelle dans la dépression

La dépression est un trouble de l'humeur qui est également caractérisé par une hypo-réactivité émotionnelle. En effet, des méta-analyses (Bylsma et al., 2008; Mirabel-Sarron, 2012) ont mis en avant trois courants pouvant expliquer la manière dont la dépression altèrerait la réaction émotionnelle. Dans un premier temps, les sujets dépressifs présenteraient une diminution de la réactivité émotionnelle pour les stimuli à valence positive, appelée « atténuation du positif ». Une augmentation de la réactivité émotionnelle aux stimuli à valence négative est également observée chez ces patients (Beck, 1976), appelée la « potentialisation du négatif ». Enfin, les patients dépressifs auraient une insensibilité au contexte émotionnel

(Rottenberg, 2007a; Rottenberg et al., 2005) c'est-à-dire une réduction de la réactivité émotionnelle pour les stimuli à valence positive et pour les stimuli à valence négative (Nolen-Hoeksema, 1991a; Rottenberg, 2007a).

Une étude a montré qu'une réactivité émotionnelle affaiblie pour des évènements positifs et négatifs seraient un signe prédictif d'une sévérité plus élevée de la symptomatologie dépressive (Peeters et al., 2010). De plus, il a été montré que les patients qui présentent une moindre réactivité émotionnelle pour les évènements ont une moins bonne rémission à 18 mois de suivi thérapeutique. Une réactivité émotionnelle atténuée chez un patient dépressif aura des conséquences sur la façon dont il régulera ses émotions dans différents contextes (Kaviani et al., 2004). Ainsi, les patients dépressifs qui ont le plus faible niveau de réactions face aux stimuli négatifs ont le plus haut niveau de rechute à 1 an (Rottenberg et al., 2005).

Il a également été mis en avant un biais de négativité accru chez les patients dépressifs (Roiser et al., 2012b). De plus, des recherches en neuro-anatomie ont permis de montrer des différences de traitement de l'information négative chez les patients dépressifs (Groenewold et al., 2013). En effet, cette méta-analyse a mis en évidence une activation plus faible au niveau du cortex préfrontal et une activation plus élevée dans les aires limbiques, chez les patients dépressifs, lors du traitement d'émotions négatives ainsi qu'une activité plus élevée dans l'amygdale gauche. Une revue de la littérature a mis en évidence l'existence d'un biais négatif normal chez des adultes sains (Vaish et al., 2008), ce biais négatif serait ainsi amplifié chez les patients dépressifs (Gollan et al., 2008). Il existe une différence dans la région du gyrus frontal inférieur chez les patients dépressifs avec un haut niveau de biais de négativité comparativement aux patients dépressifs avec un faible niveau. Le gyrus frontal inférieur est impliqué dans les processus de régulation spécifique du langage et dans les processus sémantiques (Goldin et al., 2008; Katzev et al., 2013; Poldrack et al., 1999).

4.4. Conclusion partielle

Pour mesurer les émotions, plusieurs types de méthodes subjectives peuvent être utilisées. Chaque méthode présente des avantages et des inconvénients : utilisation ou non du langage, intervention de biais de désirabilité sociale… Dans ce travail, nous avons utilisé la méthode Sense'n Feel™ chez une population de sujets sains présentant des symptômes mineurs de dépression. En effet, il n'existe pas d'études à ce jour ayant étudié les réponses émotionnelles

chez ce type de population. Cela permettra donc d'approfondir les connaissances sur les modifications de réactivités émotionnelles rencontrées dans cette pathologie.

5. Vieillissement et olfaction : cas de la dépression et de la maladie d'Alzheimer

5.1. Liens dépression & maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est la cause de démence la plus fréquente chez la personne âgée. Des anomalies au niveau cérébral sont retrouvées chez ces patients telles que la présence de plaques séniles (composées de peptide béta-amyloïdes) ou des dégénérescences neurofibrillaires (associées à la protéine Tau). Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est basé sur les critères de MacKhann (2011). Ainsi, en pratique clinique, le diagnostic peut inclure, entre autre, la présence d'une démence, un début de maladie insidieux avec une altération progressive de la mémoire et des fonctions cognitives mais également la mise en évidence de mutation génétique (McKhann et al., 2011). Le diagnostic est posé en présence d'un déficit de la mémoire épisodique et d'une autre fonction cognitive suffisamment sévère pour entraîner une perte d'autonomie dans la vie quotidienne (Gasser et al., 2018).

La dépression chez la personne âgée concerne des patients âgés de plus de 65 ans, atteints d'une dépression majeure unipolaire. Il s'agit de patients chez qui le premier épisode est survenu tardivement (après 50 ans) mais également les patients chez qui la dépression montre des épisodes récurrents et qui a débuté plus tôt (Vu and Aizenstein, 2013). En 2002, 1 à 2% des personnes âgées de plus de 65 ans étaient atteintes d'une dépression majeure et 13 à 27% présentaient une dépression mineure d'après les critères du DSM-IV (Olin et al., 2002).

Chez les personnes âgées, les troubles cognitifs sont relativement proches entre la dépression et la maladie d'Alzheimer. En effet, 30 à 40% des patients âgés atteints d'une dépression majeure, sans démence, présentent des troubles cognitifs (Morimoto et al., 2015). En effet, il est possible de retrouver chez ces patients des troubles de la mémoire antérograde ou de la mémoire de travail, des troubles de l'attention ou encore des troubles de la fonction exécutive (Croisile et al., 2011). De la même façon, 60% des patients atteints de la maladie d'Alzheimer à son stade prodromique souffriraient de troubles du comportement et de troubles émotionnels, semblables à ceux observés dans la dépression. Il est ainsi possible d'observer chez ces patients des troubles de l'humeur ou du sommeil, une anhédonie, une apathie ou encore une irritabilité accrue (Espiritu et al., 2001a; Visser et al., 2000).

Le clinicien peut ainsi être confronté à une intrication de certains symptômes et il peut être parfois difficile de faire la distinction entre le déclin cognitif dans le cadre d'un épisode dépressif et le déclin associé à une pathologie de type maladie d'Alzheimer (Dudley et al., 2002a) et inversement dans le cas de patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Certains auteurs suggèrent même qu'il serait presque impossible de discriminer un trouble dépressif majeur pur et un trouble dépressif majeur avec une maladie d'Alzheimer sous-jacente au stade prodromique (Phillips et al., 2010; Schneider et al., 2011). Ainsi, 15% des patients atteints de démence seraient diagnostiqués de façon erronée comme dépressifs et inversement, 30% des patients dépressifs âgés recevraient un diagnostic erroné de démence (Contador et al., 2010).

A partir de ces constatations, plusieurs hypothèses ont vu le jour sur le lien entre la maladie d'Alzheimer et la dépression. Ainsi, le lien entre les deux pathologies pourrait avoir une origine vasculaire. En ce qui concerne la maladie d'Alzheimer, cette théorie postule qu'elle serait en lien avec la détérioration chronique de la perfusion en oxygène des cellules nerveuses par les vaisseaux sanguins et serait due à la présence d'athérosclérose. L'hypoxie précéderait l'apparition de troubles cognitifs (de la Torre, 2004) mais toucherait également deux régions cérébrales : la région hippocampique et la région pariétale inférieure (de la Torre, 2010). Comme nous l'avons expliqué en 1.2.1., la dépression est associée à une augmentation de la production de glucocorticoïdes en réponse à la dérégulation de l'axe du stress. Cela contribue à la formation d'athérosclérose mais contribue également aux facteurs de risques cardio-vasculaires tels que l'obésité, le diabète ou l'hypertension artérielle. Par conséquent, il a été proposé que la répétition d'épisodes dépressifs accentuerait les facteurs de risques cardio-vasculaires, eux-mêmes impliqués dans l'étiologie de la maladie d'Alzheimer. Par ailleurs, il a été confirmé, par une méta-analyse que des antécédents de dépression augmentent le risque de développer une maladie d'Alzheimer (Ownby et al., 2006). Cependant, certaines études n'ont pas mis en évidence de risque accru de la maladie d'Alzheimer lié à la dépression (Becker et al., 2009; Luppa et al., 2013) en particulier si les antécédents de dépression remontent à plus de 10 ans (Brommelhoff et al., 2009).

La dépression conduit à des effets neurotoxiques (Krishnan and Nestler, 2008) tels que l'atrophie des cellules de l'hippocampe (suite à l'hypersécrétion cortisolique) ou la diminution de facteurs neurotrophiques (e.g BDNF). Cela conduirait à des séquelles neurologiques à long-terme, pouvant être impliquées dans la maladie d'Alzheimer. Sierksma (2010) a proposé dans une revue de la littérature un modèle impliquant à la fois l'axe HPA et les systèmes

sérotoninergiques. Dans ce modèle, la libération excessive de glucocorticoïdes, suite au dysfonctionnement de l'axe HPA dans la dépression entrainerait une altération du fonctionnement de récepteurs particuliers tels que les minéralo-corticoïdes, les glucocorticoïdes ou encore les récepteurs 5-HT. Ainsi, ces altérations provoqueraient des changements structuraux au niveau du système limbique et le rendrait plus vulnérable aux neurodégénérescences causées par la maladie d'Alzheimer. Par conséquent, cela accentuerait l'atteinte cognitive et émotionnelle des patients (Sierksma et al., 2010).

La deuxième hypothèse est que la dépression soit un symptôme de la maladie d'Alzheimer. De nombreuses données soutiennent l'hypothèse que la dépression à début tardif constitue un signe prodromique de la maladie d'Alzheimer ou d'un autre type de démence (Bennett and Thomas, 2014; Li et al., 2011; Mirza et al., 2016; Rushing et al., 2014; Schneider et al., 2011; Sun et al., 2008; Tateno et al., 2015) particulièrement lors de la présence concomitante de troubles cognitifs et de pathologie amyloïde. Une dépression majeure surviendrait en effet chez 15 à 25% des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer (Cummings, 1997) et 80% d'entre eux présenteraient des symptômes neuropsychiatriques dont les syndromes affectifs (Robert et Benoit 2010). La dépression serait le symptôme non-cognitif le plus fréquent dans la maladie d'Alzheimer (Aalten et al., 2007) se traduisant généralement par un tableau de dépression mineure (Janzing et al., 1999).

Un examen clinique peut parfois suffire pour orienter le diagnostic vers la maladie d'Alzheimer ou une dépression. Cependant, le développement de bio-marqueurs serait important pour améliorer le dépistage. L'olfaction semble être une piste prometteuse dans le développement de biomarqueurs potentiels de la maladie d'Alzheimer (Djordjevic et al., 2008a; Fusetti et al., 2010; Serby et al., 1991). De plus, de nombreuses anomalies olfactives ont pu être mises en évidence chez les patients dépressifs (cf. 3.2.).

5.2. Troubles olfactifs dans le vieillissement normal et pathologique

Lors du vieillissement normal, des altérations au niveau de toutes les capacités sensorielles peuvent apparaître. L'olfaction a un rôle important dans les comportements sociaux et peut influencer la qualité de vie. Ainsi, une diminution de l'acuité olfactive, appelée

également presbyosmie, peut entraîner une diminution de la qualité de vie. Il s'agit le plus souvent d'une hyposmie (perte partielle de l'odorat) et rarement d'une perte totale de l'odorat, ou anosmie (Biacabe et al., 1999; Bonfils et al., 2004; Demarquay et al., 2008). En effet, une étude aux Etats-Unis a montré que la moitié de la population âgée de 65 à 80 ans présentait des difficultés olfactives majeures et que les trois quarts des personnes de plus de 80 ans seraient anosmiques (Doty et al., 1984c). Selon Venstrom et Amorre (1968), le seuil de détection augmente d'un facteur 2 tous les 10 ans entre 20 et 70 ans (Venstrom and Amoore, 1968). Une étude (Antje et al., 2014) a ainsi relié une perte olfactive à une diminution de l'appétit, des changements de préférences alimentaires se traduisant par une restriction de la variété nutritionnelle. Ces altérations contribuent à une perte de poids et augmente donc le risque de certaines maladies chroniques (Rolls and McDermott, 1991). En ce qui concerne les capacités d'identifications des odeurs des personnes âgées, une étude a mis en évidence que 24,5% d'entre elles présenteraient des altérations. Cette prévalence pourrait atteindre 62,5% pour les personnes comprises entre 80 et 97 ans (Murphy et al., 2002). Ainsi, avec l'âge, il est possible d'observer une augmentation du seuil olfactif, une diminution de l'intensité perçue et des capacités de discrimination et d'identification des odeurs (Biacabe et al., 1999; Charles et al., 2010; Demarquay et al., 2008). Plusieurs pistes sont à suivre afin d'expliquer cette perte de l'odorat. En effet, il est possible d'avoir une altération du neuroépithélium olfactif, une diminution de l'activation de certaines structures cérébrales mais il est également possible d'observer des changements neurochimiques dans le cerveau.

Les troubles de l'odorat sont fréquemment rencontrés dans les pathologies neurodégénératives chez la personne âgée telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson ou encore la démence à corps de Lewy (Bonfils et al., 2004; Demarquay et al., 2008; Devanand et al., 2008; Kranick and Duda, 2008; Murphy, 1999; Murphy et al., 2009; Schubert et al., 2008). En ce qui concerne la dépression du sujet âgé et l'olfaction, peu d'études se sont intéressées aux troubles de l'odorat chez ces sujets. Une étude de Scinska et al., (2008) n'a ainsi pas mis en évidence de différences de la fonction olfactive entre les patients dépressifs âgés (âgé entre 53 et 79 ans) et les sujets contrôles (Scinska et al., 2008).

Concernant la maladie d'Alzheimer, une étude chez des patients atteints a montré que ces patients présentent fréquemment et précocement des troubles olfactifs. Il est estimé que 85 à 90% des patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentent des troubles olfactifs (Demarquay et al., 2008). Il s'agit principalement d'effet sur le seuil de détection (Djordjevic

et al., 2008a), la capacité de discrimination (Djordjevic et al., 2008) et d'identification (Seligman et al., 2013) ou encore de mémorisation des odeurs (Gilbert and Murphy, 2004). La capacité d'identification des odeurs serait altérée plus rapidement que la détection qui ne serait touchée que plus tard dans l'évolution de la maladie d'Alzheimer (Naudin and Atanasova, 2014). Les capacités des jugements d'intensité, d'hédonicité et de comestibilité des odeurs sont préservées dans la maladie d'Alzheimer (Murphy et al., 2009).

Les troubles olfactifs dans la maladie d'Alzheimer surviendraient à un stade précoce de la maladie, avant même l'apparition de troubles cognitifs(Demarquay et al., 2008; Doty, 2008; Murphy, 1999; Murphy et al., 2009; Schubert et al., 2008; Wilson et al., 2009). Ainsi, ils pourraient devenir des facteurs prédictifs de la maladie d'Alzheimer et aider au dépistage plus précoce de la maladie (Demarquay et al., 2008 ; Murphy et al., 2009 ; Wilson et al., 2009).

L'étude des capacités d'identifications pour différencier les patients atteints de la maladie d'Alzheimer des patients dépressifs semble être une piste intéressante puisqu'en effet, il n'a pas été mis en évidence de troubles de la capacité d'identification des odeurs chez les sujets dépressifs (cf. 3.2.) tandis qu'il a été montré une altération de ce paramètre chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Ainsi, des études se sont intéressées à l'utilisation de la capacité d'identification pour distinguer la dépression de la maladie d'Alzheimer (Pentzek et al., 2007 ; Solomon et al., 1998).

5.3. L'intégration des stimuli olfactifs et visuels : test passif d'identification des odeurs

Des études chez les mammifères ont mis en évidence que les informations sensorielles primaires convergeaient vers des structures cérébrales communes telles que l'hippocampe (Deadwyler et al., 1987) ou le cortex orbito-frontal (Carmichael and Price, 1995). Ainsi, des études ont permis de montrer que le cortex orbito-frontal recevait des informations du cortex olfactif primaire et des aires d'associations visuelles (Carmichael and Price, 1995). Chez l'homme, le cortex orbito-frontal participe à l'attention lors de la présence d'un stimulus saillant (Armony and Dolan, 2002). Des études se sont intéressées à l'intégration multimodale en combinant par exemple des stimuli auditifs et visuels. Des sujets qui entendent un mot, orientent alors spontanément leur regard vers l'image qui correspond au mot entendu (Huettig and Altmann, 2005).

Des travaux se sont également intéressés à l'intégration multimodale qui combinait des stimuli olfactifs et visuels (Aguillon-Hernandez et al., 2015; Chen et al., 2013; Seigneuric et al., 2010; Seo et al., 2010) et des phénomènes similaires à ceux évoqués précédemment ont été mis en évidence. Ainsi, la présentation d'une odeur augmente l'exploration visuelle vers les stimuli congruents à l'odeur (Seo et al., 2010). Lors de cette étude, 4 images étaient proposées aux sujets, dont une seule était congruente à l'odeur présentée. Cette étude a également utilisé un système de suivi du regard et deux paramètres ont été sélectionnés pour l'analyse des résultats : le nombre total de fixations et le temps de fixation oculaire. Chen et al., (2013) ont montré qu'une odeur dirigeait l'exploration visuelle, de manière réflexe vers le stimulus visuel correspondant à l'odeur (Chen et al., 2013). L'odeur agirait ainsi comme une caractéristique visuelle dont la présence augmente la saillance de l'objet et guiderait l'attention. Le cortex olfactif serait impliqué dans l'orientation de l'attention visuelle en présence d'un stimulus et l'identification des odeurs serait facilitée par la recherche d'indices visuels (Chen et al., 2013; Gottfried and Dolan, 2003; Seigneuric et al., 2010; Seo et al., 2010).

Ainsi, une méthode a été mise en place, au sein de notre laboratoire qui permet grâce à un appareil de suivi du regard de tester les capacités d'identification des odeurs d'une manière passive (Aguillon-Hernandez et al., 2015). Dans cette étude, 4 images sont présentées au sujet, simultanément avec une odeur. L'une des images est congruente avec l'odeur. L'appareil de suivi du regard permet d'étudier, entre autres, les temps d'exploration des différentes images. Les résultats de l'étude ont ainsi pu mettre en évidence que chez des sujets sains, tous les paramètres de balayage visuel sont influencés par la stimulation olfactive. Une bonne identification est associée à un temps plus long à explorer et regarder l'image cible. Il a été montré également une corrélation entre le temps passé à explorer la cible et le score d'identification qui suggère que l'attention est dirigée sur l'image congruente lorsque l'odeur est correctement identifiée. Les auteurs ont conclu en validant l'intérêt et l'utilisation de cette méthode chez des sujets relativement jeunes (sujets âgés entre 19 et 77 ans, moyenne d'âge de 37,6 ans) et sains pour évaluer les capacités d'identifications olfactives, évitant les limitations verbales présentes dans les méthodes déjà existantes.

5.4. Conclusion partielle

La dépression chez la personne âgée et la maladie d'Alzheimer sont deux pathologies étroitement liées. La mise en évidence de marqueurs biologiques pendant la phase pré-clinique de la maladie d'Alzheimer est un enjeu majeur pour permettre un diagnostic précoce de la maladie. Des biomarqueurs existent déjà à plusieurs niveaux (Albert et al., 2011), tels que le dépôt de béta-amyloïde ou les modifications chimiques associées. Un examen clinique est parfois suffisant pour orienter le diagnostic vers une dépression ou vers un syndrome démentiel mais l'utilisation de biomarqueurs permettrait d'améliorer le dépistage. En effet, 15% des patients avec démence seraient diagnostiqués de façon erronée comme dépressifs et inversement, 30% des patients dépressifs âgés recevraient le diagnostic erroné de démence (Contador et al., 2010).

Des troubles olfactifs existent dans les deux pathologies mais ne semblent pas être les mêmes. L'enjeu est donc de mettre en évidence un paramètre olfactif altéré dans une seule des maladies qui ne soit pas impacté dans la seconde pathologie. L'altération de la capacité à identifier les odeurs apparait comme un marqueur prometteur pour différencier ces deux maladies puisqu'il semble être altéré uniquement dans la maladie d'Alzheimer. Toutefois, les tests actuellement utilisés ne permettent pas de statuer, si les troubles observés relèvent de troubles olfactifs purs ou s'ils proviennent de la pathologie et dans ce cas, s'ils proviennent de troubles dans les processus de traitement de l'information. Cela fera l'objet d'une partie de ce travail. Nous utiliserons donc un test d'identification basé sur des réflexes d'intégration multi sensorielle et non sur un traitement cognitif de haut niveau. Nous verrons que la technique de suivi du regard, fiable et non invasive, est un outil de premier choix pour la mise au point d'un tel test.

6. Objectifs / problématique

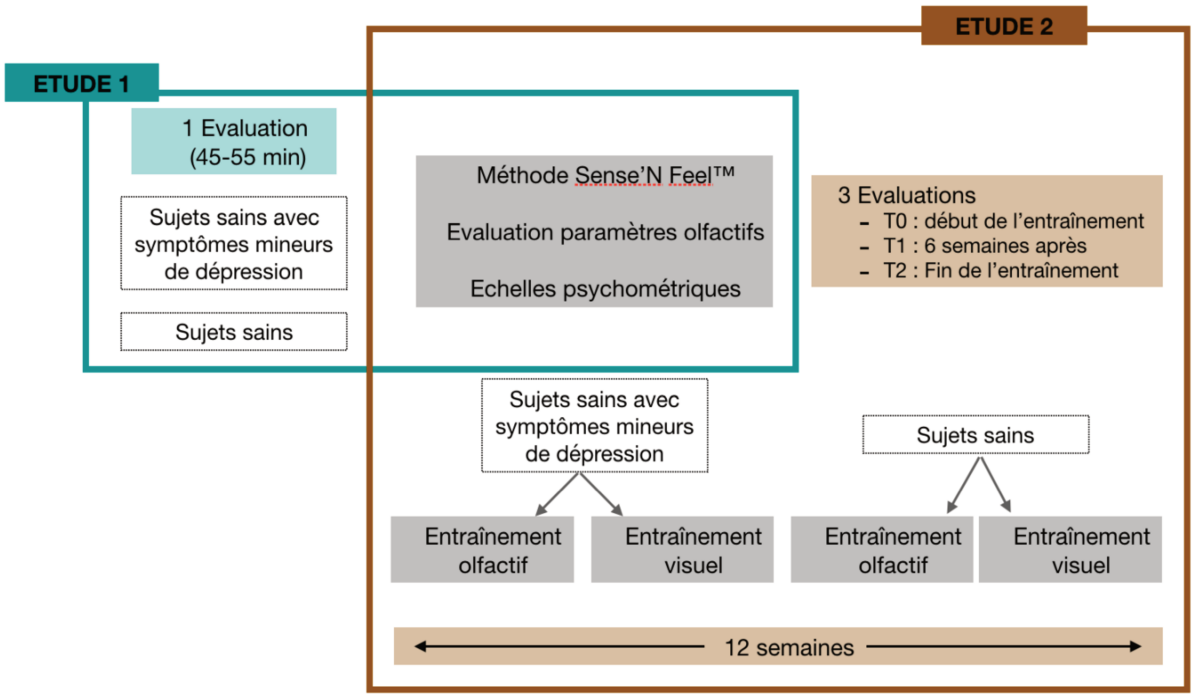
Ce travail de thèse s'est organisé autour de deux objectifs principaux.

<u>Objectif 1.</u> Étudier les effets d'un entraînement olfactif sur une population de sujets présentant des symptômes mineurs de dépression (Figure 5)

Le premier axe de recherche de ce travail s'est inscrit dans l'objectif de mieux appréhender les effets d'un entraînement olfactif quotidien sur la fonction olfactive, la perception émotionnelle et l'état affectif chez une population de sujets sains présentant des symptômes mineurs de dépression. Il se divise en deux études.

Nous avons tout d'abord réalisé une étude pilote dont l'objectif principal était de valider l'utilisation de la méthode Sense'N Feel™ (Mérieux NutriSciences, France), chez une population de sujets sains, présentant des symptômes mineurs de dépression (Etude 1). Cette étude nous a également permis de sélectionner des stimuli olfactifs pertinents qui seront utilisés au cours de la seconde étude. L'étude 1 sera présentée sous la forme d'un article scientifique.

Nous avons ensuite étudié les effets d'un entraînement sensoriel (olfactif ou visuel) de 12 semaines chez des sujets sains présentant des symptômes mineurs de dépression. Au cours de cette étude, nous avons été amenés à évaluer, à 3 temps différents, des paramètres tels que les capacités olfactives (Sniffin Stick Test, Hummel et al., 1997), la perception émotionnelle (Sense'N Feel™) et l'état affectif (niveau de dépression, d'anhédonie, d'anxiété et d'alexithymie) chez nos groupes de sujets. L'évolution de ces paramètres a été suivie au cours de l'entrainement olfactif ou visuel (Etude 2).



<u>Figure 5 :</u> Représentation schématique des études 1 et 2.

D'après les données de la littérature exposées dans l'introduction, voici les hypothèses que nous formulons pour les deux premières études.

<u>Hypothèse n°1 : Performances olfactives et état affectif</u>

D'après les données de la littérature, notre hypothèse principale est, qu'un entraînement olfactif effectué pendant 12 semaines, pourrait améliorer le fonctionnement olfactif global. D'après les résultats de Pollatos et al., (2007), nous supposons également que les sujets présentant des symptômes dépressifs mineurs auront une sensibilité olfactive moins bonne par rapport aux sujets sans symptômes dépressifs.

<u>Hypothèse n°2 : Perception sensorielle / émotionnelle et état affectif</u>

Étant donné que l'anhédonie est un des symptômes cardinaux de la dépression (DSM-5) et d'après les résultats de Naudin et al., (2012, 2013), nous supposons que les stimuli sensoriels positifs seront perçus comme moins agréables par les sujets présentant des symptômes dépressifs mineurs par rapport aux sujets sans symptômes dépressifs.

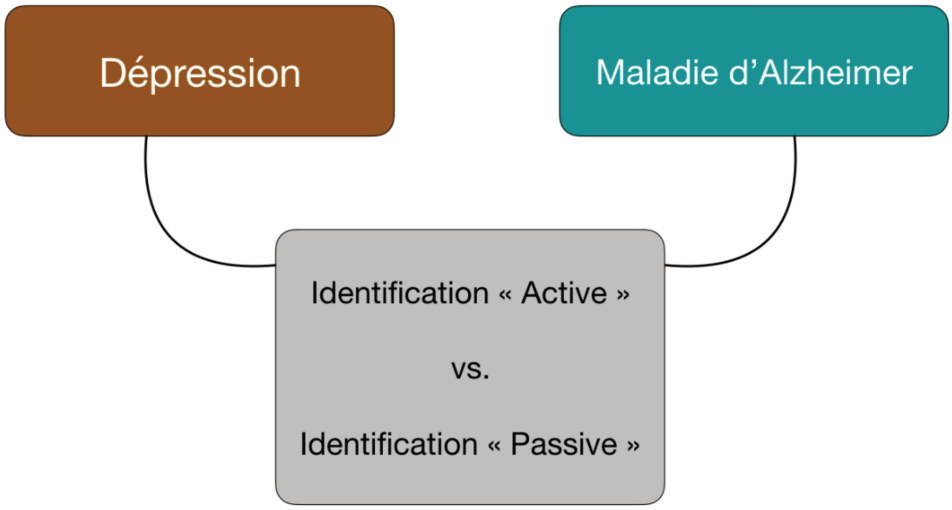
Nous supposons également que les sujets présentant des symptômes dépressifs mineurs vont évaluer comme moins intenses les émotions « positives » et comme plus intenses les émotions « négatives » par rapport aux sujets sans symptômes dépressifs avec la méthode subjective Sense'N Feel™. Cette dernière hypothèse est soutenue par les données de la litérature démontrant une atténuation de la réactivité émotionnelle aux stimuli à valence positive et une augmentation de la réactivité émotionnelle aux stimuli négatifs décrits dans la dépression (Bylsma et al., 2008).

Hypothèse n°3 : Influence de l'entraînement olfactif sur l'état affectif

D'après les données de la littérature, notre hypothèse principale est, qu'un entraînement olfactif effectué pendant 12 semaines, pourrait améliorer le fonctionnement olfactif global et la perception émotionnelle des sujets présentant des symptômes dépressifs mineurs, ce qui pourrait contribuer à l'amélioration de leur état affectif.

<u>Objectif 2.</u> Étude de l'identification « active » et « passive » des odeurs dans la dépression et la maladie d'Alzheimer (Figure 6)

Le second axe de recherche de ce travail s'est inscrit dans l'objectif de mieux appréhender les capacités d'identification des odeurs de patients atteints de la maladie d'Alzheimer débutante et de patients dépressifs. Pour cela, nous avons choisi un test faisant appel à moins de ressources cognitives par rapport à la procédure standard utilisée pour évaluer ce paramètre (test olfactif standardisé de Doty (1984) et Hummel (1997). En effet, nous avons proposé un test d'identification « passive » des odeurs puisqu'il a été montré que les stimuli olfactifs orientent l'exploration visuelle vers un stimulus congruent, et ce, de manière réflexe. Dans cette étude, nous avons donc utilisé un système de suivis du regard afin d'étudier le comportement oculaire de nos populations, lors de la présentation de stimuli olfactifs (congruents ou non). Nous avons également comparé les performances au test d'identification « active » (test standardisé d'identification) des odeurs à celles obtenues au test d'identification « passive » des odeurs (Étude 3).



<u>Figure 6</u> : Représentation schématique de l'étude 3.

<u>Hypothèse n°4 : Performance au test d'identification « active » des odeurs »</u>

D'après la littérature, les patients dépressifs ne présentent pas d'altération de leur capacité d'identification des odeurs. A l'inverse, les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer

présentent des troubles de cette capacité. Ainsi nous supposons que les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer devraient significativement plus échouer au test d'identification « active » des odeurs que les patients dépressifs et les sujets témoins.

Hypothèse n°5 : Évaluation de l'hédonicité et de l'intensité

Les études réalisées chez les populations de patients dépressifs ont mis en avant la présence d'une anhédonie olfactive (Atanasova et al., 2010). Ainsi, nous supposons ici que nos patients dépressifs présenteront cette modification de la perception olfactive tandis que les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer et les sujets sains n'auront pas d'altération de l'évaluation hédonique.

Nous supposons également que les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et les patients dépressifs ne montreront pas de différence par rapport aux témoins concernant l'évaluation de l'intensité des odeurs.

Hypothèse n°6 : Performance au test d'identification « passive » des odeurs

Il n'y a actuellement pas de données disponibles dans la littérature au sujet de l'influence de l'olfaction sur les processus visuels, dans la maladie d'Alzheimer et la dépression. Nous avons donc, comparé les performances au test d'identification « passive » des odeurs à celles du test d'identification « active » au sein de ses populations.

Hypothèse n°7 : Dépendance des tests d'identification « active » et « passive » des odeurs

D'après l'étude de Aguillon-Hernandez et al., (2015), nous avons posé l'hypothèse qu'il existe une corrélation positive entre les scores d'identification obtenus avec la méthode « active » et les mesures obtenus avec la méthode d'identification « passive » des odeurs.

Chapitre 2 – Partie expérimentale

Étude 1. Influence de l'état affectif sur la perception sensorielle et émotionnelle : application de la méthode Sense'n Feel™

1. Introduction

La dépression affecte la capacité pour l'individu à reconnaître les émotions ce qui a une répercussion sur les relations sociales et interpersonnelles (Miwa et al., 2001). Il a été également montré que les patients dépressifs présentent des troubles olfactifs (Clepce et al., 2010a; Croy et al., 2014b; Lombion-Pouthier et al., 2006; Solomon et al., 1998) et par ailleurs, Pollatos et al., (2007) ont montré qu'une diminution de la sensibilité olfactive apparait chez des sujets présentant des symptômes mineurs de dépression (Pollatos et al., 2007).

Dans notre étude, il s'agissait d'étudier la réponse émotionnelle à différents stimuli (olfactifs et gustatif) via une méthode innovante de mesure des émotions, la méthode Sense'n Feel™ (Mérieux NutriSciences, France), sur une population de sujets sains, présentant des symptômes mineurs de dépression. Cette méthode présente des avantages par rapport aux autres méthodes de mesure des émotions déjà existantes. Elle est non-verbale et ainsi indépendante de la langue. Elle se base sur l'utilisation de planches d'images plutôt que sur l'utilisation de listes de mots, puisque les jugements et décisions de la vie quotidienne dépendent fortement de l'information visuelle : les image, en plus d'être informatives, ont un pouvoir évocateur important (Bredekamp, 2015). De plus, la méthode Sense'n Feel™ permet d'évaluer des émotions distinctes et pas seulement un état émotionnel général contrairement à la méthode « Self Assessment Manikin » (Bradley and Lang, 1994). Cette étude a également permis d'observer la perception olfactive sur cette même population pour trois paramètres : l'intensité, la familiarité et l'aspect hédonique. En effet, d'après l'étude de Pollatos et al., (2007) il existe des modifications de la sensibilité olfactive chez des sujets sains avec des symptômes mineurs de dépression. Cependant, l'aspect hédonique, l'intensité et la familiarité, n'ont pas été évalués bien qu'il existe des altérations de ces paramètres (aspect hédonique et intensité) chez les patients dépressifs (Atanasova et al., 2010 ; Lombion-Pouthier et al., 2006 ; Naudin et al., 2012).

Ce travail de recherche est une étude pilote qui a permis de valider l'utilisation de la méthode Sense'n Feel™ chez une population de sujets sains présentant des symptômes dépressifs mais également de sélectionner des stimuli pertinents pour l'étude de la perception émotionnelle qui ont été utilisé dans l'étude 2.

Ce travail a fait l'objet d'un article scientifique soumis dans le journal European Journal of Neuroscience.

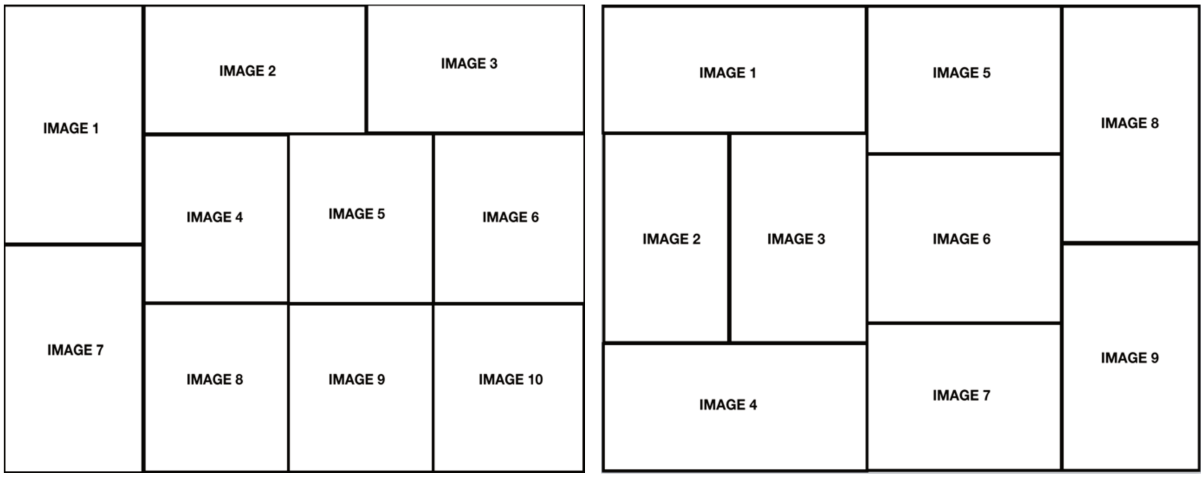
1. Matériel et Méthode

Cent soixante sujets recrutés sur l'Université de Tours ont été inclus dans ce travail de recherche. Au cours de l'unique rendez-vous, 4 échelles psychométriques ont été proposées aux sujets : une échelle de dépression (QIDS) (Rush et al., 2003), une échelle d'anxiété (STAI-Y) (Spielberger et al., 1993), une échelle d'anhédonie (SHAPS) (Snaith et al., 1995) et une échelle d'alexithymie (TAS-20) (Parker et al., 1993). L'échelle QIDS a permis de différencier nos sujets en deux groupes de 80 sujets : si le score était inférieur ou égal à 5 les sujets étaient considérés comme sains, sans symptômes de dépression (groupe CS) tandis que si le score était compris entre 6 et 15, les sujets étaient considérés comme sains mais présentant des symptômes légers de dépression (groupe MDS).

Nous avons choisi d'évaluer le niveau d'anxiété, d'anhédonie et d'alexithymie des participants, puisqu'il s'agit de paramètres pouvant influencer les réponses émotionnelles et la perception des stimuli sensoriels. L'échelle d'anxiété sélectionnée présente l'avantage de mesurer l'anxiété de l'individu au moment de l'évaluation (anxiété état). L'échelle de plaisir de Snaith-Hamilton permet d'évaluer la capacité de l'individu à éprouver du plaisir au cours des derniers jours. L'échelle d'alexithymie permet d'avoir un aperçu des capacités des sujets à identifier et décrire leurs émotions.

La réponse émotionnelle des sujets a été évaluée grâce à la méthode Sense'n Feel™ (Dreyfuss and Brémaud, 2011; Tahiri et al., 2009). Cette méthode est basée sur l'utilisation de 20 planches d'images représentant soit des émotions (10 planches) soit des traits de personnalité (10 planches). La figure 7 présente un schéma de deux planches d'images. Dans ce projet, 5 stimuli ont été présentés aux sujets simultanément à la présentation de la méthode Sense'n Feel™. Les stimuli sont deux composés odorants purs provenant de chez Sigma Aldrich : le benzaldéhyde (odeur d'amande amère) et l'acide butyrique (odeur de beurre rance), et deux arômes alimentaires provenant du site internet « Meilleur du Chef » : l'odeur de fraise et l'odeur d'ail. Le dernier stimulus choisi est un produit alimentaire : une madeleine. Deux des odeurs (amande amère et beurre rance) ont été choisies, car des études antérieures ont démontré une modification de la perception de ces odeurs chez des sujets en dépression majeure (Atanasova et al., 2010 ; Naudin et al., 2014). Les odeurs de fraise et d'ail ont été sélectionnées, car il s'agit d'odeurs alimentaire très familières pour les consommateurs et perçue fréquemment dans la vie quotidienne. La madeleine a été choisie comme stimulus gustatif pour sa forte appréciation

générale et pour sa facilité de conservation (emballage individuel et date de péremption longue préservant ainsi ses qualités organoleptiques et hygiéniques). Pour chaque planche le sujet doit indiquer à quel point l'émotion (ou le trait de personnalité représenté) a été ressentie durant l'exposition au stimulus sur une échelle en 7 point (avec pour les planches « émotions » 1 : ne correspond pas du tout à ce que je ressens et 7 : correspond tout à fait à ce que je ressens et pour les planches « traits de personnalité, 1 : n'illustre pas du tout le trait de personnalité et 7 : illustre tout à fait le trait de personnalité).



<u>Figure 7 :</u> Représentation schématique de planches de la méthode Sense'n FeelTM.

En ce qui concerne l'évaluation sensorielle des différentes odeurs, l'intensité, la familiarité et l'aspect hédonique ont été mesurés sur une échelle linéaire non graduée. Les mêmes évaluations, à l'exception de l'intensité, ont été réalisées pour la madeleine.

2. Principaux résultats

Ce travail a permis de mettre en évidence des différences significatives concernant la perception émotionnelle des stimuli sensoriels, entre les sujets sains et les sujets présentant des symptômes légers de dépression. En effet, les résultats obtenus avec la méthode Sense'n Feel™ ont montré que les sujets MDS (sains avec symptômes mineurs de dépression) donnaient des scores plus faibles pour les stimuli positifs (odeurs de benzaldéhyde et de fraise et la madeleine), concernant des traits de personnalité positifs (chaleureux, apaisant et raffiné) par rapport aux sujets du groupe contrôle. De plus, pour les odeurs positives (benzaldéhyde et fraise) des résultats similaires ont été observés pour l'émotion positive « joie » avec des scores plus faibles chez les sujets du groupe MDS comparativement au groupe contrôle.

Les évaluations psychométriques ont permis de mettre en évidence que les sujets du groupe MDS sont plus anxieux et qu'ils ont un score d'alexithymie plus important que les sujets du groupe contrôle mais ils ne présentent pas d'anhédonie.

Enfin, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre nos groupes concernant les paramètres olfactifs hédonicité, familiarité et intensité.

3. Conclusion

Cette étude est la première à utiliser la méthode Sense'n Feel™ pour étudier l'influence de l'état affectif sur la perception olfactive et émotionnelle.

Dans cette étude, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative pour l'évaluation de l'hédonicité des stimuli entre nos deux groupes de sujets bien que cela ne corresponde pas à l'hypothèse initiale. En effet, il était attendu que les sujets sains avec symptômes mineurs de dépression présenteraient une anhédonie olfactive, comme cela a été déjà observé chez des patients en dépression majeure (Atanasova et al., 2010b). Cependant, nos sujets ne présentaient pas d'anhédonie clinique, d'après les scores obtenus à l'échelle SHAPS, ce qui pourrait expliquer le résultat concernant la perception olfactive hédonique.

Par ailleurs, les résultats de cette étude confortent notre hypothèse initiale d'une perception émotionnelle plus faible pour les stimuli à valence positive chez les sujets présentant des symptômes mineurs de dépression. En effet, nous avons pu observer des différences entre nos groupes de sujets pour les 3 stimuli positifs (la madeleine et les odeurs de benzaldéhyde et de fraise), pour des émotions et/ou traits de personnalité positifs. Ces différences observées avec

la méthode Sense'n Feel™ peuvent s'expliquer par les différences observées dans l'état affectif et émotionnel des sujets, évalué grâce aux échelles de dépression et d'alexithymie.

Il serait intéressant, par la suite, d'étendre cette étude de manière longitudinale afin de suivre l'évolution de l'état affectif en lien avec la perception olfactive et émotionnelle afin de pouvoir détecter les individus plus à risque de développer une dépression. Cela permettrait également de mettre en avant de potentiels marqueurs olfactifs qui constitueraient des facteurs de risques.

Toutes les données relatives à cette étude et leurs interprétations complètes sont présentées dans l'article ci-dessous.

The influence of affective state on sensory and emotional perception: application of the Sense'n Feel™ method

Marion Rochet [a,b], Wissam El-Hage [a,c], Lise Dreyfuss [b,d], Boriana Atanasova [a,b,*]

[a] : UMR 1253, iBrain, Université de Tours, Inserm, 37200 Tours, France

[b] : Faculté Sciences et Techniques, Université de Tours, 37200 Tours, France

[c] : CHRU de Tours, Clinique Psychiatrique Universitaire, 37000 Tours, France

[d] : Mérieux NutriSciences, 91370 Verrières-le-Buisson, France

* Corresponding author:

Boriana Atanasova

Phone: +33(0)247367305

E-mail: atanasova@univ-tours.fr

Abstract:

Emotions play a key role in our daily life through their control over our thoughts and behaviors. While it is commonly accepted that depressive patients have emotional perception disorders, it is important to know how these disorders affect patients' sensory perception to develop products to provide them with better support.

In this study, we first examined the existence of modifications in the emotional perception of subjects with minor depressive symptoms (MDS, n=80) compared with healthy controls (HC, n=80) using a nonverbal method based on pictures to measure projected emotions and personality traits: the Sense'n Feel™ method. The investigated stimuli were two unpleasant and two pleasant odors and one pleasant food product: a madeleine. Second, we investigated the hedonic, familiarity and intensity olfactory perceptions of the subjects using the same stimuli.

No significant difference was found in any olfactory qualities between the two groups. Concerning the pleasant olfactory stimuli, however, we did note that the MDS subjects had a significantly lower score for the positive emotion of joy/happiness than the controls. Additionally, the MDS group's attribution of some positive personality traits for the three pleasant stimuli was significantly weaker than that in the HC group.

These results could be explained by the affective state of the MDS subjects; they were more anxious and more alexithymic compared with the controls. Further research is needed to validate our study in clinically depressed individuals and to determine whether the modifications of the emotional olfactory perception are due to the disease and/or to neuropsychological alterations.

Keywords: Olfaction, depressive symptoms, anxiety, emotion.

1. Introduction

Depression is one of the most common psychiatric illnesses. This disease involves two major symptoms, mood disorder and anhedonia (i.e., a loss of interest in or pleasure from daily activities) (American psychiatric association *et al.*, 2015), and it affects a subject's ability to recognize emotions, which has repercussions on his/her social and interpersonal relationships (Miwa *et al.*, 2001). Depression states are classically associated with an increased sensitivity to negative emotional events and a reduced salience of positive emotional events (Gotlib & Neubauer, 2000; Yoon *et al.*, 2009). These findings were observed using principally visual stimuli, including written words (Dietrich *et al.*, 2000), images (Allen *et al.*, 1999; Wagner *et al.*, 2004; Lee *et al.*, 2007), emotional faces (Gur *et al.*, 1992; Bouhuys *et al.*, 1999; Pause *et al.*, 2003), or videos (Schneider *et al.*, 2012). However, olfaction has rarely been used to investigate emotional perception in depression (Pause *et al.*, 2003), despite the close anatomical links between the olfactory system and the brain circuits involved in emotion. The common brain structures between these two processes are the amygdala, the hippocampus, the orbitofrontal cortex, the insula and the anterior cingulate cortex (Carmichael *et al.*, 1994; Lane *et al.*, 1997; Schultz, 2000; Zald & Pardo, 2000; Zatorre *et al.*, 2000; Haberly, 2001; Gottfried, 2010; Soudry *et al.*, 2011). Odors have been demonstrated to induce a positive or negative affect as well as to modulate behavior, autonomic parameters, and cerebral activity (Lorig *et al.*, 1991; Alaoui-Ismaïli *et al.*, 1997; Gottfried *et al.*, 2002). In addition, some evidence for an impact of emotional induction on olfactory function in healthy subjects has been reported (Chen & Dalton, 2005; Pollatos, Albrecht, *et al.*, 2007). Furthermore, unlike other modalities, olfactory stimuli are not relayed by the thalamus during cortical processing (Gottfried, 2010). The olfactory signal is directly connected to the two key structures involved in memory and emotions, namely, the amygdala and the hippocampus, which may explain why odor-evoked autobiographical memories are more emotional than visual and auditory memories (Herz, 2004)

and why the olfactory memory tends to extend further back in time than the memories created by other types of sensory stimuli (Chu & Downes, 2002). The functioning of these brain areas is also modified in depressive conditions (Drevets, 2003; Campbell *et al.*, 2004; Rogers *et al.*, 2004; Lemogne *et al.*, 2006). It appears, therefore, that the use of olfactory stimuli could be a reliable method by which to study the emotional response in individuals with affective disorders. Indeed, the presence of olfactory alterations in depressive patients has been widely demonstrated (Naudin *et al.*, 2012; Croy & Hummel, 2017; Kazour *et al.*, 2017; Rochet *et al.*, 2018). One study suggested that some of these olfactory disorders (i.e., a decrease in olfactory sensitivity) could also appear in healthy subjects with minor depressive symptoms (Pollatos, Albrecht, *et al.*, 2007). Moreover, one recent study showed that the influence of minor depression on emotional perception may be significant and in some cases comparable in magnitude to that of major depression (Wu *et al.*, 2016). Furthermore, several studies have revealed that "subclinical depression" is a significant risk factor for major depression (Kessler *et al.*, 1997; Cuijpers & Smit, 2004). Therefore, in the present study, we investigated the emotional perception of healthy subjects with minor symptoms of depression in response to olfactory stimuli (odors and odorants). The intimate characterization of this aspect may potentially have clinical implications and might help to elucidate new therapeutic strategies involving both olfactory and emotional functions. We also added as a stimulus one food product usually consumed at breakfast by French people, a madeleine, to explore the emotional perception of this population in a more complex sensory environment. Indeed, in everyday life, individuals are confronted with complex odors and flavor combinations (e.g., food, beverages, perfumes, flowers, etc.). Thus, this experiment reflects more the reality of one subject's olfactory/gustatory environment. Moreover, the importance of using complex sensory stimuli (odorant mixtures) for a better understanding of olfactory perception in mood disorders was also suggested in a previous study (Naudin *et al.*, 2012).

To study the emotional olfactory perception of individuals, we chose to use a recently developed nonverbal method called Sense'n Feel™ (Mérieux NutriSciences, France). This method is based on visual stimuli, namely, two sets of 10 boards, each containing 9 to 10 different pictures to measure projected emotions and personality traits related to the presented stimuli (Tahiri *et al.*, 2009; Dreyfuss & Brémaud, 2011). The 20 boards were created as a result of brainstorming techniques with consumers in focus groups. For each board, the participant reports how strongly the depicted emotion was felt during the exposure to the stimulus. The Sense'n Feel™ method is based on the fact that everyday judgments and decisions are heavily dependent on visual information; almost 80 % of the information processed by the brain is

dedicated to the visual system (Wilson, 2004). Moreover, the images are informative and have a strong evocative power (Bredekamp, 2015). Compared with the most common nonverbal self-report method, the Self-Assessment Manikin (SAM) (Bradley & Lang, 1994), the Sense'n Feel™ method allows for the measurement of distinct emotions and not only generalized emotional states (in terms of underlying dimensions such as pleasantness and arousal). Moreover, compared with verbal self-report methods (in which individuals express their emotions verbally by means of open-ended questions or by rating their emotions on a battery of emotion items by using semantic differentials or Likert scales), the Sense'n Feel™ method is language-independent and can be used in different cultures (Tahiri *et al.*, 2009). Verbal emotional scales often consist of a long list of emotional items, which sometimes becomes tedious for subjects and attenuates the spontaneous nature of the response. Moreover, when using these scales, subjects may be unwilling to report their emotions because of social desirability concerns (the tendency of a subject to report an answer in a way he/she deems to be more socially acceptable than would be his/her "true" answer (King & Bruner, 2000)). The Sense'n Feel™ method consists of a nonverbal measure, i.e., using pictures, therefore avoiding the responsiveness of certain respondents to the measurement process and preventing individuals from being aware of the measure in which they are involved. This nonverbal self-report method has never been used clinically; it was designed expressly for sensorial consumer studies and/or for marketing research. However, it is user-friendly and a quick measure of emotional response; no complex tools or programs are required, which makes this method easy to use and suitable for large-scale research, including clinical research.

Therefore, the purpose of this study was two-fold. First, we examined the existence of modifications in the emotional perception during the presentation of stimuli of subjects with minor depressive symptoms compared with those in a control population using the Sense'n Feel™ method. Second, we investigated olfactory perception in subjects with minor depressive symptoms by studying the evaluation of the hedonic aspect, familiarity and intensity perception of the stimuli. For the two measures, we used the same positive and negative olfactory and gustatory stimuli to trigger different types of emotions in participants. We hypothesized that subjects with minor depressive symptoms would have less emotional perception of positive-valence stimuli and, conversely, more emotional perception of negative-valence stimuli compared with the control subjects. We also expected to observe an alteration in hedonic perception in the population with minor depressive symptoms compared with the controls.

2. Materials and methods

2.1.Participants

One hundred and sixty healthy volunteers recruited mainly at the University of Tours participated in the study. The participants were divided into 2 groups according to their score on the Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report (QIDS-SR) (Rush *et al.*, 2003): (1) 80 subjects with mild (82.5 %) or moderate (17.5 %) depressive symptoms with a QIDS-SR score between 6 and 15 (MDS group), and (2) 80 subjects with minimal depressive symptoms, i.e., healthy controls with a QIDS-SR score less than 6 (HC group). The QIDS-SR is based on a 16-item scale with scores ranging from 1 to 27. In general, scores from 1 to 5 represent minimal depressive symptoms, scores from 6 to 10 indicate mild depression, scores from 11 to 15 indicate moderate depression, scores of 16 to 20 indicate severe depression, and scores of 21 to 27 indicate very severe depression. It is a self-report measure of depressive symptom severity derived from the Inventory of Depressive Symptomatology (IDS). The QIDS-SR scores highly correlate with the Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) total scores (Rush *et al.*, 2003). The QIDS-SR has highly acceptable psychometric properties; it was able to reliably discriminate between individuals with and without a current major depressive episode (MDE). The optimal cutoff score of the QIDS-SR16 for a current MDE was 13 (Surís *et al.*, 2016). Our MDS group presented significantly higher depressive symptoms compared with the controls (t_{158} = 16.79, $P < 0.001$). The MDS group participants were also more anxious (t_{158} = 4.23, $P < 0.001$) (State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Spielberger *et al.*, 1970). They had a higher overall alexithymia score (t_{158} = 4.64, $P < 0.001$) compared with the control group (used scale: TAS-20; (Taylor *et al.*, 1985), (Bagby *et al.*, 1994; Taylor *et al.*, 1997)). Concerning the subdimensions of alexithymia, the evaluations revealed that the individuals in the MDS group had more difficulties than those in the control group in describing (t_{158} = 4.23, $P < 0.001$) and identifying feelings (t_{158} = 4.50, $P < 0.001$). However, no significant difference between groups was found for the tendency of individuals to focus their attention externally (t_{158} = 0.10, $P = 0.92$). Additionally, no significant difference was observed between the groups on the pleasure scale (t_{158} = 1.66, $P = 0.10$) (used scale: the French version of the 14-item Snaith Hamilton Pleasure Scale (SHAPS), (Snaith *et al.*, 1995). The two groups were matched according to gender ($\chi^2_1 = 0.3$, $P = 0.6$), age (t_{158} = -0.7, $P = 0.48$), smoking status ($\chi^2_1 = 0.2$, $P = 0.7$) and education level ($P = 0.06$). The psychometric and demographic characteristics of the participants (mean values with the standard deviations for both groups concerning all scales) are presented in Table 1.

In the recruitment process, all of the participants responded to a detailed questionnaire concerning their health and possible drug treatments. All the subjects declared that they had no personal history of psychiatric disorders. One subject in the DLM group suffered from point sinusitis, but this was not the case during the measurement session. Two additional subjects in the DLM group had an antihistamine treatment, and one subject had a penicillin treatment. Concerning the control group, one subject was diabetic and was treated with Stagid, and one subject presented allergy to pollen and had an antihistamine treatment. The subjects were excluded from the study for the following reasons: (1) a history of neurological and psychiatric disorders or traumatic brain injury, (2) major medical problems, (3) allergy to some odors and/or foods, (4) current substance abuse, (5) current cold, (6) other conditions known to affect olfactory and/or gustatory functioning (i.e., upper respiratory tract infection), and (6) anosmia to the olfactory stimuli used in the present study. Concerning this last point, one subject who had difficulty perceiving butyric acid was excluded from the study. Smokers were instructed not to smoke for at least 30-40 min before testing.

Table 1. Demographic and psychometric characteristics.

	Subjects with minor depressive symptoms (MDS) (n=80)	**Healthy controls (HC) (n=80)**	***P*-value**
Female/male ratio	58/22	55/25	ns [a]
Mean age, years (SD)	31.45 (13.55)	32.95 (12.06)	ns [b]
Age range, years	18-59	19-58	
Smoker/no smoker ratio	14/66	12/68	ns [a]
Educational level: primary/secondary/university ration	3/8/68	3/1/76	ns [a]
Psychometric scales			
QIDS-SR, mean score (SD)	8.33 (2.38)	3.01 (1.53)	< 0.001 [b]
QIDS Range	6-15	0-5	
STAI – State (SD)	38.00 (11.52)	30.63 (10.51)	< 0.001 [b]
SHAPS (SD)	0.95 (1.33)	0.65 (0.92)	ns [b]
TAS-20, mean score (SD)	49.91 (9.67)	43.61 (7.35)	< 0.001 [b]
- Difficulty describing feelings (DDF), mean score (SD)	14.80 (4.0)	12.30 (3.45)	< 0.001 [b]
- Difficulty identifying feeling (DIF), mean score (SD)	17.03 (4.88)	13.79 (4.21)	< 0.001 [b]
- Externally-oriented (EOT) thinking, mean score (SD)	18.09 (4.55)	18.03 (3.53)	ns [b]

[a]: Chi-squared test ; [b]: Student t-test (non-directional); QIDS: Quick Inventory of Depressive Symptomatology; STAI- State: State and Trait Anxiety Inventory; SHAPS: Snaith-Hamilton Pleasure Scale; TAS: Toronto Alexithymia Scale; ns: not significant; SD: standard deviation.

2.2.Sensory stimuli

Five sensory stimuli were used as follows: (1) two chemical food-grade certified molecules (odorants) supplied by Sigma-Aldrich (Illkirch, France): one pleasant (bitter almond, benzaldehyde, BEN) and one unpleasant (rancid odorant, butyric acid, BUT); (2) two food aromas (odors), (Meilleur du chef.com, Bassussarry, France): one pleasant (strawberry, STR) and one unpleasant (garlic, GAR); and (3) one food product: a madeleine (MAD). BEN and BUT were chosen because previous studies have demonstrated a modified perception of these compounds in depressed patients compared to controls (Atanasova *et al.*, 2010; Naudin *et al.*, 2012). STR and GAR were chosen because they are very familiar odorants for consumers and are more complex stimuli (a mixture of several compounds) compared to pure chemical molecules. Throughout the manuscript, the term "odorant" will correspond to benzaldehyde and butyric acid since they are single molecules, while the term "odor" will correspond to the two food aromas since they are a mixture of molecules. Finally, the madeleine was chosen because it is a food product commonly consumed by French people. They are available individually packaged and with a long expiration date, which preserves their organoleptic and hygienic qualities and facilitates their preservation.

The concentrations of the four olfactory stimuli were chosen to be approximately iso-intense and at the supra-threshold level: benzaldehyde, 0.5 ml/l; butyric acid, 1.6 ml/l; strawberry aroma, 500 ml/l; and garlic aroma, 500 ml/l. BEN, BUT and STR were diluted in distilled water, and GAR was diluted in nonodorous mineral oil (Sigma-Aldrich, Illkirch, France). The odorous solutions were poured into 15-ml brown glass flasks (2 ml per flask), and each flask was coded with a random three-digit number. The madeleine was presented on a plate coded with a three-digit number.

2.3.General design

The present study was conducted in accordance with Good Clinical Practice procedures and the Declaration of Helsinki. Ethical approval was obtained (Ethics Committee in Human Research, Tours, France). The experimental procedure was clearly explained to all participants, and written informed consent was obtained prior to testing. The participants were informed of the option to discontinue testing at any time.

Before testing began, all tasks (olfactory and emotional measurements and psychometric scales) were explained to the participants. First, the subjects were asked to smell (or taste in the

case of the madeleine) the odors and to evaluate their olfactory qualities (hedonicity, familiarity and intensity). The evaluation of each olfactory quality lasted approximately 30-40 sec.; this duration was sufficient to avoid habituation and adaptation to the odors. Subsequently, the subjects were asked to smell (or taste) again each stimulus and to evaluate the emotions felt when smelling the tested stimuli by using boards of images representing different emotions and personality traits. Knowing that the emotion elicited by the odor may wane after some time, the subjects were allotted unlimited time for sniffing, and they could smell (or taste in the case of the madeleine) each stimulus several times during the emotional test. Indeed, previous experiments have shown that each individual optimizes his/her parameters of sniffing to obtain maximum sensitivity (Laing, 1983). It must be noted that this procedure was not considered as a source of interindividual differences because, during the experiment concerning emotions, the majority of the participants smelled (or tasted) each stimulus twice. Approximately ten subjects (4-6 of each group) smelled (or tasted) the stimuli only once. Moreover, the time required for the subject to give a response to the questionnaire after each stimulation and the time required for the experimenter to present the following board was sufficient to avoid saturation and adaptation to the odors. Finally, the participants completed the psychometric scales. The measurement session lasted approximately 45-55 min (approximately 5-7 min/stimulus and approximately 3-4 min/psychometric scale), and the different tasks were carried out in the same order for all participants. The order of presentation of the 4 olfactory stimuli was balanced across the stimuli and for all subjects, and it was identical for the groups. The subjects carried out the olfactory and emotional measurements for each stimulus presented one after the other (monadic sequential presentation). The madeleine was presented last because it was a more complex sensory stimulus and to prevent it from influencing the olfactory perception of the other "simple" stimuli. The subjects consumed the madeleine at their own pace to evaluate its hedonic aspect and its familiarity and then to answer the Sense'n Feel™ questionnaire. Before the measurements, the subjects were informed that they must take the flavor of the product into account in their evaluation.

2.4.Emotional test: Sense'n Feel™ method

The Sense'n Feel™ method (Mérieux NutriSciences, France) is an emotion measurement tool based on visual stimuli; it includes two sets of 10 boards each containing 9 to 10 pictures. Each of these 9 to 10 images on the same board represents a specific emotion or personality trait. They are used to measure projected emotions and personality traits related to the presented

stimulus (Tahiri *et al.*, 2009; Dreyfuss & Brémaud, 2011). Here, personality trait refers to the personality one could attribute to the stimulus if it was considered to be a person. This denomination is used to make a distinction between primary emotions, which are known to be universal, such as joy, anger or sadness, and secondary emotions, which are more complex, multidimensional and culture-dependent, such as glamorous, magic or secret. The 10 boards of the first set represented 6 positive emotions (tenderness, trust, curiosity, desire, joy/happiness and surprise) and 4 negative emotions (disgust, anger/nervousness, embarrassment/shame and sadness/nostalgia). The 10 boards of the second set represented the following personality traits: soft/tender, refined, glamorous, tonic/dynamic, soothing/calm/natural, magic/unreal, adventurous/wild, secret/mysterious, cheerful/warm and oppressive/irritating. The 20 boards were presented to the subjects in random order. Each board contained 9 to 10 different pictures. These pictures were very diverse and could represent objects, people, animals, landscapes or reproduce situations common in daily life. The reason why one emotion or personality trait is not translated by one unique picture is the fact that studied emotions are multidimensional, i.e., they can be associated with various representations. For example, there is not only one type of joy. When talking about joy, one can think about the joy of the holidays and the joy of being with one's family but also the joy of passing an exam or the joy of attending a party. Therefore, to be sure to cover all these nuances of joy, we decided to gather several pictures so that one respondent could refer either to one specific picture or to all of them at the same time in a more holistic way. The same approach was used for all emotions and personality traits proposed in the Sense'n Feel™ tool. For the emotions boards, the subject scored the appropriateness of the board presented to describe the emotion felt during smelling the odor or eating the madeleine. With regard to the personality traits boards, the participants had to imagine if the board presented matched a personality trait that might be associated with the stimulus. In both cases, scores ranged from 1 to 7.

2.5. Olfactory test

First, the subjects were invited to smell (odors and odorants) or taste (the madeleine) the five sensory stimuli and to evaluate the pleasantness, familiarity level and intensity of the perceived stimuli on a 10-cm linear scale labeled at each end (highly unpleasant/highly pleasant, unfamiliar stimulus/very familiar stimulus and weak intensity/very strong intensity) and in the middle (neither pleasant nor unpleasant, neither familiar nor unfamiliar and neither

strong nor weak intensity). The resulting response was expressed with a score ranging from 0 to 10. In the case of the madeleine, only the pleasantness and the familiarity level were evaluated.

The hedonic evaluation of the olfactory stimuli was carried out to ensure that BEN and STR were perceived as pleasant stimuli and BUT and GAR were perceived as unpleasant stimuli by the participants of this study. The intensity and the familiarity perception of the sensory stimuli were evaluated to investigate a possible influence of these parameters on the olfactory hedonic and emotional perceptions.

2.6.Statistical analysis

Emotion and personality trait measurements were computed separately for each stimulus with a two-way analysis of variance (ANOVA) using 2 factors, group and emotion (or personality trait), and their interaction (group*emotion) (or group*personality trait). When a significant effect of group*emotion (or group*personality trait) interaction was found, the post hoc Bonferroni test permitted a two-by-two comparison between groups for each emotion (or personality trait). The significance level was corrected for multiple comparisons using Bonferroni correction (Bonferroni- adjusted α-level = 0.005).

Concerning the olfactory tests, for each characteristic of the stimulus (pleasantness, familiarity and intensity), two-way analysis of variance (ANOVA) was carried out to determine the overall significance for the main effects (group: MDS and HC; stimulus: BEN, BUT, STR, GAR and MAD) and their interaction (group*stimulus). As significant effects of stimulus and group*stimulus interaction were found, a two-by-two comparison between groups for each stimulus was carried out using Bonferroni post hoc tests. The significance level was corrected for multiple comparisons using Bonferroni correction (Bonferroni- adjusted α-level = 0.005 for pleasantness and familiarity and 0.008 for intensity).

The Pearson correlation coefficient was used to study the relationship between the subjects' emotional and affective state (evaluated with the psychometric scales) and their olfactory and emotional perceptions of the stimuli. The Pearson coefficient was calculated for the two groups and the significant results obtained in the different tests and scales.

The collected data were analyzed using XLSTAT®-Pro software (Addinsoft, version 2019.1.2.). The α-level was set to 0.05.

3. Results

3.1.Emotional test: Sense'n Feel™ method

Concerning emotions and the BEN odorant, there was a significant effect for the emotion factor ($F_{9,1580} = 63.88$, $P < 0.001$), no significant effect for the group factor ($F_{1,1580} = 0.40$, $P = 0.53$), and a significant group*emotion interaction ($F_{9,1580} = 2.65$, $P = 0.0048$). Comparing the emotional responses of subjects with minor depressive symptoms and the controls (two-by-two comparisons between groups for each emotion) revealed that, for one emotion only (joy/happiness, $P < 0.001$), the mean values of MDS (3.35 ± 1.91) were significantly weaker than those of healthy subjects (4.40 ± 1.89) (Figure 1). For the two unpleasant stimuli (BUT and GAR) and the madeleine (MAD), a significant effect was demonstrated for the emotion factor (BUT: $F_{9,1580} = 187.76$, $P < 0.001$; GAR: $F_{9,1580} = 56.76$, $P < 0.001$; MAD: $F_{9,1580} = 196.36$, $P < 0.001$), but no significant effect was highlighted for the group factor (BUT: $F_{1,1580} = 2.51$, $P = 0.11$; GAR: $F_{1,1580} = 0$, $P = 1.00$; MAD: $F_{1,1580} = 0.63$, $P = 0.43$) or the group*emotion interaction (BUT: $F_{9,1580} = 0.22$, $P = 0.99$; GAR: $F_{9,1580} = 0.13$, $P = 0.99$; MAD: $F_{9,1580} = 0.40$, $P = 0.93$) (Figure 1). Regarding STR, a significant effect was demonstrated for the group ($F_{1,1580} = 3.99$, $P = 0.046$) and emotion ($F_{9,1580} = 197.39$, $P < 0.001$) factors and for their interaction ($F_{9,1580} = 2.29$, $P = 0.02$). A comparison of the emotional responses (Bonferroni test) of both groups showed that only joy/happiness ($P < 0.001$) corresponded significantly less to the felt emotion for subjects with minor depressive symptoms (4.55 ± 1.90) than for the controls (5.56 ± 1.40) (Figure 1).

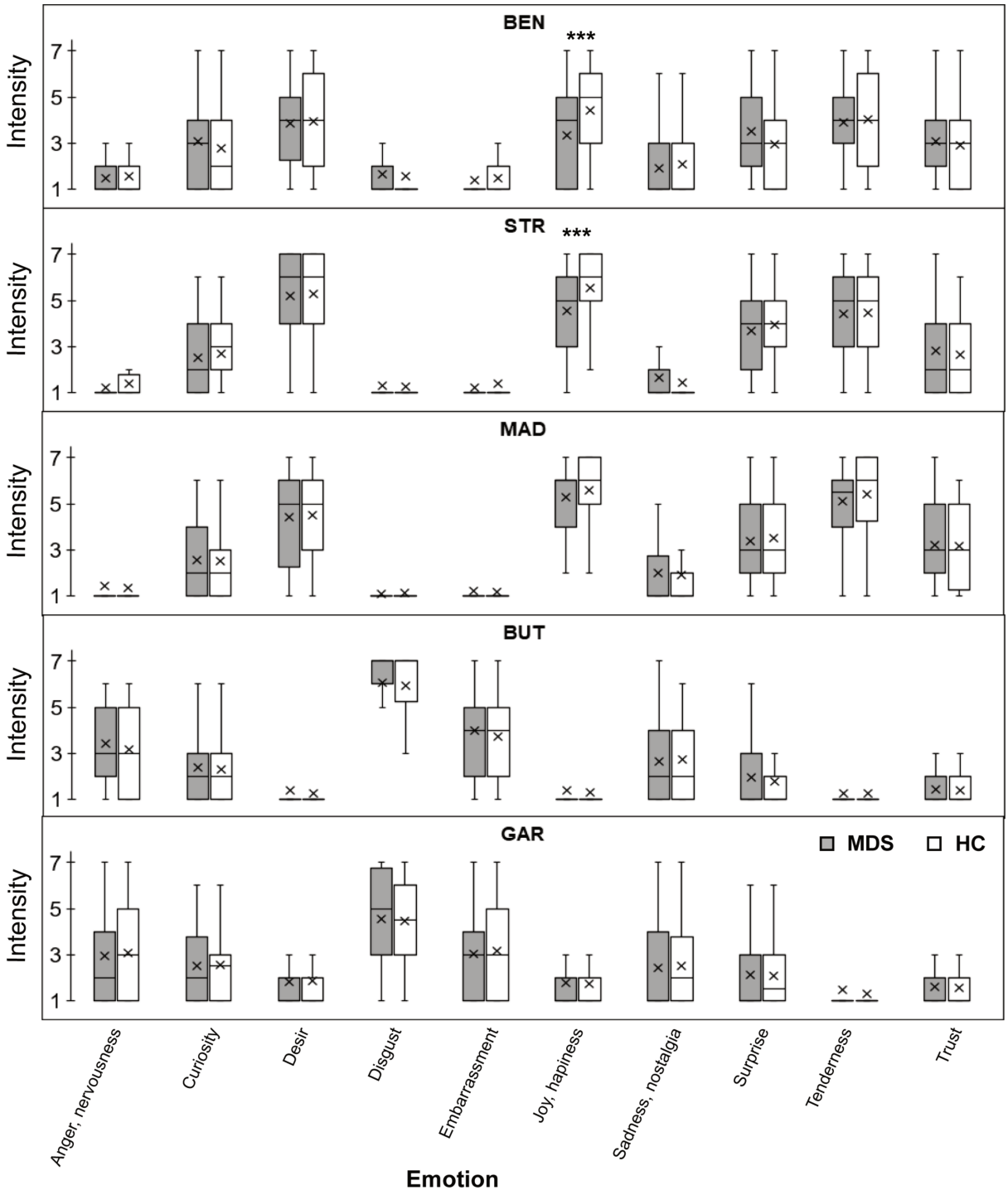


Figure 1. Between-groups comparison of intensity scores of the ten emotions (Sense'n Feel™ method) for the five stimuli (BEN: benzaldehyde; STR: strawberry aroma; MAD: madeleine; BUT: butyric acid and GAR: garlic aroma) evaluated in subjects with minor depressive symptoms (MDS) and in healthy controls (HC), (Bonferroni test; ***: $P < 0.001$). The level of significance was set at $P = 0.005$ to avoid error due to multiple comparisons.

Concerning the personality traits, no significant effect was found for BEN or STR for the group factor (BEN: $F_{1,1580} = 0.05$, $P = 0.82$; STR: $F_{1,1580} = 1.27$, $P = 0.26$), but a significant effect was demonstrated for the personality trait factor (BEN: $F_{9,1580} = 50.26$, $P < 0.001$; STR: $F_{1,1580} = 84.40$, $P < 0.001$) and for the interaction (BEN: $F_{9,1580} = 5.81$, $P < 0.001$; STR: $F_{9,1580} = 2.38$, $P = 0.01$). Comparing the personality trait responses of both groups for the BEN odorant and for each personality trait showed that the mean values of the subjects with minor depressive symptoms were significantly weaker than those of the controls for only two parameters (cheerful/warm, $P < 0.001$; MDS: 4.09 ± 1.75; HC: 5.13 ± 1.66 and soothing/calm/natural, $P < 0.001$; MDS: 3.71 ± 2.10; HC: 5.175 ± 1.74) (Figure 2). A significantly weaker mean value of subjects with minor depressive symptoms (4.10 ± 1.92) compared to controls (5.13 ± 1.57) was also observed for the cheerful/warm ($P < 0.001$) personality trait concerning the STR stimulus. Regarding the MAD stimulus, the two-way ANOVA with interaction indicated a significant effect of the group ($F_{1,1580} = 4.22$, $P = 0.04$) and personality trait ($F_{9,1580} = 116.98$, $P < 0.001$) factors and their interaction ($F_{9,1580} = 3.15$, $P = 0.001$). The Bonferroni test showed a significant difference between both groups only for the refined personality trait ($P < 0.001$); thus, this personality trait was better associated with the madeleine for the controls (3.98 ± 2.05) compared to the subjects with minor depressive symptoms (2.63 ± 1.79) (Figure 2). For the two unpleasant olfactory stimuli (BUT and GAR), a significant effect was shown for the personality trait factor (BUT: $F_{9,1580} = 89.12$, $P < 0.001$; GAR: $F_{9,1580} = 35.34$, $P < 0.001$), but no significant effect was highlighted for the group factor (BUT: $F_{1,1580} = 0.03$, $P = 0.86$; GAR: $F_{1,1580} = 0.01$, $P = 0.93$) or the group*personality trait interaction (BUT: $F_{9,1580} = 1.47$, $P = 0.16$; GAR: $F_{9,1580} = 0.55$, $P = 0.84$) (Figure 2).

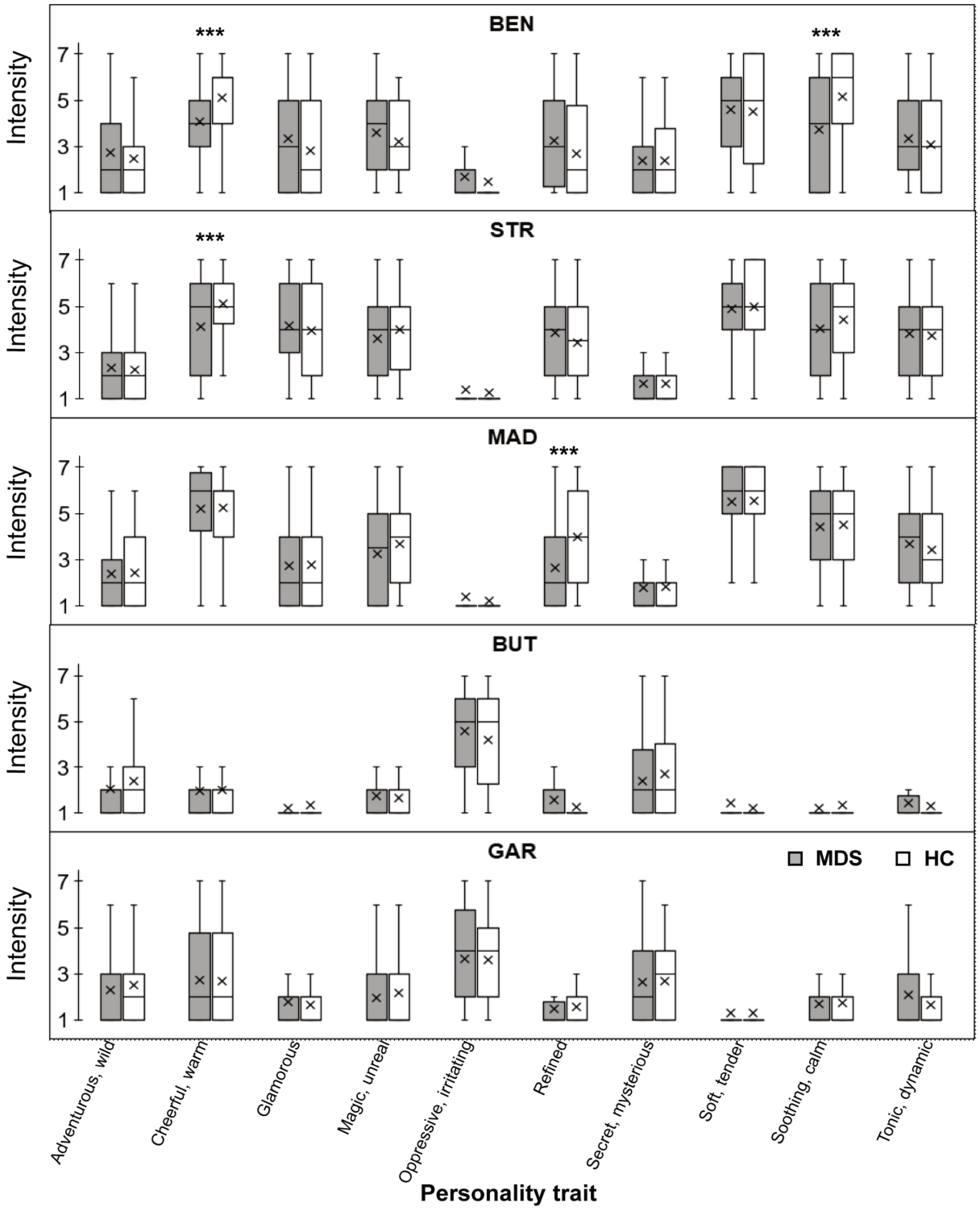


Figure 2. Between-groups comparison of intensity scores of the ten personality traits (Sense'n Feel™ method) for the five stimuli (BEN: benzaldehyde; STR: strawberry aroma; MAD: madeleine; BUT: butyric acid and GAR: garlic aroma) evaluated in subjects with minor depressive symptoms (MDS) and in healthy controls (HC), (Bonferroni test; ***: $P < 0.001$). The level of significance was set at $P = 0.005$ to avoid error due to multiple comparisons.

3.2.Olfactory test

The two-way analysis of variance with interaction indicated a significant effect of stimulus for all olfactory qualities (pleasantness: $F_{4,790} = 322.95$, $P < 0.001$; familiarity: $F_{4,790} = 94.78$, $P < 0.001$, intensity: $F_{3,632} = 25.14$, $P < 0.001$). However, no significant effect was demonstrated for the group factor (pleasantness: $F_{1,790} = 0.002$, $P = 0.96$; familiarity: $F_{1,790} = 0.16$, $P = 0.69$, intensity: $F_{1,632} = 3.26$, $P = 0.07$) or the group*stimulus interaction (pleasantness: $F_{4,790} = 1.07$, $P = 0.37$; familiarity: $F_{4,790} = 0.54$, $P = 0.71$, intensity: $F_{3,632} = 1.00$, $P = 0.39$) concerning all olfactory qualities. The hedonic, familiarity and intensity scores of the four stimuli by two groups are presented in Figure 3.

Regarding the hedonic perception of the stimuli by the participants, the two-by-two multiple comparisons of the means showed that BUT (1.79 ± 1.94) had the lowest hedonic score, followed by GAR (3.75 ± 2.74). The stimuli BEN (7.86 ± 2.13), STR (8.51 ± 2.02) and MAD (8.46 ± 1.99) were evaluated to be more pleasant stimuli. Concerning the familiarity perception of the stimuli, the Bonferroni test demonstrated that BUT (5.35 ± 2.95) was perceived as the least familiar stimulus, followed by GAR (7.69 ± 2.85). STR (9.02 ± 1.44), while MAD (9.51 ± 1.0) was the most familiar stimuli, and BEN (8.79 ± 1.83) had an intermediate level of familiarity; this odorant was perceived to be as familiar as STR but less familiar than MAD. Finally, concerning the intensity evaluation, 3 stimuli were perceived as iso-intense (BEN: 6.86 ± 1.81; BUT: 6.97 ± 2.36 and STR: 7.33 ± 1.86), and GAR (8.50 ± 1.47) was perceived as significantly more intense than the other 3 stimuli.

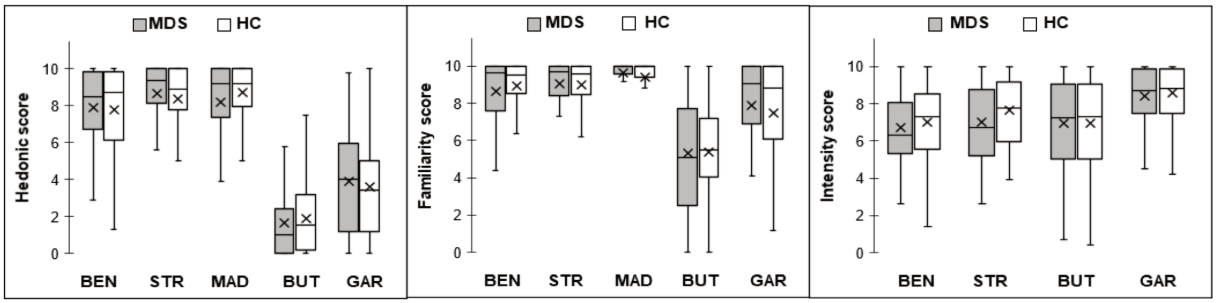


Figure 3. The hedonic, familiarity and intensity scores of the stimuli (BEN: benzaldehyde; STR: strawberry aroma; MAD: madeleine; BUT: butyric acid and GAR: garlic aroma) obtained by the two groups of subjects: subjects with minor depressive symptoms (MDS) and healthy controls (HC).

3.3.Correlations

Concerning the emotional responses of the Sense'n Feel™ method, the mean of the three positive stimuli was used for the computation of the correlation coefficient. For the personality trait responses, the mean of two positive olfactory stimuli (BENZ and STR) was used for the computation of the correlation coefficient.

For the MDS group, a negative significant correlation was observed between the difficulty describing feelings (DDF) score and the personality trait score for positive olfactory stimuli (r = -0.26, P = 0.02). A significant positive correlation was observed between the QIDS score and the personality trait score for positive olfactory stimuli (r = 0.30, P = 0.01). Regarding the HC group, a negative significant correlation was demonstrated between the STAI score and the emotion score for the positive olfactory stimuli (r = -0.25, P = 0.03). The scatterplot for the correlation data is presented in Figure 4.

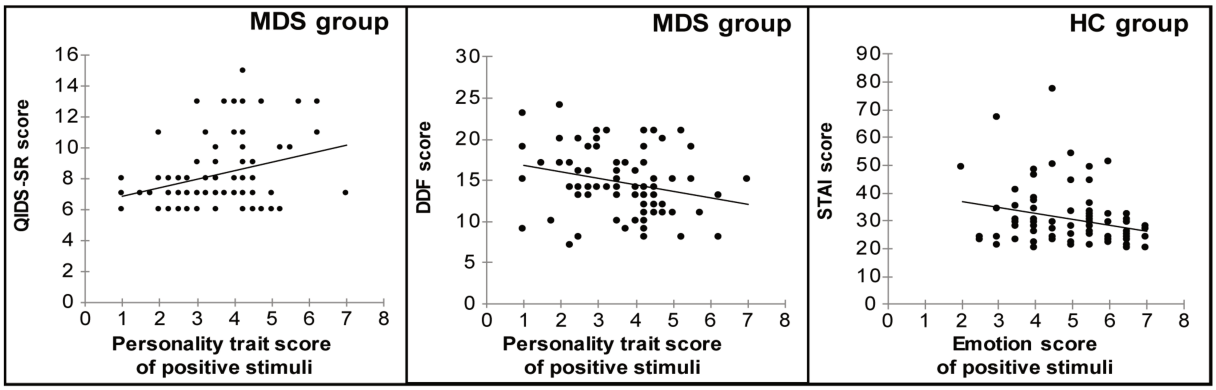


Figure 4. Scatterplot for the correlation data. Relationship between emotional olfactory rating (Sense'n Feel™ method) and psychometric variables for subjects with minor depressive symptoms (MDS) and healthy controls (HC). QIDS-SR: depression score; DDF: difficulty in describing feelings; STAI: anxiety score.

4. Discussion

The main goal of the present pilot study was to explore the emotional perception of subjects with minor depressive symptoms compared with a control population using the innovative Sense'n Feel™ method. The second aim was to investigate the olfactory perception in subjects with minor depressive symptoms by studying the evaluation of the hedonic aspect, the familiarity and the intensity perception of the stimuli. This second aim was explored because

the olfactory qualities of the stimuli cited above could influence the emotional perception of the stimuli.

This is the first study using the Sense'n Feel™ method to investigate the influence of the affective state on emotional and olfactory perception. Moreover, we used chemical molecules, food aromas and one food product (madeleine). The last two types of stimuli are of great interest to the investigation of olfactory/emotional perception in a manner that may be more relevant to ecological perceptual contexts, which is crucial to understanding how individuals represent and adapt to their chemically complex environment. Indeed, this is the first study to explore emotional and olfactory perception in a population with minor depressive symptoms using this experimental approach.

First, concerning the hedonic perception of the stimuli, as expected, the subjects evaluated benzaldehyde, the strawberry aroma and the madeleine as being significantly more pleasant than the butyric acid and garlic aromas. However, no significant difference between the groups was observed for any stimulus concerning the hedonic aspect. These results do not correspond to our initial hypothesis, which was to observe an alteration in hedonic perception in subjects with minor depressive symptoms compared with individuals in the control group. Indeed, previous studies have demonstrated the presence of olfactory anhedonia (less pleasant perception of a pleasant odorant) (Naudin *et al.*, 2012; Naudin, Carl, *et al.*, 2014) and negative olfactory alliesthesia (more unpleasant perception of an unpleasant odorant) (Atanasova *et al.*, 2010; Naudin, Carl, *et al.*, 2014) in depressed patients. Other investigations have found that depressed subjects overevaluate pleasantness (Pause *et al.*, 2001; Lombion-Pouthier *et al.*, 2006). However, a recent study has shown that the severity of depressive symptoms does not affect olfactory function but that the evolution and duration of depression have an effect on olfactory function (Pabel *et al.*, 2018). It would be interesting to follow our DLM population of subjects over a longer period to study an eventual incidence of depressive symptoms on olfactory function. Furthermore, a strong relationship has been reported between clinical and sensory anhedonia in the olfactory (Clepce *et al.*, 2010) and gustatory (Berlin *et al.*, 1998) fields. We did not find any significant difference in the pleasure score (SHAP scale) between our two groups. Consequently, we can assume that the MDS group did not present anhedonia, a cardinal symptom of depression, which could explain our results concerning hedonic olfactory perception of the sensory stimuli. The absence of anhedonia in our MDS group is consistent with the symptoms described in subsyndromal depression in which depressed mood and anhedonia are excluded (Sadek & Bona, 2000; Bali & Jiloha, 2008). Moreover, according to Naudin *et al.* (2012), olfactory anhedonia occurs in the presence of highly emotional odors

(Naudin *et al.*, 2012). Therefore, it would have been interesting to ask the participants to report if the presented stimuli evoked particular memories for them. Indeed, the memories accompanied by strong emotions allow a better memory of the event and thus a better recovery of memories and emotions associated with the presentation of the stimulus (Coles & Heimberg, 2002; Buchanan, 2007; Tyng *et al.*, 2017).

Concerning the intensity perception, no significant difference was observed between the two groups of subjects, which is a finding that corroborates most of the previous data observed in major depression (Pause *et al.*, 2001; Thomas *et al.*, 2002; Lombion-Pouthier *et al.*, 2006; Clepce *et al.*, 2010; Naudin, Mondon, *et al.*, 2014). Likewise, no significant difference was observed between the two groups concerning the perception of the familiarity level of the stimuli. The data in the literature show contradictory results; some authors could not find any change in familiarity ratings associated with depression (Thomas *et al.*, 2002; Naudin, Carl, *et al.*, 2014; Naudin, Mondon, *et al.*, 2014), whereas others found lower familiarity ratings in depressed patients compared with controls (Naudin *et al.*, 2012). Future studies are needed to clarify this aspect of olfaction in depression and in a subclinical degree of depressive symptoms in healthy subjects.

Second, the results of the emotional responses from the Sense'n Feel™ method support our initial hypothesis of lower emotional perception for positive-valence stimuli in MDS subjects compared with controls. Indeed, we found a significantly lower score for the positive emotion of joy/happiness concerning the pleasant olfactory stimuli BEN and STR in the MDS group. Moreover, this group also perceived as weaker some positive personality traits for the three studied pleasant sensory stimuli, such as cheerful/warm concerning BEN and STR, soothing/calm/natural concerning BEN and refined concerning MAD. Additionally, our results demonstrated that these data could not have been influenced by the intensity, the pleasantness or the familiarity of the stimuli perceived by participants because no significant difference between the two groups was observed for these three olfactory qualities. These results suggest the presence of positive attenuation at the emotional olfactory level, which may be explained by the affective state of our MDS group. Indeed, even if the MDS subjects were not suffering from a major depressive episode, they had significantly more depressive symptoms compared with the controls. There are no similar studies carried out with subjects with minor depressive symptoms. However, studying emotion in olfactory perception, Naudin and colleagues (2014a) showed that depressed patients cited significantly more negative emotions such as disgust and sadness compared with controls (Naudin, Carl, *et al.*, 2014). The emotion of disgust was also evaluated as being more intense for patients. The authors suggested that these results are

consistent with the existence of a bias in the perception of emotion conveyed by odors in major depression and could be explained by the dysfunctional and maladjusted cognitive schema in depression (Beck, 1976). However, the impairment in emotional olfactory perception vanishes with antidepressant treatment, suggesting that it is specific to the major depressive episode. In the present study, no significant difference between the two groups was observed for negative emotions, but the differences were highlighted for one positive emotion (joy/happiness) and for several positive personality traits (cheerful/warm, soothing/calm/natural and refined) concerning pleasant stimuli. These inconsistencies might be partly due to differences in the subjects' affective level, the sample characteristics and the methodology (e.g., the method used to evaluate the emotion and the nature of the stimuli). Moreover, contrary to our expectations, a significant positive correlation was observed between the depression level (QIDS score) and the positive personality trait score for pleasant stimuli in the MDS group. The overevaluation of pleasantness perception for positive odors has previously been observed in patients with major depression (Pause *et al.*, 2001; Lombion-Pouthier *et al.*, 2006). The authors found these results surprising, as the depressed subjects usually experience negative emotional cues, and their suggested explanation was that of a functional consequence of brain processes underlying depressive states (Lombion-Pouthier *et al.*, 2006). According to the authors, these alterations could be related to dysfunctions in the orbitofrontal cortex implied in both hedonic and emotional perception. A significant increase in odor pleasantness was also highlighted in healthy individuals after the presentation of pleasant pictures (Pollatos, Kopietz, *et al.*, 2007). Further research comparing the olfactory emotional perception between the subjects with minor symptoms of depression and with a major depressive episode is necessary to clarify this aspect.

Knowing that emotional processing plays a central role in both depression and anxiety, we could assume that the significantly higher anxiety level of participants in the MDS group compared with the controls could also partially explain the decrease in the emotional perception of the pleasant stimuli in this population. Our observations are consistent with previous studies demonstrating altered olfactory processing in healthy anxious subjects (Chen & Dalton, 2005; Takahashi *et al.*, 2016). Takahashi *et al.* (2016) revealed that both state and anxiety trait ratings were significantly associated with reduced olfactory ability, especially in the identification of the pleasant odor. Moreover, it has been reported that odor identification and odor emotional and hedonic perceptions involve the same brain region, namely, the orbitofrontal cortex (Zald & Pardo, 1997; Zald *et al.*, 2002; Grabenhorst *et al.*, 2007); this structure is implicated in both normal and pathological anxiety (Kim *et al.*, 2011; Sladky *et al.*, 2012). A significant negative correlation is highlighted between the STAI score and the emotion score for pleasant olfactory

stimuli in our control group, demonstrating the strong influence of anxiety on emotional olfactory perception.

In the present study, concerning the psychometric evaluations, significant differences between both groups were also observed with the Toronto Alexithymia Scale. Indeed, the MDS subjects had a higher overall alexithymia score (medium level of alexithymia, according to the TAS score) compared to the controls (non-alexithymia, according to the TAS score) and had more difficulties in describing and identifying feelings. Moreover, a significant negative correlation was also observed in the subjects with minor depressive symptoms between their difficulties in describing feelings (DDF score) and the personality trait score for positive stimuli. Thus, we could assume that the higher alexithymic state of the MDS group compared to the controls could also explain the decrease in emotional perception for positive stimuli in this group. Our observations are moderately consistent with previous studies demonstrating that alexithymic individuals show reduced affective priming with both facial expressions (Vermeulen *et al.*, 2006) and emotional words (Suslow, 1998) when compared to non-alexithymic individuals. Conversely, a recent study (Cecchetto *et al.*, 2017) carried out with healthy subjects with different levels of alexithymia (high, medium and low) revealed exaggerated physiological responses to olfactory stimuli for subjects with high and medium alexithymia compared to the low alexithymia group. Moreover, no difference among groups was observed in subjective odor ratings concerning the hedonic aspect, intensity and familiarity levels. Alexithymia has been described in many psychiatric disorders (e.g., eating disorders, depression) and appears to be significantly correlated with depressive states (Hendryx *et al.*, 1991; Luminet *et al.*, 2001). Using only evaluation of olfactory qualities (odor threshold perception and self-rating of odor intensity and pleasantness), Lombion *et al*. (2010) reported that alexithymic patients (depressive and anorexic) overevaluated the intensity and hedonic aspect of odorants compared to non-alexithymic (depressive and anorexic) or control subjects (Lombion *et al.*, 2010). This last study also demonstrated that alexithymic depressed and anorexic patients were significantly more anhedonic than non-alexithymic patients and controls. These observations suggest that the olfactory impairments in depression and anorexia are due not only to the mood disorder but also to alexithymia and anhedonia, which could be heightened in the presence of these diseases but are also personality traits observed in the healthy general population.

The Sense'n Feel™ method has never been used in a subclinical population, and it is therefore unknown if it is suitable for this type of subject. For instance, when using the boards of pictures, the subjects could evaluate the emotional perception conveyed by the pictures and

not by the perceived olfactory stimulus. To try to understand the underlying mechanisms behind the respondents' answers in the present study and eventually exclude this bias, we compared the evaluation of the five stimuli for each emotion and personality trait to verify that the subjects were not always reacting in the same way when faced with the same board of pictures. These analyses were carried out separately in the HC and MDS groups. If the reaction of the subjects had been directed toward the pictures themselves, then we would have expected to find approximately the same level of score every time a given board would have been presented, regardless of the stimulus tested before, which was not the case. Thus, the subjects of the two groups gave different scores to all boards of emotion (except that of curiosity) and for all personality traits (except that of adventurous/wild) when the stimuli changed. This finding confirms that the respondents reacted to these stimuli and not to the pictures (see the "supporting information" file, part I). Another possible bias of using the Sense'n Feel method in subjects with minor depressive symptoms and especially alexithymic individuals is that the task requires subjects to make an evaluation with pictures that are supposed to convey an emotion and that this emotion may by itself be difficult to read and understand for these subjects. To check this aspect, the MDS group was divided into 3 subgroups of subjects with different levels of alexithymia according to the cutoff scoring in the French version of the TAS-20 (Loas *et al.*, 1996). We compared the scores of these 3 subgroups and the HC group concerning the emotions/personality traits and stimuli with significant results. The results highlighted no significant difference between the 3 subgroups of subjects for all stimuli and the emotions/personality traits. However, the HC group evaluated as significantly more intense the positive emotions/personality traits for pleasant stimuli than some subgroups of MDS subjects (see the "supporting information" file, part II). These observations suggest that only the level of alexithymia of the MDS subjects does not affect the obtained results. The decreased scores of the positive emotion/personality traits of pleasant stimuli for MDS subjects could also be due the presence of minor symptoms of depression and to their higher level of anxiety. Our results corroborate the observations in the literature carried out with depressed patients using self-report of emotion (Self-Assessment Manikin) and slides with different hedonic tones as stimuli (Sloan *et al.*, 1997). This last study demonstrated that depressed patients rated positive slides as less pleasant and less arousing, but the difference between depressives and controls for unpleasant slides was not significant. However, the groups did not differ in facial expression (objective method) to positive stimuli. Thus, our observations obtained with the subjective Sense'n Feel™ method need to be confirmed by further studies using objective methods to investigate the emotional perception of sensory stimuli (e.g., studying the facial expression of

the subject or using a measure of the physiological parameters that reflect the subject's emotional reactivity).

Moreover, for our MDS subjects, the personality traits scores for pleasant stimuli correlate negatively with their DDF score. This result suggests that the decrease in the score of the positive personality traits of pleasant stimuli for the MDS group compared to controls may also be affected by the difficulty of MDS individuals describing (or understanding) emotions conveyed by pictures. To test whether the MDS subjects have difficulties in understanding and correctly detecting the intended emotion (or personality trait) conveyed by the pictures on the boards, we carried out a supplementary experiment with 20 subjects with minor depressive symptoms (group MDS') and 20 healthy individuals (group HC'). The participants of the two groups had similar demographic and psychometric characteristics as those of the subjects in the principal study. The results of the supplementary experiment showed that both groups correctly detected the emotion (or personality trait) represented by each board, and no significant difference was observed between the MDS group and controls (see the "supporting information" file, part III). This observation suggests that the decrease in the score of the positive emotion/personality traits of pleasant stimuli for MDS subjects is not due to difficulty in using pictures conveying joy/happiness or other positive personality traits. Nevertheless, future studies are needed to validate the clinical application of the Sense'n Feel™ method.

Some limitations of the present study merit discussion. First, we used only five sensory stimuli; such a limited number of measures could decrease the reliability of the results and increase the noise. Thus, the observations of the present study need to be confirmed by further studies using several other olfactory stimuli with different pleasantness levels that evoke different positive and negative emotions. Furthermore, it could be relevant to use several concentration levels of the chemical products, which might make the test more sensitive to small impairments and may help to increase the number of trials. It could also be relevant to carry out measures comparing the time of sniffing between the subjects to see if this affects the results. It could be useful to create standardized instruments using pure chemical molecules and sensory stimuli reflecting a more typical olfactory and gustatory environment. Moreover, to generalize our findings, we need to confirm them with a larger sample including several age ranges. Second, to determine the depression level of the participants, we used the score of the QIDS-SR and the responses of the subjects to the detailed questionnaire concerning their health and a possible drug treatment. As we targeted participants with subthreshold depression symptoms, we chose the QIDS-SR that was widely used in epidemiological studies, including

the National Comorbidity Survey Replication (Kessler *et al.*, 2003) and treatment trials including STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) (Rush *et al.*, 2003; Trivedi *et al.*, 2006). Thus, the QIDS-SR is an appropriate psychometric measure in this population even though the study lacks other scales measuring different aspects of mental health. Third, the overall olfactory function (including olfactory threshold, identification and discrimination) in the participants was not studied using a standardized test such as Sniffin' Sticks (Hummel *et al.*, 1997). Indeed, the evaluation of the overall olfactory function in future studies could provide important information concerning its influence on the emotional perception conveyed by odors or more complex stimuli (e.g., a madeleine) since a reduced olfactory sensitivity has already been demonstrated in individuals with symptoms of minor depression (Pollatos, Albrecht, *et al.*, 2007). Finally, the TAS-20 scale was used in the present study to evaluate the alexithymia level of our subjects. This scale assesses only the cognitive alexithymia dimension. However, it has been demonstrated that the affective and cognitive alexithymia dimensions may differentially affect the processing of emotions and that they are related to separate neural correlates (Goerlich-Dobre *et al.*, 2014; van der Velde *et al.*, 2014). Therefore, this aspect must be considered in future studies.

In conclusion, using the Sense'n Feel™ method to investigate the influence of the affective state on emotional olfactory perception, we found a lower perception of positive emotions and personality traits in subjects with minor depressive symptoms concerning pleasant stimuli (olfactory stimuli and a madeleine). However, no significant difference between subject groups was found concerning the stimuli's olfactory qualities evaluated with self-rating scales. It would be interesting in future longitudinal studies to follow-up over time the evolution of the affective state and the olfactory emotional perception of the participants with minor depressive symptoms to detect individuals potentially at risk of developing depression. Furthermore, it would be interesting to extend our study to include a clinically depressed population to determine if the modifications of the emotional olfactory perceptions are due to the disease and/or to neuropsychological alterations (anxiety, alexithymia and anhedonia), which would help to clarify their roles in the pathophysiological mechanisms that unite both olfactory emotion perception and depressive disorder.

Acknowledgments

We would like to thank M. Jeanneau, A. Tessier, C. Castor, J.-M. Neyrou and L. Schmitt, who helped in the study recruitment and for their assistance in the sensory and emotional tests.

Funding

None.

Conflict of interests

The authors have no conflicts of interest to report related to this manuscript.

Author contributions

Conceived and designed the experiments: BA, LD, MR, WEH. Performed the experiments: BA, MR. Analyzed the data: BA, LD, MR. Wrote the paper: BA, LD, MR, WEH.

Abbreviations

ANOVA: analysis of variance
BEN: benzaldehyde
BUT: butyric acid
DDF: difficulty in describing feelings
DIF: difficulty in identifying feelings
EOT: externally oriented thinking
GAR: garlic aroma
HC: healthy control
MAD: madeleine
MDS: minor depressive symptoms
QIDS-SR: quick inventory of depressive symptomatology self-level of alexithymia -report
SAM: self-assessment manikin
SD: standard deviation
SHAPS: Snaith-Hamilton pleasure scale
STAI: state-trait anxiety inventory
STR: strawberry aroma
TAS-20: 20-item Toronto alexithymia scale

Running title: Affective state and emotional perception

Keywords: Olfaction, depressive symptoms, anxiety, emotion.

Word counts: 7693

References

Alaoui-Ismaïli, O., Robin, O., Rada, H., Dittmar, A., & Vernet-Maury, E. (1997) Basic emotions evoked by odorants: comparison between autonomic responses and self-evaluation. *Physiol. Behav.*, **62**, 713–720.

Allen, N.B., Trinder, J., & Brennan, C. (1999) Affective startle modulation in clinical depression: preliminary findings. *Biol. Psychiatry*, **46**, 542–550.

American psychiatric association, Crocq, M.-A., Guelfi, J.-D., Boyer, P., Pull, C.-B., & Pull-Erpelding, M.-C. (2015) *DSM-5: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux.

Atanasova, B., El-Hage, W., Chabanet, C., Gaillard, P., Belzung, C., & Camus, V. (2010) Olfactory anhedonia and negative olfactory alliesthesia in depressed patients. *Psychiatry Res.*, **176**, 190–196.

Bagby, R.M., Parker, J.D., & Taylor, G.J. (1994) The twenty-item Toronto Alexithymia Scale--I. Item selection and cross-validation of the factor structure. *J. Psychosom. Res.*, **38**, 23–32.

Bali, S. & Jiloha, R.C. (2008) Subsyndromal Depression — A Review. *Delhi Psychiatry J.*, **11**, 43–47.

Beck, A.T. (1976) *Cognitive Therapy and the Emotional Disorders*. New York Meridian.

Berlin, I., Givry-Steiner, L., Lecrubier, Y., & Puech, A.J. (1998) Measures of anhedonia and hedonic responses to sucrose in depressive and schizophrenic patients in comparison with healthy subjects. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.*, **13**, 303–309.

Bouhuys, A.L., Geerts, E., & Gordijn, M.C. (1999) Depressed patients' perceptions of facial emotions in depressed and remitted states are associated with relapse: a longitudinal study. *J. Nerv. Ment. Dis.*, **187**, 595–602.

Bradley, M.M. & Lang, P.J. (1994) Measuring emotion: The self-assessment manikin and the semantic differential. *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry*, **25**, 49–59.

Bredekamp, H. (2015) *Théorie de l'acte d'image: conférences Adorno, Francfort 2007*, Collection Politique et sociétés. La Découverte, Paris.

Buchanan, T.W. (2007) Retrieval of Emotional Memories. *Psychol. Bull.*, **133**, 761–779.

Campbell, S., Marriott, M., Nahmias, C., & MacQueen, G.M. (2004) Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am. J. Psychiatry*, **161**, 598–607.

Carmichael, S.T., Clugnet, M.C., & Price, J.L. (1994) Central olfactory connections in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.*, **346**, 403–434.

Cecchetto, C., Rumiati, R.I., & Aiello, M. (2017) Alexithymia and emotional reactions to odors. *Sci. Rep.*, **7**, 14097.

Chen, D. & Dalton, P. (2005) The effect of emotion and personality on olfactory perception. *Chem. Senses*, **30**, 345–351.

Chu, S. & Downes, J.J. (2002) Proust nose best: Odors are better cues of autobiographical memory. *Mem. Cognit.*, **30**, 511–518.

Clepce, M., Gossler, A., Reich, K., Kornhuber, J., & Thuerauf, N. (2010) The relation between depression, anhedonia and olfactory hedonic estimates—A pilot study in major depression. *Neurosci. Lett.*, **471**, 139–143.

Coles, M.E. & Heimberg, R.G. (2002) Memory biases in the anxiety disorders: Current status. *Clin. Psychol. Rev.*, **22**, 587–627.

Croy, I. & Hummel, T. (2017) Olfaction as a marker for depression. *J. Neurol.*, **264**, 631–638.

Cuijpers, P. & Smit, F. (2004) Subthreshold depression as a risk indicator for major depressive disorder: a systematic review of prospective studies. *Acta Psychiatr. Scand.*, **109**, 325–331.

Dietrich, D.E., Emrich, H.M., Waller, C., Wieringa, B.M., Johannes, S., & Münte, T.F. (2000) Emotion/cognition-coupling in word recognition memory of depressive patients: an event-related potential study. *Psychiatry Res.*, **96**, 15–29.

Drevets, W.C. (2003) Neuroimaging abnormalities in the amygdala in mood disorders. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **985**, 420–444.

Dreyfuss, L. & Brémaud, D. (2011) Are performances from different countries comparable in a consumer profile task? 9th Pangborn Sensory Science Symposium.

Goerlich-Dobre, K.S., Bruce, L., Martens, S., Aleman, A., & Hooker, C.I. (2014) Distinct associations of insula and cingulate volume with the cognitive and affective dimensions of alexithymia. *Neuropsychologia*, **53**, 284–292.

Gotlib, I.H. & Neubauer, D.L. (2000) Information-processing approaches to the study of cognitive biases in depression. In *Stress, Coping, and Depression*. Lawrence Erlbaum Associates Publishers, Mahwah, NJ, US, pp. 117–143.

Gottfried, J.A. (2010) Central mechanisms of odour object perception. *Nat. Rev. Neurosci.*, **11**, 628–641.

Gottfried, J.A., Deichmann, R., Winston, J.S., & Dolan, R.J. (2002) Functional heterogeneity in human olfactory cortex: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*, **22**, 10819–10828.

Grabenhorst, F., Rolls, E.T., Margot, C., da Silva, M.A.A.P., & Velazco, M.I. (2007) How pleasant and unpleasant stimuli combine in different brain regions: odor mixtures. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*, **27**, 13532–13540.

Gur, R.C., Erwin, R.J., Gur, R.E., Zwil, A.S., Heimberg, C., & Kraemer, H.C. (1992) Facial emotion discrimination: II. Behavioral findings in depression. *Psychiatry Res.*, **42**, 241–251.

Haberly, L.B. (2001) Parallel-distributed processing in olfactory cortex: new insights from morphological and physiological analysis of neuronal circuitry. *Chem. Senses*, **26**, 551–576.

Hendryx, M.S., Haviland, M.G., & Shaw, D.G. (1991) Dimensions of alexithymia and their relationships to anxiety and depression. *J. Pers. Assess.*, **56**, 227–237.

Herz, R.S. (2004) A Naturalistic Analysis of Autobiographical Memories Triggered by Olfactory Visual and Auditory Stimuli. *Chem. Senses*, **29**, 217–224.

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

Kazour, F., Richa, S., Desmidt, T., Lemaire, M., Atanasova, B., & El Hage, W. (2017) Olfactory and gustatory functions in bipolar disorders: A systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **80**, 69–79.

Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K.R., Rush, A.J., Walters, E.E., Wang, P.S., & National Comorbidity Survey Replication (2003) The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*, **289**, 3095–3105.

Kessler, R.C., Zhao, S., Blazer, D.G., & Swartz, M. (1997) Prevalence, correlates, and course of minor depression and major depression in the National Comorbidity Survey. *J. Affect. Disord.*, **45**, 19–30.

Kim, M.J., Loucks, R.A., Palmer, A.L., Brown, A.C., Solomon, K.M., Marchante, A.N., & Whalen, P.J. (2011) The structural and functional connectivity of the amygdala: from normal emotion to pathological anxiety. *Behav. Brain Res.*, **223**, 403–410.

King, M.F. & Bruner, G.C. (2000) Social desirability bias: A neglected aspect of validity testing. *Psychol. Mark.*, **17**, 79–103.

Laing, D.G. (1983) Natural sniffing gives optimum odour perception for humans. *Perception*, **12**, 99–117.

Lane, R.D., Reiman, E.M., Bradley, M.M., Lang, P.J., Ahern, G.L., Davidson, R.J., & Schwartz, G.E. (1997) Neuroanatomical correlates of pleasant and unpleasant emotion. *Neuropsychologia*, **35**, 1437–1444.

Lee, B.-T., Seong Whi Cho, Hyung Soo Khang, Lee, B.-C., Choi, I.-G., Lyoo, I.K., & Ham, B.-J. (2007) The neural substrates of affective processing toward positive and negative affective pictures in patients with major depressive disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **31**, 1487–1492.

Lemogne, C., Piolino, P., Friszer, S., Claret, A., Girault, N., Jouvent, R., Allilaire, J.-F., & Fossati, P. (2006) Episodic autobiographical memory in depression: Specificity, autonoetic consciousness, and self-perspective. *Conscious. Cogn.*, **15**, 258–268.

Loas G., Otmani O., Fremaux D., Leclercle C., Duflot M., & Delahousse J. (1996) Criterion validity, reliability and cutoff scores of the Toronto Alexithymia Scales (Tas and TAS-20). *Encéphale*, **12**, 35-40.

Lombion, S., Bechetoille, B., Nezelof, S., & Millot, J.-L. (2010) Odor perception in alexithymic patients. *Psychiatry Res.*, **177**, 135–138.

Lombion-Pouthier, S., Vandel, P., Nezelof, S., Haffen, E., & Millot, J.-L. (2006) Odor perception in patients with mood disorders. *J. Affect. Disord.*, **90**, 187–191.

Lorig, T.S., Huffman, E., DeMartino, A., & DeMarco, J. (1991) The effects of low concentration odors on EEG activity and behavior. *J. Psychophysiol.*, **5**, 69–77.

Luminet, O., Bagby, R.M., & Taylor, G.J. (2001) An evaluation of the absolute and relative stability of alexithymia in patients with major depression. *Psychother. Psychosom.*, **70**, 254–260.

Miwa, T., Furukawa, M., Tsukatani, T., Costanzo, R.M., DiNardo, L.J., & Reiter, E.R. (2001) Impact of olfactory impairment on quality of life and disability. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, **127**, 497–503.

Naudin, M., Carl, T., Surguladze, S., Guillen, C., Gaillard, P., Belzung, C., El-Hage, W., & Atanasova, B. (2014) Perceptive Biases in Major Depressive Episode. *PLoS ONE*, **9**.

Naudin, M., El-Hage, W., Gomes, M., Gaillard, P., Belzung, C., & Atanasova, B. (2012) State and trait olfactory markers of major depression. *PloS One*, **7**, e46938.

Naudin, M., Mondon, K., El-Hage, W., Desmidt, T., Jaafari, N., Belzung, C., Gaillard, P., Hommet, C., & Atanasova, B. (2014) Long-term odor recognition memory in unipolar major depression and Alzheimer′s disease. *Psychiatry Res.*, **220**, 861–866.

Pabel, L.D., Hummel, T., Weidner, K., & Croy, I. (2018) The impact of severity, course and duration of depression on olfactory function. *J. Affect. Disord.*, **238**, 194–203.

Pause, B.M., Miranda, A., Göder, R., Aldenhoff, J.B., & Ferstl, R. (2001) Reduced olfactory performance in patients with major depression. *J. Psychiatr. Res.*, **35**, 271–277.

Pause, B.M., Raack, N., Sojka, B., Göder, R., Aldenhoff, J.B., & Ferstl, R. (2003) Convergent and divergent effects of odors and emotions in depression. *Psychophysiology*, **40**, 209–225.

Pollatos, O., Albrecht, J., Kopietz, R., Linn, J., Schoepf, V., Kleemann, A.M., Schreder, T., Schandry, R., & Wiesmann, M. (2007) Reduced olfactory sensitivity in subjects with depressive symptoms. *J. Affect. Disord.*, **102**, 101–108.

Pollatos, O., Kopietz, R., Linn, J., Albrecht, J., Sakar, V., Anzinger, A., Schandry, R., & Wiesmann, M. (2007) Emotional stimulation alters olfactory sensitivity and odor judgment. *Chem. Senses*, **32**, 583–589.

Rochet, M., El-Hage, W., Richa, S., Kazour, F., & Atanasova, B. (2018) Depression, Olfaction, and Quality of Life: A Mutual Relationship. *Brain Sci.*, **8**, 80.

Rogers, M.A., Kasai, K., Koji, M., Fukuda, R., Iwanami, A., Nakagome, K., Fukuda, M., & Kato, N. (2004) Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: a review of neuropsychological and imaging evidence. *Neurosci. Res.*, **50**, 1–11.

Rush, A.J., Trivedi, M.H., Ibrahim, H.M., Carmody, T.J., Arnow, B., Klein, D.N., Markowitz, J.C., Ninan, P.T., Kornstein, S., Manber, R., Thase, M.E., Kocsis, J.H., & Keller, M.B. (2003) The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol. Psychiatry*, **54**, 573–583.

Sadek, N. & Bona, J. (2000) Subsyndromal symptomatic depression: a new concept. *Depress.*

Anxiety, **12**, 30–39.

Schneider, D., Regenbogen, C., Kellermann, T., Finkelmeyer, A., Kohn, N., Derntl, B., Schneider, F., & Habel, U. (2012) Empathic behavioral and physiological responses to dynamic stimuli in depression. *Psychiatry Res.*, **200**, 294–305.

Schultz, W. (2000) Multiple reward signals in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.*, **1**, 199–207.

Sladky, R., Höflich, A., Atanelov, J., Kraus, C., Baldinger, P., Moser, E., Lanzenberger, R., & Windischberger, C. (2012) Increased Neural Habituation in the Amygdala and Orbitofrontal Cortex in Social Anxiety Disorder Revealed by fMRI. *PLOS ONE*, **7**, e50050.

Sloan, D.M., Strauss, M.E., Quirk, S.W., & Sajatovic, M. (1997) Subjective and expressive emotional responses in depression. *J. Affect. Disord.*, **46**, 135–141.

Snaith, R.P., Hamilton, M., Morley, S., Humayan, A., Hargreaves, D., & Trigwell, P. (1995) A scale for the assessment of hedonic tone the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. *Br. J. Psychiatry*, **167**, 99–103.

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

Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., & Lushene, R.E. (1970) Test Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Consulting Psychologists Press, Palo Alto, California.

Surís, A., Holder, N., Holliday, R., & Clem, M. (2016) Psychometric validation of the 16 Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report Version (QIDS-SR16) in military veterans with PTSD. *J. Affect. Disord.*, **202**, 16–22.

Suslow, T. (1998) Alexithymia and automatic affective processing. *Eur. J. Personal.*, **12**, 433–443.

Tahiri, N., Dreyfuss, L., & Nicod, H. (2009) *Cross Cultural Study: How Do Consumers Describe Products ? - Comparison of Sensory Profiles Done by 4 Consumer Panels in France, Italy, Portugal and China*. 8th Pangborn Sensory Science Symposium, 26-30 July, Florence, Italy.

Takahashi, T., Nishikawa, Y., Yücel, M., Whittle, S., Lorenzetti, V., Walterfang, M., Sasabayashi, D., Suzuki, M., Pantelis, C., & Allen, N.B. (2016) Olfactory sulcus morphology in patients with current and past major depression. *Psychiatry Res. Neuroimaging*, **255**, 60–65.

Taylor, G.J., Bagby, R.M., & Parker, J.D.A. (1997) *Disorders of Affect Regulation: Alexithymia in Medical and Psychiatric Illness*, Disorders of affect regulation: Alexithymia in medical and psychiatric illness. Cambridge University Press, New York, NY, US.

Taylor, G.J., Ryan, D., & Bagby, R.M. (1985) Toward the development of a new self-report alexithymia scale. *Psychother. Psychosom.*, **44**, 191–199.

Thomas, H.J., Fries, W., & Distel, H. (2002) [Evaluation of olfactory stimuli by depressed patients]. *Nervenarzt*, **73**, 71–77.

Trivedi, M.H., Rush, A.J., Wisniewski, S.R., Nierenberg, A.A., Warden, D., Ritz, L., Norquist, G., Howland, R.H., Lebowitz, B., McGrath, P.J., Shores-Wilson, K., Biggs, M.M., Balasubramani, G.K., Fava, M., & STAR*D Study Team (2006) Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am. J. Psychiatry*, **163**, 28–40.

Tyng, C.M., Amin, H.U., Saad, M.N.M., & Malik, A.S. (2017) The Influences of Emotion on Learning and Memory. *Front. Psychol.*, **8**.

van der Velde, J., van Tol, M.-J., Goerlich-Dobre, K.S., Gromann, P.M., Swart, M., de Haan, L., Wiersma, D., Bruggeman, R., Krabbendam, L., & Aleman, A. (2014) Dissociable morphometric profiles of the affective and cognitive dimensions of alexithymia. *Cortex*, **54**, 190–199.

Vermeulen, N., Luminet, O., & Corneille, O. (2006) Alexithymia and the automatic processing of affective information: Evidence from the affective priming paradigm. *Cogn. Emot.*, **20**, 64–91.

Wagner, V., Müller, J.L., Sommer, M., Klein, H.E., & Hajak, G. (2004) [Changes in the emotional processing in depressive patients: a study with functional magnetoresonance tomography under the employment of pictures with affective contents]. *Psychiatr. Prax.*, **31 Suppl 1**, S70-72.

Wilson, T.D. (2004) *Strangers to Ourselves: Discovering the Adaptive Unconscious*. Belknap, Cambridge, Mass London.

Wu, X., Chen, J., Jia, T., Ma, W., Zhang, Y., Deng, Z., & Yang, L. (2016) Cognitive Bias by Gender Interaction on N170 Response to Emotional Facial Expressions in Major and Minor Depression. *Brain Topogr.*, **29**, 232–242.

Yoon, K.L., Joormann, J., & Gotlib, I.H. (2009) Judging the intensity of facial expressions of emotion: depression-related biases in the processing of positive affect. *J. Abnorm. Psychol.*, **118**, 223–228.

Zald, D.H., Mattson, D.L., & Pardo, J.V. (2002) Brain activity in ventromedial prefrontal cortex correlates with individual differences in negative affect. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **99**, 2450–2454.

Zald, D.H. & Pardo, J.V. (1997) Emotion, olfaction, and the human amygdala: Amygdala activation during aversive olfactory stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **94**, 4119–4124.

Zald, D.H. & Pardo, J.V. (2000) Functional neuroimaging of the olfactory system in humans. *Int. J. Psychophysiol.*, **36**, 165–181.

Zatorre, R.J., Jones-Gotman, M., & Rouby, C. (2000) Neural mechanisms involved in odor pleasantness and intensity judgments. *NeuroReport Rapid Commun. Neurosci. Res.*, **11**, 2711–2716.

Étude 2. Étude des effets d'un entraînement olfactif quotidien sur l'état affectif et la perception sensorielle et émotionnelle du sujet

1. Introduction

L'étude précédente a montré que des sujets avec des symptômes de dépression mineure présentaient des perceptions émotionnelles modifiées concernant les émotions et les traits de personnalité positifs lors de la présentation de stimuli olfactifs et gustatifs. Dans ce travail, nous avons souhaité étudier les effets d'un entraînement olfactif sur les performances olfactives, la perception émotionnelle et l'état affectif sur le même type de population : des sujets sains avec des symptômes mineurs de dépression en utilisant la même méthode subjective de mesure des émotions.

Comme évoqué en introduction, plusieurs études ont démontré les effets bénéfiques d'un entraînement olfactif sur différents types de populations (Altundag et al., 2015; Geißler et al., 2014; Haehner et al., 2013; Hummel et al., 2009; Wegener et al., 2018). En effet, il a été mis en évidence chez des sujets ayant des pertes olfactives suite à des infections, qu'un entraînement olfactif de 12 semaines permettait d'améliorer le fonctionnement olfactif global pour 30% de ces sujets, quel que soit l'origine de la perte olfactive (origine post-infectieuse, post-traumatique ou idiopathique) (Hummel et al., 2009). D'autres études ont reproduit l'entraînement olfactif proposé par Hummel et ses collaborateurs, à savoir, un entraînement d'une durée de 12 semaines, avec 4 odeurs (rose, eucalyptus, clou de girofle et citron) à sentir, 2 fois par jour (Hummel et al., 2009), en modifiant certains paramètres tels que la durée (Altundag et al., 2015; Damm et al., 2014; Geißler et al., 2014; Wegener et al., 2018), le nombre d'odeurs à sentir pendant l'entraînement (Altundag et al., 2015) ou encore le type de population (âgées, patients parkinsonien…) (Haehner et al., 2013; Wegener et al., 2018). Dans notre étude, nous avons proposé à nos participants un entraînement olfactif d'une durée de 12 semaines, avec un panel de 28 odeurs afin de compléter les connaissances sur les effets de ce type de stimulation. Nous avons choisi d'ajouter 24 odeurs à notre entraînement olfactif afin d'éviter des effets de lassitude chez nos participants et d'optimiser le bon suivi de l'entraînement. De plus, nous avons ajouté une évaluation 6 semaines après le début de l'entraînement afin d'avoir un meilleur aperçu de l'évolution des différents paramètres olfactifs et des états affectifs et émotionnels de nos sujets.

Une étude de Wegener (2018) a mis en évidence les effets bénéfiques d'un entraînement olfactif de 5 mois sur la fonction olfactive qui s'étend à l'humeur générale et aux symptômes dépressifs (Wegener et al., 2018). Dans cette étude, des sujets de plus de 50 ans ont soit suivi un entraînement olfactif quotidien soit réalisé quotidiennement des Sudokus. Les résultats de l'étude ont montré une amélioration chez 20% des sujets entraînés de leur score TDI, correspondant à la somme des scores obtenus avec le test « Sniffin Stick » pour le seuil de détection, pour la capacité de discrimination et pour la capacité d'identification des odeurs. Des améliorations ont été plus particulièrement observées au niveau du seuil de détection et des capacités de discrimination. De plus, l'étude a révélé une diminution significative du score obtenu à l'échelle de dépression (Beck Depression Inventory) pour les sujets ayant suivi l'entraînement olfactif (Wegener et al., 2018), suggérant ainsi un effet positif sur l'état affectif des sujets. Les individus dépressifs présentent une anhédonie mais également des troubles anxieux et émotionnels. Ainsi, nous avons choisi dans notre étude d'évaluer les niveaux d'anxiété, l'anhédonie et l'alexithymie des participants à l'aide des échelles psychométriques. Cela nous a permis d'observer si l'entraînement olfactif avait un effet sur les symptômes de la dépression mais également de pouvoir caractériser sur quel aspect il agissait chez nos sujets.

Au cours des dernières décennies, plusieurs études ont démontré le lien fort entre la dépression et l'olfaction en mettant en évidence des marqueurs olfactifs d'états dépressifs (sensibilité olfactive ou évaluation de l'hédonicité des odeurs) et de trait de la maladie (biais négatifs dans l'évaluation de l'intensité, capacité d'identification des odeurs dans un mélange binaire) (Naudin et al., 2012). Par ailleurs, il a été démontré chez des sujets sains que la présence de symptômes dépressifs mineurs (score BDI, Beck Depression Inventory, inférieur à 10) entraîne une modification de la perception olfactive dans le sens d'une diminution de la sensibilité (Pollatos et al., 2007). Ainsi, dans notre étude, nous avons observé les effets d'entraînement sensoriel, et plus particulièrement olfactif et visuel sur une population de sujets sains, présentant des symptômes mineurs de dépression. L'étude des individus sains présentant des symptômes mineurs de dépressions pourrait permettre, à long terme, de détecter les individus « à risques » de développer une dépression et pourrait ainsi aider à la mise en place d'outil thérapeutique potentiel. De plus, il a été montré par de nombreuses études que les patients dépressifs présentent des troubles de l'olfaction à différents niveaux et que la dépression et les processus olfactifs sont liés par des aires cérébrales communes telles que l'amygdale ou les bulbes olfactifs. Ainsi, au vu du lien important entre la dépression et

l'olfaction, l'utilisation des odeurs semble être une voie pertinente pour approfondir les connaissances sur cette pathologie.

Comme nous l'avons évoqué dans la précédente étude, les patients avec symptômes mineurs de dépression présentent des troubles de la perception émotionnelle positive pour des stimuli positifs. Dans cette deuxième étude, nous avons souhaité approfondir les résultats de l'étude pilote (cf. Etude 1) en étudiant les réponses émotionnelles des participants via la méthode Sense'n Feel™ en réponse à des stimuli émotionnels olfactifs, afin d'observer les effets d'un entraînement sensoriel sur la perception émotionnelle. De plus, nous avons proposé à nos participants un questionnaire d'alexithymie afin d'évaluer les difficultés liées à l'identification, la différenciation et l'expression des émotions.

L'objectif global de notre étude était d'étudier les effets d'un entraînement sensoriel olfactif pendant 12 semaines sur une population de sujets sains présentant des symptômes de dépression mineure. Pour ce faire, deux groupes de sujets ont suivi un entraînement olfactif : un groupe de sujets sains, correspondant au groupe témoin (TEM-EO) et un groupe de sujets sains présentant des symptômes mineurs de dépression (DLM-EO). De plus, nous avons ajouté deux groupes de sujets qui ont suivi un entraînement visuel (un groupe de sujets sains (TEM-EV) et un groupe de sujets sains avec des symptômes mineurs de dépression (DLM-EV) afin d'avoir deux groupes contrôles pour l'entraînement. Nous avons choisi un entraînement visuel plutôt qu'avec une autre modalité sensorielle car il n'y avait pas d'études qui avait choisi ce type de contrôle et qu'il s'agissait d'un entraînement facile à mettre en place et facile d'utilisation pour les sujets. En effet, dans la littérature, les groupes contrôles devaient faire d'autres tâches qu'un entraînement sensoriel ou encore aucune tâche (Hummel et al., 2009; Wegener et al., 2018).

Pour cette étude, il s'agissait d'observer plusieurs éléments : (i) la perception olfactive des sujets (le seuil de détection, les capacités de discrimination et d'identification, l'évaluation de l'hédonicité, la familiarité et l'intensité), (ii) la perception émotionnelle (avec la méthode Sense'n Feel™) et (iii) d'observer les changements de leur état affectif (évaluation du niveau d'anxiété, d'anhédonie, d'alexithymie et de dépression). Nous avons évalué ces changements à trois temps de l'étude (au début, 6 semaines après le début et 12 semaines après le début de l'entraînement) dans le but d'avoir un aperçu des changements après 6 semaines d'entraînement puisque dans la littérature, les évaluations avaient lieu principalement au début et à la fin de l'entraînement olfactif (Haehner et al., 2013; Hummel et al., 2009).

Ainsi, sur la base des données de la littérature et de travaux préliminaires réalisés dans notre laboratoire, nous avons supposé que :

- Les participants sains présentant des symptômes de dépression mineurs (groupes DLM-EO et DLM-EV) auraient un score plus faible quant à leur capacité olfactive, plus particulièrement une diminution du seuil de détection, par rapport aux sujets sans symptômes dépressifs (groupes TEM-EO et TEM-EV) au début de l'étude.
- Le suivi d'un entraînement olfactif pendant 12 semaines devrait permettre une amélioration de la fonction olfactive globale des sujets sains avec symptômes de dépression (DLM-EO) mais aussi des sujets sains sans symptômes de dépression (TEM-EO).
- Le suivi d'un entraînement olfactif pendant 12 semaines devrait permettre une amélioration de la perception émotionnelle et affective des sujets sains présentant des symptômes de dépression mineurs (DLM-EO).
- Les stimuli sensoriels positifs seront perçus comme moins agréables par les sujets présentant des symptômes dépressifs mineurs (groupes DLM-EO et DLM-EV) par rapport aux sujets sans symptômes dépressifs (groupes TEM-EO et TEM-EV).
- De plus, les sujets présentant des symptômes dépressifs mineurs (groupes DLM-EO et DLM-EV) vont évaluer comme moins intenses les émotions « positives » et comme plus intenses les émotions « négatives » par rapport aux sujets sans symptômes dépressifs (groupes TEM-EO et TEM-EV).

2. Matériel et méthode

2.1. Participants

Soixante-seize participants ont été recrutés pour cette étude via des annonces sur le site de l'Université de Tours et par e-mail via des associations Tourangelles. Sur ces participants, 4 ont été retirés de l'étude puisqu'ils ont abandonné leur entraînement. Les sujets ont été répartis en 4 groupes différents : 2 groupes de sujets sains sans symptômes dépressifs (TEM) et 2 groupes composés de sujets sains présentant des symptômes dépressifs mineurs (DLM). Ces 2 groupes de sujets (TEM et DLM) sont chacun subdivisés en deux autres groupes en fonction de l'entraînement sensoriel suivis : deux groupes pour l'entraînement visuel (TEM-EV et DLM-EV) et deux groupes pour l'entrainement olfactif (TEM-EO et DLM-EO). Le tableau 3 (ci-dessous) récapitule les différentes caractéristiques des participants en fonction des groupes de sujets participant à l'étude.

Il avait été demandé aux participants de ne pas se parfumer, de ne pas fumer et de ne pas manger dans l'heure précédent les rendez-vous.

Cette étude a reçu un avis favorable du Comité de Protection de la Personne Sud Méditerranée III (le 04/07/2018) et a été réalisée en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques et la déclaration d'Helsinki. Les patients ont été informés de la procédure expérimentale avant leur participation et ont donné leur consentement pour la participation à cette recherche.

Tableau 3 : *Récapitulatif des données démographiques des participants à l'étude 2.*

La réalisation de tests statistiques (cf. dernière colonne du tableau) a permis de mettre en évidence un appariement des participants inclus dans les 4 groupes pour les paramètres : âge, genre, aspect tabagique et niveau d'étude. a : ANOVA ; b : Test du Khi2 ; c : Test de Fisher.

	DLM EO	**DLM EV**	**TEM EO**	**TEM EV**	**p-value**
Effectif	n = 17	n = 14	n =22	n = 19	/
Age moyen ± écart-type	23,11± 4,64	26,29 ± 9,38	24,09 ± 5,13	21,47 ± 1,38	p =0,15[a]
Ratio H/F	8/9	6/8	7/15	8/11	p =0,79[b]
Ration fumeur/non-fumeur	4/13	4/10	4/18	2/17	p = 0,58[c]
Niveau socio-éducatif, score moyen*± écart-type	3 ± 0,34	2,71 ± 0,59	2,86 ± 0,34	3 ± 0	p=0,11[a]

* *Le niveau socio-éducatif a été mesuré sur une échelle à trois niveaux (1, 2 et 3, correspondant respectivement aux niveaux primaire, moyen et secondaire).*

2.2. Procédure

Durant les 12 semaines d'entrainement, les sujets ont suivi un entrainement sensoriel (attribué lors de leur inclusion) et ont été conviés à trois rendez-vous d'1H30 : le premier rendez-vous le jour de l'inclusion (T0), le deuxième après 6 semaines d'entrainement (T1) et enfin, le troisième après les 12 semaines d'entraînement (T2). Lors de ces trois rendez-vous des évaluations émotionnelles (méthode Sense'n Feel^{TM}), olfactives (« Sniffin'Sticks test ») ainsi que des évaluations psychométriques ont été réalisées. L'ordre de réalisation de ces évaluations est reporté dans le *tableau 4* ci-dessous. Ce travail de recherche s'est déroulé à l'UFR Sciences et Techniques de l'Université de Tours dans les locaux de l'équipe « Psychiatrie Neurofonctionnelle » (UMR 1253, iBrain).

Tableau 4 : *Ordre de réalisation des évaluations lors d'une séance*

Tests	Ordre de réalisation
Consentement	1
Questionnaire démographique	2
Méthode Sense'n Feel™	3
Sniffin' sticks test	5
Échelle Alexithymie	6
Échelle d'anxiété (STAI-Y)	7
Échelle d'anhédonie (SHAPS)	8
Échelle de dépression (QIDS)	9

2.3. Mesures de la perception émotionnelle

2.3.1. Méthode Sense'n Feel™

Cet outil de mesure des émotions a été mis au point par la société *Biofortis*. Il s'agit d'une méthode non verbale interculturelle basée sur des stimuli visuels qui permet une évaluation subjective de la perception émotionnelle (Tahiri et al., 2009). Elle se compose de deux séries de planches d'images. La première série est constituée de dix planches représentant chacune une émotion (attendrissement, confiance, curiosité, désir, joie/gaieté, surprise, dégout, colère, gêne/embarras, tristesse). La deuxième série, également composée de dix planches, représente des traits de personnalité (doux/tendre, étouffant, secret/mystérieux, chaleureux/joyeux, magique, raffiné, aventureux, glamour, apaisant/calme, tonique/joyeux).

La méthode s'utilise en simultanée avec la présentation d'un stimulus sensoriel et dans notre étude il s'agit de trois stimuli olfactifs et d'un produit alimentaire : une madeleine. Ainsi, en pratique, une odeur est présentée au sujet, celui-ci peut la sentir autant de fois qu'il le désire. En même temps, les planches « émotions » sont présentées les unes après les autres, puis les planches « traits de personnalité » sont présentées. Pour chacune des planches, et pour les 4 stimuli, les sujets ont noté leur ressenti émotionnel. En d'autres termes, il est demandé au sujet de noter sur une échelle allant de 1 à 7 (avec 1 : « ne correspond pas du tout à ce que je ressens » et 7 : « correspond tout à fait à ce que je ressens ») si l'émotion présentée sur la planche correspond à son ressenti pendant qu'il sent l'odeur ou mange la madeleine. En ce qui concerne

les planches « traits de personnalité », il est demandé au sujet de noter si le trait de personnalité présenté illustre ou non le stimulus, avec une échelle allant de 1 à 7 également (avec 1 : « n'illustre pas du tout » et 7 : « illustre tout à fait ») (Annexe 6 et 7).

2.3.3. Stimuli utilisés

Quatre stimuli ont été présentés aux sujets lors de l'évaluation de la perception émotionnelle durant la méthode Sense'n Feel™ : 3 odeurs (benzaldéhyde, acide butyrique et arôme de fraise) et 1 madeleine. Les odeurs ont été sélectionnées suite à l'étude présentée précédemment (cf. Etude 1). Les stimuli ont été préparé dans des flacons marrons de 30 mL, avec dans chaque flacons 2mL de la solution. L'odeur de Fraise (Meilleur du chef, Bassussarry, France) a été préparée à une concentration de ½, l'odeur de benzaldhéhyde (Sigma, Illkirch, France) a une concentration de 0,5 mL/L et enfin l'acide butyrique (Sigma, Illkirch, France) a une concentration de 1,6 mL/L. Toutes les odeurs ont été diluées dans de l'eau distillée. En qui concerne les odeurs, deux sont qualifiées comme « agréables » : la fraise et le benzaldéhyde et une est qualifié de « désagréable » : l'acide butyrique. Les échantillons ont été codés et l'ordre de présentation des stimuli a été établi par un plan carré latin pour les 3 odeurs. La madeleine a toujours été présentée en dernier aux sujets afin d'éviter que sa dégustation n'influence la perception olfactive des autres stimuli. L'ordre de présentation n'était pas le même d'un sujet à l'autre lors d'une même séance, mais le même pour chaque groupe de sujets.

2.4. Mesure de la perception olfactive : Sniffin Stick Test (Burghart)

2.4.1. Évaluation du seuil de détection

Le test d'évaluation du seuil de détection du Sniffin Stick Test (Hummel et al., 1997) (Burghart) permet d'évaluer le seuil de détection pour l'odeur du 2-phényl éthanol. Le test se compose de 16 triplets de stylo. Chaque triplet se constitue d'1 stylo odorant et de deux stylos inodore (contenant le solvant : le propylène glycol). Chaque triplet correspond à une dilution du 2-phényl éthanol avec le triplet 1 le moins dilué et le triplet 16 le plus dilué. Avant de débuter le test, le stylo odorant du triplet 1 est présenté au sujet afin qu'il prenne connaissance de l'odeur du 2-phényl éthanol. Le test débute ensuite par la présentation du triplet 16 au sujet. Celui-ci doit indiquer quel est le stylo odorant parmi les trois. Tant que le sujet ne donne pas deux bonnes réponses successives pour un même triplet, l'expérimentateur monte en concentration. Puis, l'expérimentateur va diminuer en concentration jusqu'à ce que le sujet se trompe une fois. Il en

est ainsi jusqu'à réaliser 7 inversions. Le seuil de détection correspond à la moyenne arithmétique des 4 dernières inversions.

2.4.2. Capacité d'identification

Le test d'identification des odeurs évalue la capacité des participants à identifier des odeurs. Il se compose de 16 stylos odorants différents. L'objectif pour le participant est d'identifier l'odeur perçue dans chaque stylo parmi 4 descripteurs présentés sur des fiches (une fiche par odeur). C'est un test à choix forcé multiple. Le score correspond au nombre de bonnes réponses obtenues.

2.4.3. Capacité de discrimination

Ce test évalue la capacité des participants à discriminer deux odeurs. Il se compose de 16 triplets de stylos où, pour chaque triplet, 2 stylos ont la même odeur et 1 stylo a une odeur différente. La tâche demandée au sujet est d'indiquer le stylo qui contient l'odeur différente des deux autres. Le score correspond à la somme de bonnes réponses obtenues.

2.5. Échelles psychométriques

2.5.1. Auto-questionnaire court sur les symptômes de la dépression (QUIDS-SR16)

Ce test permet d'évaluer les symptômes de la dépression au moyen d'un auto-questionnaire. Il se compose de 16 items, répartis en 9 domaines : perturbation du sommeil (Q1-4), humeur triste (Q5), diminution/augmentation de l'appétit/du poids (Q6-9), concentration (Q10), autocritique (Q11), idées suicidaires (Q12), intérêt (Q13), énergie/fatigue (Q14) et agitation/retardement psychomoteur (Q15-16).

Pour chaque question, le sujet choisissait parmi 4 propositions celle qui lui correspondait le plus. Il était possible de distinguer 5 niveaux de dépression en fonction du score : 1-5 : pas de dépression 6-10 : dépression douce, 11-15 : dépression modérée, 16-20 : dépression sévère, 21-27 : dépression très sévère (Rush et al., 2003).

2.5.2. Échelle de Plaisir Snaith-Hamilton (SHAPS) :

Cette échelle est composée de 14 items qui permettent d'évaluer le niveau d'anhédonie des sujets (Snaith et al., 1995). Elle couvre 4 domaines : intérêts/passe-temps (Q1,4 et 9), interaction sociale (Q2,7,8,13 et 14), expérience sensorielle (Q5, 6, 11 et 12) et nourriture/boisson (Q3 et 10). Chaque item de cette échelle offre 4 possibilités de réponses (fortement en désaccord, en désaccord, d'accord, fortement d'accord), le sujet devait choisir parmi les 4 ce qui correspondait le plus à son ressenti. Pour déterminer le niveau d'anhédonie, un score total, allant de 0 à 14 a été calculé. Ainsi, il devenait possible de distinguer plusieurs niveaux : 0 : absence d'anhédonie, 3 ou plus : réduction significative de la capacité hédonique et 14 : anhédonie complète. Le score est donc proportionnel au niveau d'anhédonie.

2.5.3. Échelle d'anxiété État forme Y à 20 items de Spielberger (STAI Forme Y)

Cette échelle permet d'évaluer de façon indépendante l'anxiété sur le moment mais aussi l'anxiété habituelle du sujet (Spielberger et al., 1993). La version utilisée ici était l'échelle d'Anxiété-Etat – AE (STAI forme Y-A). Vingt items dont 10 items inversés ont permis de déterminer ce que ressentait le sujet « à l'instant ». Afin de déterminer le niveau d'anxiété, le score total se calcule en faisant la somme des notes pour chaque question. Chaque item apportait 1 à 4 point(s), permettant de distinguer 5 niveaux d'anxiété selon le score total : < 35 : anxiété minimale, 36 à 45 : anxiété faible, 46 à 55 : anxiété élevée et > 66 : anxiété très élevée.

2.5.4. Échelle d'Alexithymie de Toronto à 20 items TAS-20

Cette échelle permet d'évaluer la capacité des sujets à identifier et décrire leurs émotions. Elle est divisée en 20 questions, réparties en 3 dimensions : la difficulté à identifier ses états émotionnels (DIE), la difficulté à décrire ses propres états émotionnels à autrui (DDE) et la pensée orientée vers l'extérieur (PE) (Parker et al., 1993). Chaque question apportait 1 à 5 point(s) selon la réponse. En faisant le score total, plusieurs catégories d'individus peuvent être distingués : ≤ 44 : les non alexithymiques, entre 44 et 56 : les intermédiaires (alexithymie possible) et ≥ 56 : les alexithymiques.

2.6. Entraînement sensoriel

2.6.1. Entraînement olfactif

L'entrainement olfactif a consisté à une stimulation olfactive quotidienne pour le sujet pendant une durée de 3 mois. Les odeurs ont été sélectionnées à l'aide d'un pré-test réalisé avec 24 personnes. Elles devaient être au niveau supra-liminaire, iso-intenses, et avec une valence hédonique positive ou neutre (Annexe 8). Vingt-huit odeurs ont ainsi été sélectionnées pour ce projet (Annexe 9) D'après l'étude d'Altungad et al., (2015), l'ajout d'odeurs supplémentaires à l'entraînement (8 odeurs : menthol, thym, mandarine, jasmin, thé, bergamote, romarin et gardenia) par rapport à l'entraînement de Hummel et al., (2009) (4 odeurs : alcool phénhyléthylique, eucalyptol, citronellal et eugenol) améliorait les résultats obtenus lors du suivi de l'entraînement. Ainsi, nous avons choisi d'ajouter 24 odeurs en plus de celle de l'étude de Hummel et al., (2009) de telle sorte que les odeurs changeaient d'un jour à l'autre mais qu'elles soient les mêmes d'une semaine à l'autre. L'objectif étant d'éviter un effet de lassitude pour les sujets. Chaque jour, le sujet a dû sentir 4 odeurs différentes en suivant les instructions formulées dans son cahier de bord. Les odeurs étaient présentées dans des flacons bruns de 30 mL contenant 2mL de l'odeur.

2.6.2. Entraînement visuel

L'entrainement visuel consistait à regarder quotidiennement 4 images. Les images ont été choisies dans une banque d'images validée « The International Affective Picture Systems » (IAPS), développé par Lang *et al.,* (2008). Nous avons choisi dans cette banque 168 images à valence positive ou neutre. Pour éviter la lassitude des sujets envers les images et les tâches demandées, celles-ci étaient différentes d'un jour à l'autre mais les mêmes sur une période de deux semaines (les semaines 1 et 2 avaient les mêmes images qui changeaient tous les jours, soit 7x4 = 28 images pour deux semaines et soit 28x6 = 168 images pour les 12 semaines d'entraînement).

Chaque sujet a également reçu un carnet de suivis de l'entraînement (olfactif et visuel). Dans ce carnet, les sujets pouvaient ainsi retrouver les odeurs à sentir (ou les images à regarder) du jour (Annexe 10). De plus, chaque jour, les sujets avaient une question concernant l'entraînement. Par exemple, il était demandé d'évaluer l'hédonicité des 4 odeurs du jour (Annexe 10) ou des images. A la fin de chaque semaine, les sujets pouvaient indiquer s'ils

avaient manqué des séances d'entraînement, s'ils avaient été malade ou tout autre incident ayant pu empêcher l'entraînement sensoriel. Les données de ces carnets n'ont pas été analysées car ils permettaient de motiver les sujets à suivre l'entraînement.

2.7. Analyse statistique

Le test du Khi 2 a été utilisé pour comparer la répartition par sexe entre les groupes. Le test exact de Fisher a été appliqué pour comparer l'aspect tabagique entre les groupes (la valeur attendue dans 4 cellules concernant cette variable qualitative était inférieure à 5). Les comparaisons des âges et niveau d'étude entre les groupes ont été calculés avec une analyse de variance (ANOVA) à un facteur : âge ou niveau d'étude.

Concernant l'analyse statistique des échelles psychométriques, pour chacune d'entre elles (QIDS, SHAPS, STAI et TAS-20 et ses sous-domaines DIE, DDE et PE), une analyse de variance à un facteur a été effectuée par groupe (TEM-EO, TEM-EV, DLM-EO et DLM-EV) et par temps (T0, T1 et T2). Une analyse de la variance à un facteur a également été réalisée pour les résultats obtenus avec le Sniffin Stick Test (Seuil de détection, capacité de discrimination et capacité d'identification) par groupe et par temps. Lorsqu'un effet significatif a été démontré, un test de comparaisons multiples des moyennes a été effectué (test de Tukey).

En ce qui concerne les tests olfactifs, pour chaque caractéristique de stimulus (hédonicité, familiarité, intensité et émotion), une ANOVA à deux facteurs : groupe (DLM-EO, DLM-EV, TEM-EO et TEM-EV), stimulus (BEN, BUT, FRA et MAD) et leur interaction (groupe * stimulus) a été réalisée. Lorsqu'un effet significatif a été démontré un test de comparaisons multiples des moyennes a été effectué (test de Tukey). De plus, pour chaque groupe, une ANOVA à deux facteurs : temps (T0, T1 et T2), stimulus (BEN, BUT, FRA et MAD) et l'interaction temps * stimulus a été réalisée lorrsqu'un effet significatif était trouvé, le test post-hoc de Tukey a été réalisé.

Les mesures des émotions et des traits de personnalité ont été analysées pour chaque stimulus sensoriel séparément avec une ANOVA utilisant 2 facteurs : groupe et émotion (ou trait de personnalité) et leur interaction (groupe * émotion ou groupe * trait de personnalité). Lorsqu'un effet significatif de l'interaction groupe * émotion (ou groupe * trait de personnalité) était trouvé, le test post-hoc de Tukey permettait une comparaison deux par deux entre les groupes pour chaque émotion (ou trait de personnalité). De plus, une ANOVA à 2 facteurs :

temps, et émotion (ou trait de personnalité) et leur interaction (temps * émotion ou temps * trait de personnalité) a été effectuée. Lorsqu'un effet significatif de l'interaction temps * émotion (ou temps * trait de personnalité) était trouvé, le test post-hoc de Tukey permettait une comparaison deux par deux entre les temps pour chaque émotion (ou trait de personnalité).

Les données collectées ont été analysées à l'aide du logiciel XLSTAT-Pro. Une valeur de probabilité de $p \leq 0,5$ a été considérée comme statistiquement significative. Dans la partie discussion, nous n'aborderons que les résultats des analyses statiques des interactions (Groupe*Stimulus ; Temps*Stimulus ; Groupe*Émotion ; Groupe*Trait de personnalité ; Temps*Émotion ; Temps*Trait de personnalité) puisque ce sont eux qui apportent le plus d'informations.

3. Résultats

3.1. Échelles psychométriques

3.1.1. Comparaison 4 groupes pour QIDS aux différents temps T0, T1 et T2

Dans un premier temps, nous avons comparé les différents groupes, pour le score obtenu à l'échelle QIDS aux différents temps de l'étude. A temps T0, les résultats de l'ANOVA montrent qu'au moins l'un des groupes a un score de dépression significativement différent des autres ($F=44,9$; $ddl=3$; $p<0,001$). Le test de Tukey a mis en évidence des différences entre les groupes DLM et les groupes TEM (Figure 8). A T0, les groupes DLM, avaient un score de dépression significativement plus élevé que les groupes TEM.

A temps T1, les résultats de l'ANOVA ont montré qu'au moins l'un des groupes a un score de dépression significativement différent des autres ($F=9,2$; $ddl=3$; $p<0,001$). Le test de Tukey a mis en évidence qu'il existait toujours une différence entre les groupes DLM et les groupes TEM concernant les scores de dépression (Figure 8) avec des scores plus importants pour les deux groupes DLM (DLM-EO et DLM-EV).

A temps T2, les résultats de l'ANOVA ont montré qu'au moins l'un des groupes a un score de dépression significativement différent des autres ($F=6,4$; $ddl=3$; $p=0,001$). Le test de Tukey a mis en évidence qu'il n'existait plus de différence entre le groupe DLM-EO et les groupes TEM (TEM-EO et TEM-EV) tandis qu'il existait toujours une différence entre les groupes TEM et le groupe DLM-EV (Figure 8).

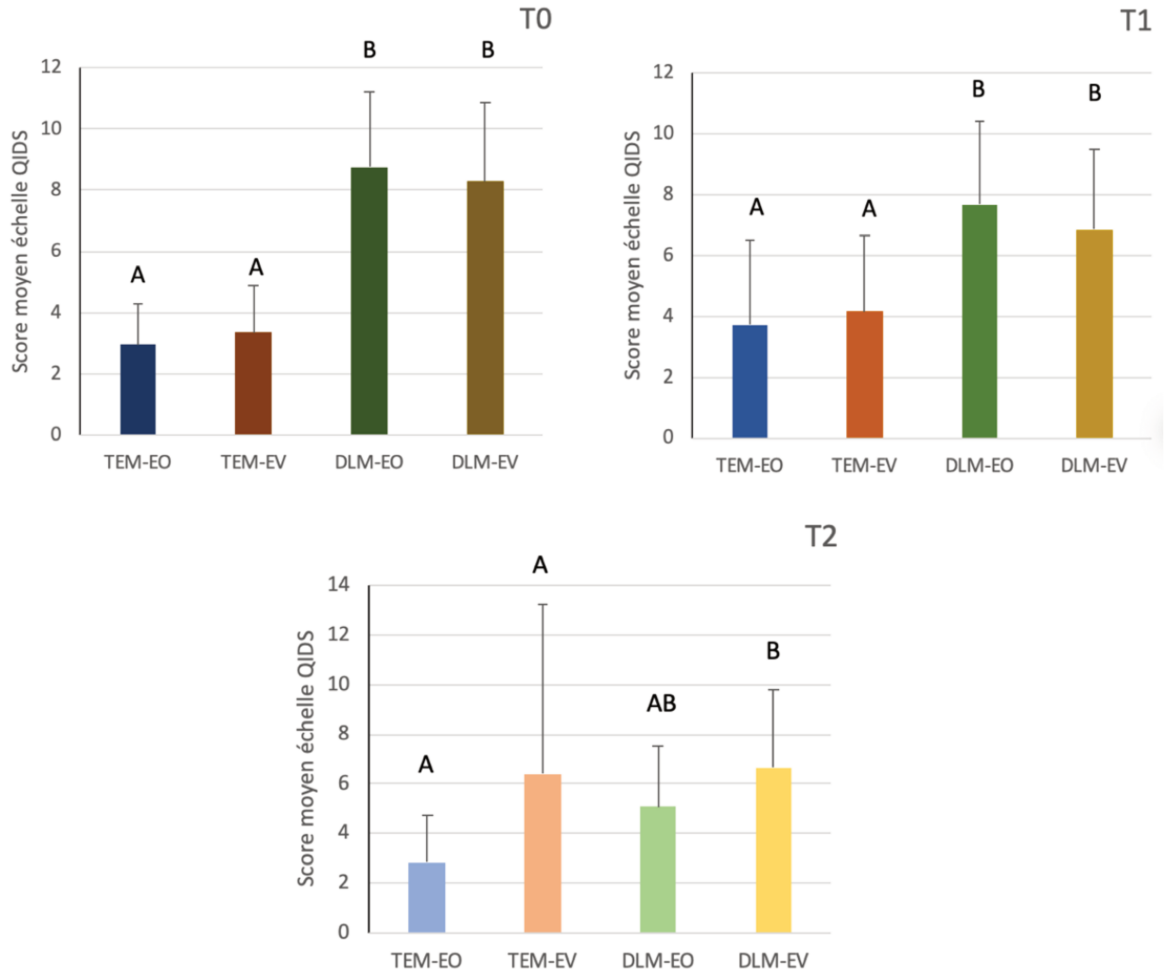


Figure 8 : Score moyen obtenu à l'échelle QIDS-SR16 à T0, T1 et T2 pour tous les groupes.

Les lettres différentes indiquent une différence significative alors que les mêmes lettres indiquent une différence non significative (Test de Tukey).

3.1.2. Comparaison 4 groupes pour SHAPS aux différents temps T0, T1 et T2

Nous avons comparé les différents groupes, pour le score obtenu à l'échelle SHAPS aux différents temps de l'étude. A temps T0, les résultats de l'ANOVA montrent qu'au moins l'un des groupes a un score à l'échelle SHAPS significativement différent des autres (F=3,9 ; ddl=3 ; p=0,012). Le test de Tukey a mis en évidence que le groupe DLM-EO a un score significativement plus élevé des groupes TEM-EO et TEM-EV, à T0 (Figure 9).

Aux temps T1 et T2, les résultats obtenus n'ont pas montré de différence significative entre les groupes (pour T1 : F=0,6 ; ddl=3 ; p=0,61 ; pour T2 : F=1,5 ; ddl=3 ; p=0,22). La différence observée à T0 entre le groupe DLM-EO et les groupes TEM a disparu (Figure 9).

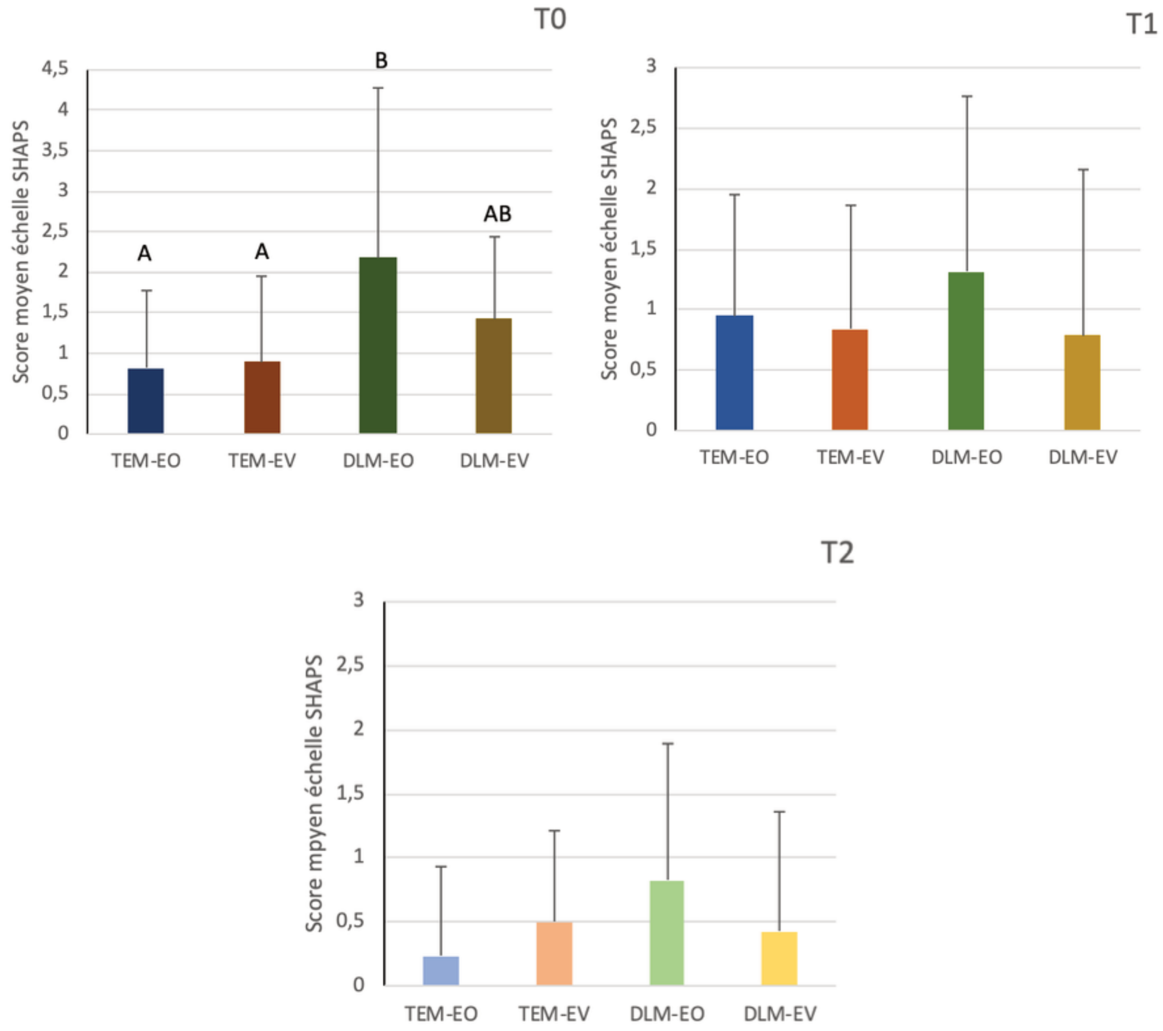


***Figure 9* : Score moyen obtenu à l'échelle SHAPS aux trois temps de l'étude (T0, T1 et T2) pour tous les groupes.**

Les lettres différentes indiquent une différence significative alors que les mêmes lettres indiquent une différence non significative (Test de Tukey).

3.1.3. *Comparaison 4 groupes pour STAI aux différents temps T0, T1 et T2*

Nous avons comparé les différents groupes, pour le score obtenu à l'échelle STAI aux différents temps de l'étude. Aux trois temps de l'étude, les résultats de l'ANOVA n'ont pas mis en évidence un effet significatif (pour T0 : F=2,5 ; ddl=3 ; p=0,07 ; pour T1 : F=1,3 ; ddl = 3 ; p=0,29 et pour T2 : F=2,1 ; ddl=3 ; p=0,11).

3.1.4. Comparaison 4 groupes pour TAS-20 aux différents temps T0, T1 et T2

Nous avons étudié les scores d'alexithymie pour nos 4 groupes, aux 3 temps de l'étude. A temps T0, les résultats de l'ANOVA indiquent qu'au moins l'un des groupes a un score significativement différent (F=3,3 ; ddl=3 ; p=0,026). Le test de Tukey a mis en évidence une différence entre le groupe TEM-EO et le groupe TEM-EV (Figure 10) avec le groupe TEM-EO qui présente un score plus faible que le groupe TEM-EV.

Aux temps T1 et T2, les résultats de l'ANOVA n'ont pas mis en évidence un effet significatif (pour T1 : F=1,6 ; ddl=3 ; p=0,19 ; pour T2 : F=1,9 ; ddl=3 ; p=0,15) (Figure 10).

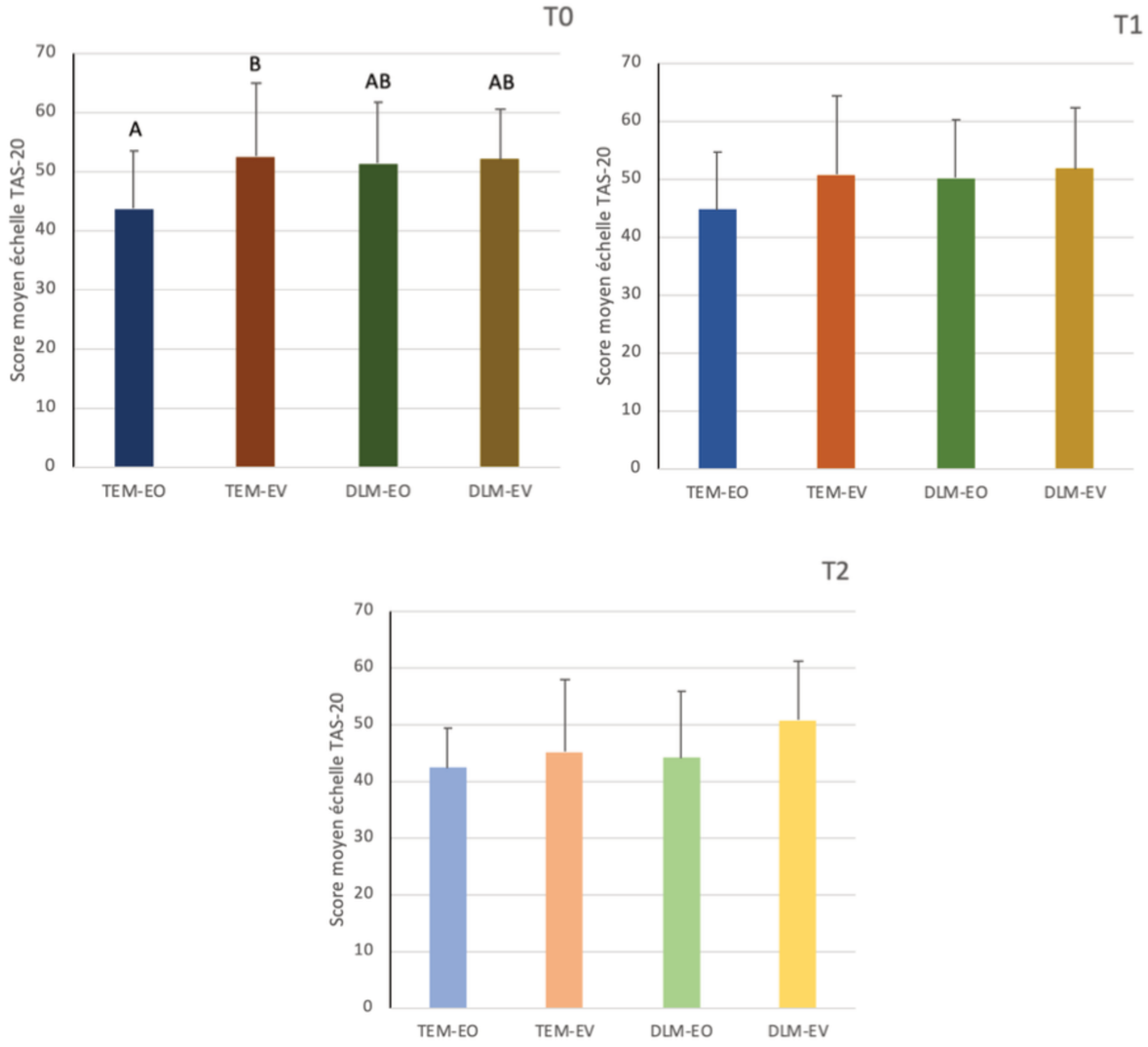


***Figure 10* : Score moyen obtenu à l'échelle TAS-20 aux trois temps de l'étude (T0, T1, T2) pour tous les groupes.**

Les lettres différentes indiquent une différence significative alors que les mêmes lettres indiquent une différence non significative (Test de Tukey).

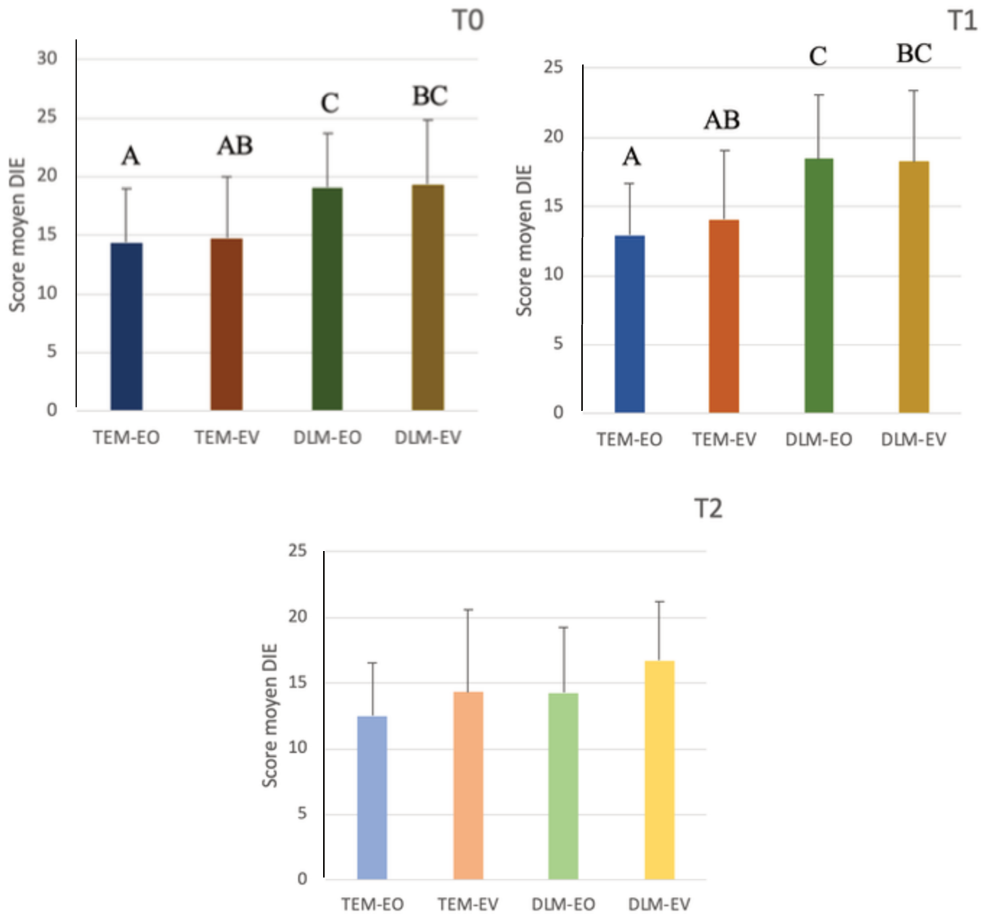
L'échelle d'alexithymie TAS-20 comporte 3 dimensions : difficulté à identifier ses émotions (DIE), difficulté à décrire ses émotions (DDE) et les pensées vers l'extérieur (PE) que nous avons étudié séparément et les résultats sont présentés ci-dessous.

3.1.4.1. Comparaison 4 groupes pour DIE aux différents temps T0, T1 et T2

Au temps T0, les résultats ont montré qu'au moins l'un des groupes présente un score, pour la composante « DIE », significativement différent des autres (F=5,3 ; ddl=3 ; p=0,003). Le test de Tukey a mis en évidence une différence entre le groupe TEM-EO et les groupes DLM-EV

et DLM-EO ainsi qu'entre le groupe TEM-EV et le groupe DLM-EO (Figure 11) avec un score plus élevé pour le groupe DLM-EO.

Au temps T1, les résultats de l'ANOVA ont montré une différence significative (F=6,7 ; ddl=3 ; p=0,001) indiquant qu'au moins l'un des groupes présente un score significativement différent des autres. Le test de Tukey a mis en évidence une différence entre le groupe TEM-EO et les groupes DLM (DLM-EO et DLM-EV) ainsi qu'entre le groupe DLM-EO et les deux groupes de TEM. Au temps T1, la différence de score entre TEM-EV et DLM-EV n'est plus significative (Figure 11). Au temps T2, les résultats n'ont pas mis en évidence de différence significative (F=2 ; ddl=3 ; p=0,12) (Figure 11).



<u>Figure 11 :</u> Score moyen obtenu au sous-domaine DIE aux trois temps de l'étude (T0, T1 et T2) pour tous les groupes.

Les lettres différentes indiquent une différence significative alors que les mêmes lettres indiquent une différence non significative (Test de Tukey).

3.1.4.2. Comparaison 4 groupes pour DDE aux différents temps T0, T1 et T2

Au trois temps (T0, T1 et T2), les résultats de l'ANOVA n'ont pas mis en évidence d'effet significatif (pour T0 : F=1,6 ; ddl=3 ; p=0,19 ; pour T1 : F=0,3 ; ddl=3 ; p=0,84 et pour T2 : F=0,5 ; ddl=3 ; p=0,62).

3.1.4.3. Comparaison 4 groupes pour PE aux différents temps T0, T1 et T2

Au trois temps (T0, T1 et T2), l'ANOVA n'a pas mis en évidence un effet significatif (pour T0 : F=1,8 ; ddl=3 ; p=0,16 ; pour T1 : F=0,9 ; ddl=3 ; p=0,40 et pour T2 : F=1,7 ; ddl=3 ; p=0,18).

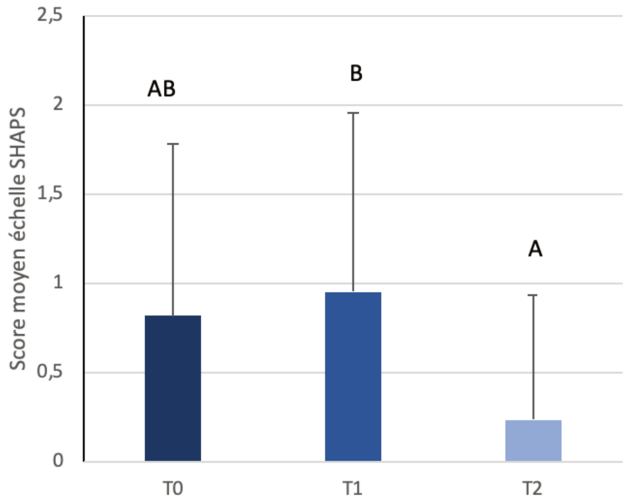
3.1.5. Évolution des scores par groupes en fonction du temps

Nous nous sommes également intéressés à l'évolution des scores pour les échelles psychométriques au sein de chaque groupe en comparant les 3 temps de l'étude.

- *Groupe TEM-EO :*

Pour le groupe TEM-EO, les résultats de l'ANOVA n'ont pas montré de différence significative pour l'échelle QIDS (F=1,2 ; ddl=2 ; p=0,31), pour l'échelle TAS-20 et ses 3 sous-domaines (pour TAS-20 : F=0,3 ; ddl=2 ; p=0,71 ; pour DIE : F=1,3 ; ddl=2 ; p=0,28 ; pour DDE : F=1,7 ; ddl=2 ; p=0,19 ; pour PE : F=0,4 ; ddl=2 ; p=0,69) et pour l'échelle STAI (F=0,8 ; ddl=2 ; p=0,44). Il n'y a pas eu de changements au cours des 12 semaines d'entraînement pour les échelles QIDS, TAS-20 et ses sous-domaines et pour l'échelle STAI.

Les résultats de l'ANOVA ont mis en évidence qu'au moins l'un des scores à l'échelle SHAPS pour l'un des temps est significativement différent des autres (F=3,8 ; ddl=2 ; p=0,027). Nous avons observé une diminution du score d'anhédonie pour le groupe TEM-EO (Figure 12) à T2 par rapport au T1. Cependant le score est le même entre T0 et T2.



<u>Figure 12</u> : Score moyen obtenu à l'échelle SHAPS aux trois temps de l'étude pour le groupe TEM-EO.

Les lettres différentes indiquent une différence significative alors que les mêmes lettres indiquent une différence non significative (Test de Tukey).

- *<u>Groupe TEM-EV :</u>*

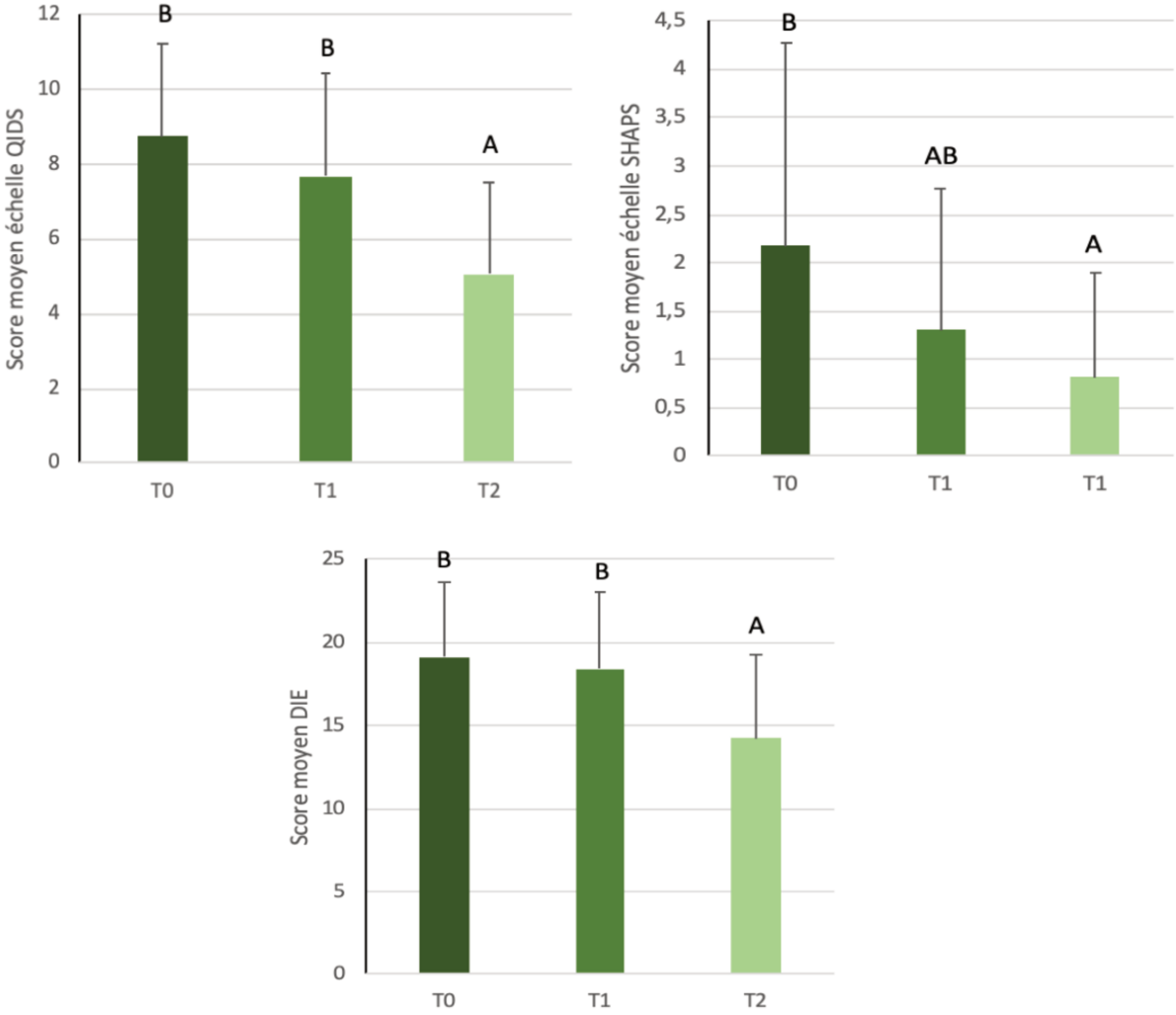
Pour le groupe TEM-EV, les résultats de l'ANOVA n'ont mis en évidence aucune différence significative pour les échelles QIDS (F=0,6 ; ddl =2 ; p=0,56), SHAPS (F= 0,9 ; ddl =2 ; p=0,39), TAS-20 et ses trois sous-domaines (pour TAS-20 : F= 1,6 ; ddl =2 ; p=0,21 ; pour DIE : F= 0,1 ; ddl =2 ; p=0,91 ; pour DDE : F= 1,1 ; ddl=2 ; p=0,34 ; pour PE : F= 0,7 ; ddl=2, p=0,51) et STAI (F=0,1 ; ddl =2 ; p=0,88).

- *<u>Groupe DLM-EO :</u>*

Pour le groupe DLM-EO, les résultats de l'ANOVA ont mis en évidence des différences significative pour l'échelle QIDS (F=9,4 ; DDL=2 ; p<0,001). Après l'entraînement olfactif, une diminution du score de dépression a pu être observée entre T0, T1 et T2 (Figure 13).

Pour l'échelle SHAPS, les résultats de l'ANOVA ont montré qu'au moins l'un des temps est significativement différent des autres (F=3,2 ; ddl=2 ; p=0,05). Le test de Tukey a montré une différence de score entre le temps T0 et le temps T2 avec un score plus élevé en T0. Une diminution des scores à l'échelle d'anhédonie a donc été observée entre T0 et T2. Les résultats de l'ANOVA ont également mis en évidence une différence significative pour le score du sous domaine DIE de l'échelle TAS-20 (F=5,3 ; ddl=2 ; p=0,008) et le test de Tukey a montré une

différence significative de score entre T0 et T2 ainsi qu'entre T1 et T2 (Figure 13). Les résultats de l'ANOVA n'ont pas montré de différence significative pour l'échelle TAS-20 (F=2,2 ; ddl=2 ; p=0,12) et les sous domaines DDE et PE (pour DDE : F=0,9 ; ddl=2 ; p=0,38 ; pour PE : F=0,5 ; ddl=2 ; p=0,60) ainsi que pour l'échelle STAI (F=0,2 ; ddl=2 ; p=0,81).



<u>Figure 13</u> : Scores moyens obtenus à l'échelle QIDS, à l'échelle SHAPS et au sous-domaine DIE, pour les 3 temps de l'étude, du groupe DLM-EO.

Les lettres différentes indiquent une différence significative alors que les mêmes lettres indiquent une différence non significative (Test de Tukey).

- *<u>Groupe DLM-EV :</u>*

Pour le groupe DLM-EV, les résultats de l'ANOVA n'ont pas montré de changement significatif au cours du temps pour l'échelle QIDS (F=1,4 ; ddl=2 ; p=0,25), pour l'échelle SHAPS (F=2,8 ; ddl=2 ; p=0,07), pour l'échelle TAS-20 (F= 0,1 ; ddl=2 ; p=0,92) et ses 3 sous

domaines (pour DIE : F=0,9 ; ddl=2 ; p=0,39 ; pour DDE : F=0,2 ; ddl=2 ; p=0,83 ; pour PE : F=0,6 ; ddl=2 ; p=0,57) ainsi que pour l'échelle STAI (F=0,1 ; ddl=2, p=0,87).

Concernant les échelles psychométriques, un tableau récapitulatif des moyennes et des écarts-types est présenté en annexe 11.

3.2. Sniffin Stick Test

3.2.1. Comparaison 4 groupes

- *Seuil de détection :*

En ce qui concerne les résultats de l'ANOVA pour le score du seuil de détection, au temps T0, il n'y a pas de différence entre nos 4 groupes (F=1,6 ; ddl=3 ; p=0,19), il en est de même au temps T1 (F=0,6 ; ddl=3 ; p=0,63). Au temps T2, les résultats de l'ANOVA ont mis en évidence qu'au moins l'un des groupes est significativement différent des autres pour le score du seuil de détection olfactif (F=6,1 ; ddl=3 ; p=0,001) (Figure 14). Le test de Tukey a montré que les seuils de détection des groupes DLM-EO et TEM-EO sont significativement meilleurs que ceux des groupes DLM-EV et TEM-EV.

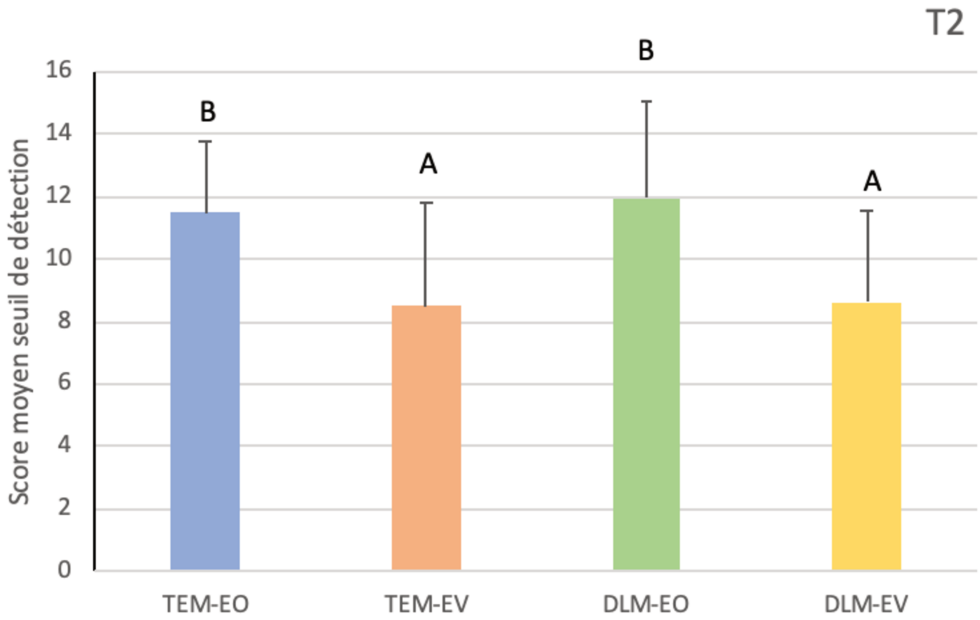


***Figure 14* : Score obtenu au seuil de détection olfactif pour les 4 groupes au temps T2.**

Les lettres différentes indiquent une différence significative alors que les mêmes lettres indiquent une différence non significative (Test de Tukey).

- *Score d'identification :*

Les résultats de l'ANOVA n'ont pas montré de différence significative pour les scores d'identification, aux trois temps de l'étude, entre nos 4 groupes (pour T0 : F=0,8 ; ddl=3 ; p=0,48 ; pour T1 : F=0,7 ; ddl=3 ; p=0,58 ; pour T2 : F=0,8 ; ddl=3 ; p=0,52).

- *Score de discrimination :*

Les résultats de l'ANOVA n'ont pas montré de différence significative pour les scores de discrimination, aux trois temps de l'étude, entre nos 4 groupes (pour T0 : F=0,8 ; ddl=3 ; p=0,25 ; pour T1 : F=1,5 ; ddl=3 ; p=0,38 ; pour T2 : F=2,2 ; ddl=3 ; p=0,09).

- *Score TDI :*

Au temps T0, les résultats de l'ANOVA ont montré qu'au moins l'un des groupes est significativement différents des autres (F=3 ; ddl=3 ; p=0,04). Cependant aucune différence significative n'a été démontrée avec le test de Tukey. Au temps T1, les résultats de l'ANOVA n'ont pas montré de différence significative entre nos groupes (F=1,1 ; ddl=3 ; p=0,37). Au temps T2, les résultats de l'ANOVA ont montré qu'au moins l'un des groupes des significativement différents des autres (F=4,5 ; ddl=3 ; p=0,006). Le test de Tukey a mis en évidence une différence entre le groupe TEM-EV et le groupe TEM-EO (Figure 15) avec un score plus élevé pour le groupe TEM-EO.

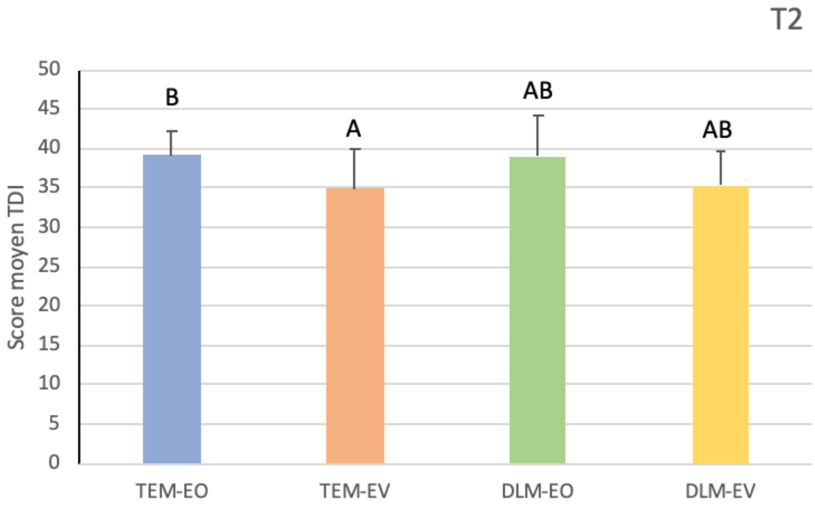


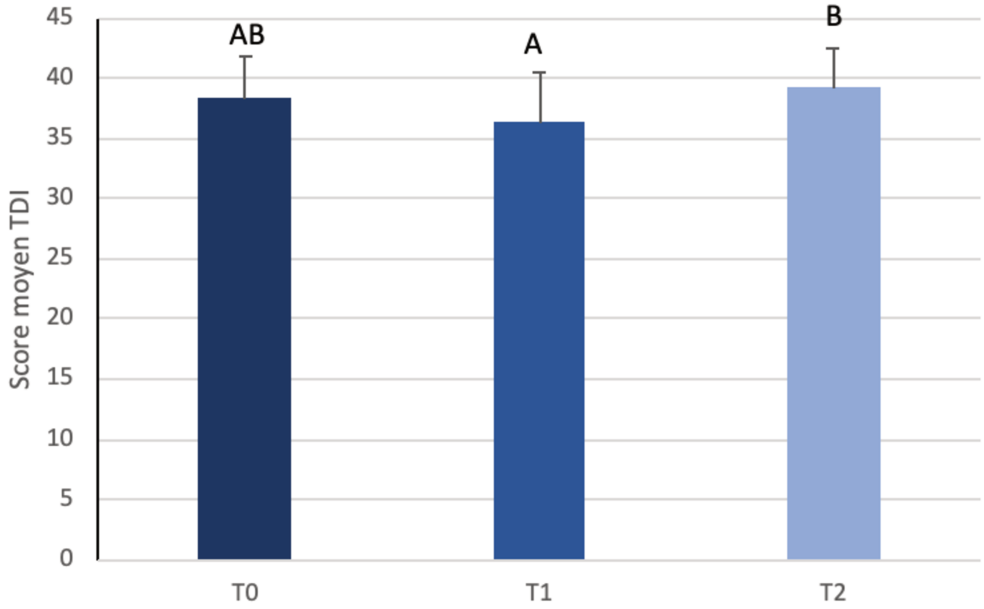
Figure 15 : Score moyen TDI obtenu par les 4 groupes au temps T2.

Les lettres différentes indiquent une différence significative alors que les mêmes lettres indiquent une différence non significative (Test de Tukey).

3.2.2. Évolution des scores par groupes

- *Groupe TEM EO :*

Les résultats de l'ANOVA n'ont pas mis en évidence de différence significative pour les scores de seuil (F=2,7 ; ddl=2 ; p=0,08), de discrimination (F=0,9 ; ddl=2 ; p=0,39) et d'identification (F=0,1 ; ddl=2 ; p=0,87). Les résultats ont mis en évidence qu'au moins l'un des temps est différent des autres concernant le score TDI (F=3,5 ; ddl=2 ; p=0,04). Le test de Tukey a montré une différence de score TDI entre le temps T1 et le temps T2 (Figure 16) avec un score plus élevé au temps T2.



<u>Figure 16 :</u> Score moyen TDI obtenu aux trois temps de l'étude pour le groupe TEM-EO.

Les lettres différentes indiquent une différence significative alors que les mêmes lettres indiquent une différence non significative (Test de Tukey).

- *<u>Groupe TEM EV</u>* **:**

Les résultats de l'ANOVA n'ont pas mis en évidence de différence significative pour les scores de seuil (F=0,5 ; ddl=2 ; p=0,59), de discrimination (F=0,9 ; ddl=2 ; p=0,41), d'identification (F=0,6 ; ddl=2 ; p=0,56) et TDI (F=0,02 ; ddl=2 ; p=0,98).

- *<u>Groupe DLM EO :</u>*

Les résultats de l'ANOVA ont mis en évidence qu'au moins l'un des temps est différent des autres pour le score du seuil (F=4,4 ; ddl=2 ; p=0,02). Le test de Tukey a montré une différence entre T2 et les deux autres temps de l'étude T0 et T1 avec un score plus élevé au temps T2. Les résultats de l'ANOVA ont également montré qu'au moins l'un des temps est différent des autres concernant le score TDI (F=3,4 ; ddl=2 ; p=0,03) et le test de Tukey a montré une différence de score significative entre les temps T0 et T2 avec un score TDI plus élevé au temps T2 (Figure 17).

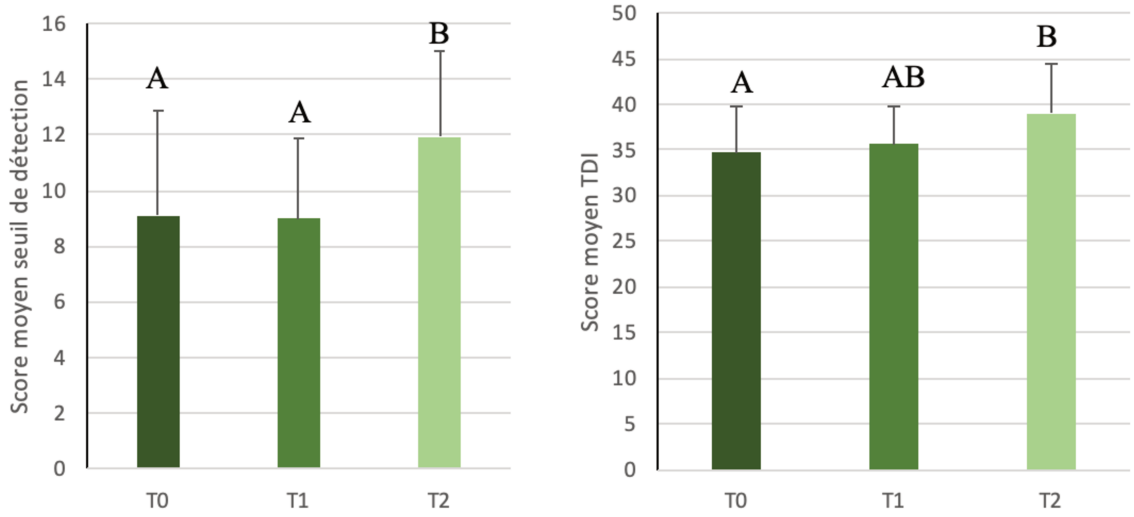


***Figure 17* : Score de seuil de détection et TDI obtenu aux trois temps de l'étude par le groupe DLM-EO.**

Les lettres différentes indiquent une différence significative alors que les mêmes lettres indiquent une différence non significative (Test de Tukey).

Pour les scores d'identification et de discrimination, les résultats de l'ANOVA n'ont pas mis en évidence de différence significative (Score d'identification : F=1,2 ; ddl=2 ; p=0,31 ; score de discrimination : F=0,5 ; ddl=2 ; p=0,64).

- *Groupe DLM EV :*

Pour les scores de discrimination, d'identification et TDI, les résultats de l'ANOVA n'ont pas mis en évidence de différence significative (Discrimination : F=0,7 ; ddl=2 ; p=0,49 ; Identification : F=1,3 ; ddl=2 ; p=0,27 ; TDI : F=2,1 ; ddl=2 ; p=0,14). Pour le score de seuil de détection, une différence significative entre les trois temps de l'étude a été démontrée (F=4,2 ; ddl=2 ; p=0,02). Le test de Tukey a mis en évidence une différence significative entre le temps T0 et le temps T1 (Figure 18) avec un score du seuil de détection plus élevé en T0.

Concernant les échelles psychométriques, un tableau récapitulatif des moyennes et des écarts-types est présenté en annexe 12.

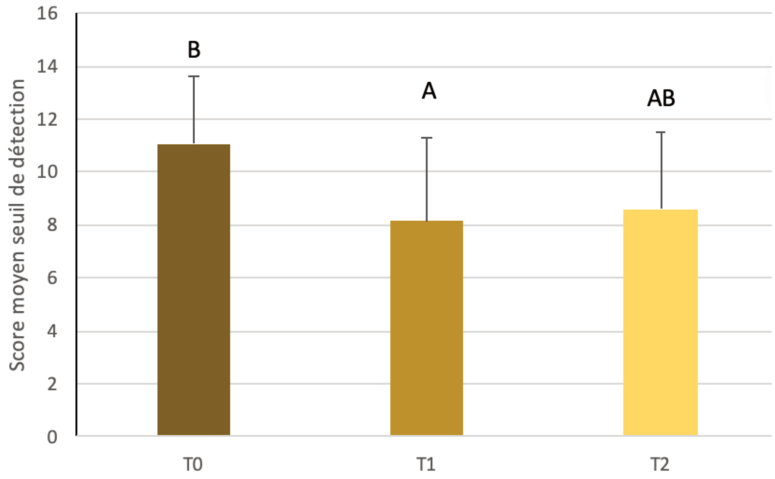


***Figure 18* : Score de seuil de détection obtenu aux trois temps de l'étude par le groupe DLM-EV.**

Les lettres différentes indiquent une différence significative alors que les mêmes lettres indiquent une différence non significative (Test de Tukey).

3.3. Test paramètres olfactifs

3.3.1. Hédonicité

3.3.1.1. Comparaisons des 4 groupes

Au temps T0, les résultats de l'ANOVA n'ont pas montré de différence pour le facteur groupe (F=0,4 ; ddl=3 ; p=0,73). Il existe une différence significative pour le facteur stimuli, (F=209,9 ; ddl=3 ; p<0,001). Le test de Tukey a mis en évidence que le BUT obtient des scores significativement plus faibles que MAD, FRAISE et BENZ. De plus, il existe une différence significative d'hédonicité entre BENZ et MAD avec des notes plus faibles pour BENZ. Les résultats de l'ANOVA n'ont pas montré de différence significative pour l'interaction groupe*stimuli (F=0,9 ; ddl= 9 ; p=0,57).

Au temps T1, les résultats statistiques n'ont pas mis en évidence un effet significatif pour le facteur groupe (F=1,9 ; ddl=3 ; p=0,12). Un effet significatif a été démontré pour l'effet stimulus (F=183 ; ddl=3 ; p<0,001). Le test de Tukey a montré des différences significatives d'hédonicité entre le BUT et les autres stimuli (FRAISE, BENZ et MAD) ainsi qu'une différence entre MAD et les stimuli FRAISE et BENZ. Les notes pour le stimulus BUT étaient ainsi significativement plus faibles que les notes des autres stimuli. De plus, la madeleine a obtenu de meilleures notes que les stimuli FRAISE et BENZ. Les résultats de l'ANOVA n'ont

pas montré de différence significative pour l'interaction groupe*stimuli (F=1,1 ; ddl= 9 ; p=0,37).

Au temps T2, les résultats de l'ANOVA n'ont pas montré d'effet significatif pour le facteur groupe (F=0,7 ; ddl=3 ; p=0,56) ni pour l'interaction groupe*stimuli (F=0,7 ; ddl=9 ; p=0,73). Les résultats de l'ANOVA ont mis en évidence qu'au moins un des stimuli a un score d'hédonicité significativement différents des autres (F=250,7 ; ddl=3 ; p<0,001). Le test de Tukey a montré que l'odeur BUT est significativement moins appréciée par rapport aux autres stimuli.

3.3.1.2. Évolution des scores par groupes

- *Groupe TEM-EO :*

Les résultats n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les 3 temps de l'étude pour le score d'hédonicité (F=0,3 ; ddl=2 ; p=0,72) ni pour l'interaction temps*stimuli (F=0,3 ; ddl=6 ; p=0,91). Les résultats de l'ANOVA ont montré qu'au moins un des stimuli était significativement différents des autres (F=227,2 ; ddl=3 ; p<0,001). Le test de Tukey a mis en évidence une différence entre BUT et les autres stimuli ainsi qu'entre MAD et fraise. Le stimulus BUT était significativement moins bien noté que les autres stimuli et la madeleine était significativement mieux noté que l'odeur de fraise.

- *Groupe TEM-EV :*

Les résultats des tests statistiques n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les 3 temps de l'étude pour le score d'hédonicité (F=1,5 ; ddl=2 ; p=0,23) ni pour l'interaction temps*stimuli (F=0,4 ; ddl=6 ; p=0,88). Les résultats de l'ANOVA ont montré qu'au moins un des stimuli était significativement différents des autres (F=152,7 ; ddl=3 ; p<0,001). Le test de Tukey a mis en évidence une différence entre BUT et les autres stimuli ainsi qu'entre MAD et BENZ. L'odeur BUT était moins bien notée que les autres stimuli et l'odeur de BENZ était moins bien noté que la madeleine.

- *Groupe DLM-EO :*

Les résultats n'ont pas mis en évidence de différence significative pour le score d'hédonicité entre les 3 temps de l'étude (F=0,1 ; ddl=2 ; p=0,91). Les résultats de l'ANOVA ont montré qu'il existe au moins un stimulus significativement différent des autres pour le score

d'hédonicité (F=136,1 ; ddl=3 ; p<0,001). Le test de Tukey a mis en évidence une différence significative entre le BUT et les autres stimuli ainsi qu'entre BENZ et MAD. L'odeur BUT était moins bien notée que les autres stimuli et l'odeur de BENZ était moins bien noté que la madeleine. Enfin, les résultats de l'ANOVA n'ont pas montré d'effet significatif pour l'interaction temps*stimuli (F=1,3 ; ddl=6 ; p=0,25).

- *Groupe DLM-EV :*

Les résultats des tests statistiques n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les 3 temps de l'étude pour le score d'hédonicité (F=0,1 ; ddl=2 ; p=0,89) ni pour l'interaction temps*stimuli (F=0,5 ; ddl=6 ; p=0,84). Les résultats de l'ANOVA ont montré qu'au moins l'un des stimuli était significativement différent des autres (F=127,9 ; ddl=3 ; p<0,001). Le test de Tukey a mis en évidence que l'odeur de BUT est significativement moins appréciée par rapport aux autres stimuli.

3.3.2. Familiarité

3.3.2.1. Comparaisons des 4 groupes

Au temps T0, les résultats de l'ANOVA n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les groupes (F=2,1 ; ddl=3 ; p=0,10) ni pour l'interaction groupe*stimuli (F=1,6 ; ddl= 9 ; p=0,10), mais ont mis en évidence un effet significatif pour le facteur stimulus (F=92,3 ; ddl=3 ; p<0,001). Le test de Tukey a montré une différence de score de familiarité significative entre l'odeur BUT et les autres stimuli ainsi qu'entre MAD et BENZ et FRAISE (Annexe 13). Ainsi, l'odeur BUT est évaluée comme moins familière que les 3 autres stimuli et MAD est le stimuli évalué comme le plus familier.

Au temps T1, les résultats de l'ANOVA ont mis en évidence qu'au moins l'un des groupes a donné des notes de familiarité différentes des autres groupes (F=7,3 ; ddl=3 ; p<0,001) avec une différence entre le groupe DLM-EO et les autres groupes. En effet, le test de Tukey a permis de montrer que le groupe DLM-EO donne des notes de familiarité plus faibles que les autres groupes. De plus, il existe une différence significative entre les stimuli (F=98,9 ; ddl=3 ; p<0,001). Le test de Tukey a mis en évidence des différences entre BUT et les autres stimuli ainsi qu'entre MAD et Fraise et MAD et BENZ (Annexe 13). Ainsi, l'odeur BUT est évaluée comme moins familière que les 3 autres stimuli et MAD est le stimuli évalué comme le plus

familier. Enfin, il n'y a pas de différence significative pour l'interaction groupe*stimuli (F=1,1 ; ddl=9 ; p=0,37).

Au temps T2, les résultats de l'ANOVA ont mis en évidence une différence significative entre les groupes (F=5,6 ; ddl=3 ; p=0,001) et le test de Tukey a montré une différence entre les groupes DLM-EO et DLM-EV (Annexe 13) : le groupe DLM-EV a évalué l'ensemble des stimuli d'une manière plus familière que le groupe DLM-EO. Les résultats ont également mis en évidence une différence significative entre les stimuli (F=98 ; ddl=3 ; p<0,001). Le test de Tukey a montré une différence entre l'odeur BUT et les autres stimuli ainsi qu'entre MAD et Fraise et MAD et BENZ (Annexe 13). Ainsi, l'odeur BUT est évaluée comme moins familière que les 3 autres stimuli et MAD est le stimuli évalué comme le plus familier. Enfin, il n'y a pas de différence significative pour l'interaction groupe*stimuli (F=0,9 ; ddl=9 ; p=0 ,51).

3.3.2.2. Évolution des scores par groupes

- *Groupe TEM-EO :*

Les résultats des tests statistiques n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les 3 temps de l'étude (F=1,6 ; ddl=2 ; p=0,19) ni pour l'interaction temps*stimuli (F=0,6 ; ddl=6 ; p=0,73). Les résultats de l'ANOVA ont montré une différence significative entre les stimuli (F=85,6 ; ddl=3 ; p<0,001). Le test de Tukey a mis en évidence une différence significative entre BUT et les autres stimuli ainsi qu'entre MAD et les stimuli fraise et BENZ (Annexe 13). Ainsi, l'odeur BUT a été évaluée comme le stimuli le moins familier, MAD a été évalué le plus familier. Enfin, la fraise a été évaluée comme moins familier que MAD et BENZ.

- *Groupe TEM-EV :*

Les résultats des tests statistiques n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les 3 temps de l'étude (F=1,7 ; ddl=2 ; p=0,18) ni pour l'interaction temps*stimuli (F=1,5 ; ddl=6 ; p=0,18). Les résultats de l'ANOVA ont montré une différence significative entre les stimuli (F=124,3 ; ddl=3 ; p<0,001). Le test de Tukey a mis en évidence une différence significative entre BUT et les autres stimuli ainsi qu'entre MAD et les stimuli fraise et BENZ (Annexe 13). Ainsi, l'odeur BUT est évaluée comme moins familière que les 3 autres stimuli et MAD est le stimuli évalué comme le plus familier.

- *Groupe DLM-EO :*

Les résultats de l'ANOVA ont montré qu'au moins l'un des 3 temps était significativement différent des autres pour le score de familiarité (F=3,2 ; ddl=2 ; p=0,04). Le test de Tukey a mis en évidence une différence entre T0 et T1 avec des scores totaux de familiarité plus élevés au temps T0. Les résultats de l'ANOVA ont montré qu'au moins l'un des stimuli était significativement des autres (F=68,5 ; ddl=3 ; p<0,001). Le test de Tukey a montré une différence significative entre BUT et les autres stimuli ainsi qu'entre le stimulus MAD et les stimuli Fraise et BENZ (Annexe 13). Ainsi, l'odeur BUT a été évaluée comme la moins familière tandis que MAD comme le stimulus le plus familier. Enfin, les résultats des tests statistiques n'ont pas montré de différence significative pour l'interaction temps*stimuli (F=0,8 ; ddl=6 ; p=0,54).

- *Groupe DLM-EV :*

Les résultats des tests statistiques n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les 3 temps de l'étude (F=0,5 ; ddl=2 ; p=0,61) ni pour l'interaction temps*stimuli (F=0,9 ; ddl=6 ; p=0,47). Les résultats de l'ANOVA ont montré une différence significative entre les stimuli (F=37,7 ; ddl=3 ; p<0,001). Le test de Tukey a mis en évidence une différence significative entre BUT et les autres stimuli ainsi qu'entre MAD et Fraise avec l'odeur de BUT significativement moins familière que les autres et la madeleine significativement plus familière que l'odeur de fraise.

3.3.3. *Évaluation de l'intensité*

3.3.3.1. Comparaisons des 4 groupes

Au temps T0, les résultats de l'ANOVA n'ont pas mis en évidence un effet significatif pour le facteur groupe (F=0,4 ; ddl=3 ; p=0,76), pour le facteur stimuli (F=0,6 ; ddl=3 ; p=0,54) et pour l'interaction groupe*stimuli (F=0,9 ; ddl=9 ; p=0,49).

Au temps T1, les résultats de l'ANOVA ont mis en évidence une différence significative entre les groupes (F=6,4 ; ddl=3 ; p<0,001). Le test de Tukey a montré que le groupe DLM-EO a donné des notes d'intensité significativement plus faibles que les groupes TEM-EV et DLM-EV, et que le groupe TEM-EO a donné des notes d'intensité significativement plus faible que les groupes TEM-EV et DLM-EV. Il n'y a pas de différence significative entre les stimuli (F=0,3 ; ddl=3 ; p=0,72) ni pour l'interaction groupe*stimuli (F=1,2 ; ddl=9 ; p=0,30).

Au temps T2, les résultats de l'ANOVA n'ont pas mis en évidence un effet significatif le facteur groupe (F=2,5 ; ddl=3 ; p=0,06), pour le facteur stimuli (F=0,7 ; ddl=3 ; p=0,51) et pour l'interaction groupe*stimuli (F=0,7 ; ddl=9 ; p=0,65).

3.3.3.2. Évolution des scores par groupes

- *Groupe TEM-EO :*

Les résultats de l'ANOVA n'ont pas mis en évidence un effet significatif pour le facteur temps (F=1,5 ; ddl=2 ; p=0,22), pour le facteur stimulus (F=1,1 ; ddl=2 ; p=0,35), ni pour l'interaction temps*odeurs (F=0,4 ; ddl=4 ; p=0,79) pour les scores d'intensité.

- *Groupe TEM-EV :*

Les résultats de l'analyse statistiques n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les 3 temps de l'étude (F=2,6 ; ddl=2 ; p=0,08), ni entre les odeurs (F=1,5 ; ddl=2 ; p=0,23), ni pour l'interaction temps*odeurs (F=1,9 ; ddl=4 ; p=0,11) pour les scores d'intensité.

- *Groupe DLM-EO :*

Les résultats de l'ANOVA n'ont pas montré de différence significative entre les 3 temps de l'étude (F=0,6 ; ddl=2 ; p=0,57), ni entre les stimuli (F=0,2 ; ddl=2 ; p=0,86) et n'ont pas montré un effet significatif pour l'interaction temps*stimuli (F=0,4 ; ddl=4 ; p=0,79) pour les scores d'intensité.

- *Groupe DLM-EV :*

Les résultats de l'analyse statistique n'ont pas mis en évidence de différences significative entre les 3 temps de l'étude (F=0,9 ; ddl=2 ; p=0,42), ni entre les stimuli (F=0,9 ; ddl=2 ; p=0,37), ni pour l'interaction temps*stimuli (F=0,2 ; ddl=4 ; p=0,95) pour les scores d'intensité.

3.3.4. Évaluation de l'émotion

3.3.4.1. Comparaisons des 4 groupes

Pour ce paramètre, plus la note est élevée, plus l'émotion ressentie par le sujet est positive et à l'inverse, plus la note est faible, plus l'émotion ressentie est négative.

En ce qui concerne les scores d'émotion, au temps T0, les résultats de l'ANOVA n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les groupes (F=1,2 ; ddl=3 ; p=0,31) et pour l'interaction groupe*stimuli (F=0,9 ; ddl=9 ; p=0,51). L'ANOVA a montré qu'il existe au moins un stimulus significativement différent des autres (F=122,2 ; ddl=3 ; p<0,001). Le test de Tukey a mis en évidence une note moyenne significativement plus faible pour l'odeur BUT par rapport aux autres stimuli.

Au temps T1, les résultats de l'ANOVA n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les groupes (F=1,4 ; ddl=3 ; p=0,25) et pour l'interaction groupe*stimuli (F=0,9 ; ddl=9 ; p=0,49). Un effet significatif a été démontré pour le facteur stimulus (F=133,7 ; ddl=3 ; p<0,001). Le test de Tukey a mis en évidence une note moyenne significativement plus faible pour le BUT par rapport aux autres stimuli.

Au temps T2, les résultats de l'ANOVA ont montré qu'il existe au moins un stimulus significativement différent des autres (F=163,2 ; ddl=3 ; p<0,001). Le test de Tukey a montré que le stimulus BUT avait obtenue des notes plus faibles que les autres stimuli (Annexe 13). Les résultats de l'ANOVA n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les groupes (F=0,7 ; ddl=3 ; p=0,55) et pour l'interaction groupe*stimuli (F=0,8 ; ddl=9 ; p=0,63).

Aux trois temps de l'étude, les participants de l'étude ont ainsi ressenti des émotions plus négatives (notes moyennes plus faibles) lors de la perception de l'odeur de BUT par rapport aux autres stimuli.

3.3.4.2. Évolution des scores par groupes

- *Groupe TEM-EO :*

Les résultats de l'ANOVA n'ont pas montré de différence significative entre les 3 temps de l'étude (F=1,2 ; ddl=2 ; p=0,31), ni pour l'interaction temps*stimuli (F=0,5 ; ddl=6 ; p=0,82). Les résultats de l'analyse statistiques ont montré qu'au moins l'un des stimuli est significativement différent des autres (F=106 ; ddl=3 ; p<0,001). Le test de Tukey a mis en évidence des notes moyennes significativement plus faibles pour l'odeur BUT par rapport aux autres stimuli.

- *Groupe TEM-EV :*

Les résultats de l'ANOVA n'ont pas montré de différence significative entre les 3 temps de l'étude (F=0,2 ; ddl=2 ; p=0,81), ni pour l'interaction temps*stimuli (F=0,3 ; ddl=6 ; p=0,93). Les résultats ont montré qu'au moins l'un des stimuli est significativement différent des autres (F=140,2 ; ddl=3 ; p<0,001). Le test de Tukey a mis en évidence un score moyen significativement plus faible pour l'odeur BUT par rapport aux autres stimuli.

- *Groupe DLM-EO :*

Les résultats de l'ANOVA n'ont pas montré de différence significative entre les 3 temps de l'étude (F=0,7 ; ddl=2 ; p=0,51), ni pour l'interaction temps*stimuli (F=1,4 ; ddl=9 ; p=0,21). Les résultats de l'analyse statistique ont montré qu'au moins l'un des stimuli est significativement différent des autres (F=90,3 ; ddl=3 ; p<0,001). Le test de Tukey a mis en évidence un score moyen significativement plus faible pour BUT par rapport aux autres stimuli.

- *Groupe DLM-EV :*

Les résultats de l'ANOVA n'ont pas montré de différence significative entre les 3 temps de l'étude (F=0,1 ; ddl=2 ; p=0,93), ni pour l'interaction temps*stimuli (F=0,3 ; ddl=9 ; p=0,91). Les résultats de l'analyse statistique ont montré qu'au moins l'un des stimuli est significativement différent des autres (F=90,4 ; ddl=3 ; p<0,001). Le test de Tukey a mis en évidence un score moyen d'émotion ressentie significativement plus faibles pour l'odeur BUT par rapport aux autres stimuli.

Concernant les paramètres olfactifs hédonicité, familiarité, intensité et émotion, les tableaux récapitulatifs des moyennes et des écarts-types pour chaque groupe de sujets, chaque stimulus et chaque temps sont présentés en annexe 13.

3.4. Résultats de la méthode Sense'n Feel™

Les tableaux 5, 6, 7 et 8 présentés ci-dessous, présentent un récapitulatif des résultats des analyses de la variance et des tests de Tukey pour les interactions groupe*émotion (ou groupe*trait de personnalité) (Tableaux 5 et 7) et temps*émotion (ou temps*trait de

personnalité) (Tableaux 6 et 8). Les valeurs des moyennes et des écart-types sont présentés en annexe (Annexe 14).

3.4.1. Comparaison 4 groupes pour les émotions

Le tableau 5 présente un récapitulatif des données statistiques présentés ci-dessous.

Pour l'odeur de benzaldéhyde, les résultats de l'analyse statistique n'ont pas montré de différence significative entre les groupes à T0. Aux temps T1 et T2, les résultats ont montré qu'au moins l'un des groupes était différent des autres. Les résultats de l'ANOVA ont montré une différence significative entre les émotions aux 3 temps de l'étude. Une différence significative a été montrée pour l'interaction groupe*émotion au temps T0. Cependant, le test de Tukey n'a pas permis d'identifier cette différence. Aux temps T1 et T2, les résultats de l'ANOVA n'ont pas montré un effet significatif pour l'interaction groupe*émotion.

Pour l'odeur d'acide butyrique, les résultats de l'ANOVA n'ont pas montré de différence entre les groupes aux 3 temps de l'étude (T0, T1 et T2) ainsi que pour l'interaction groupe*émotion aux 3 temps (T0, T1, T2). Un effet significatif du facteur émotion a été mis en évidence aux 3 temps de l'étude (T0, T1, T2).

Pour l'odeur de fraise, les résultats de l'ANOVA ont montré qu'au moins l'un des groupes était différent des autres, pour les 3 temps de l'étude (T0, T1 et T2). Les résultats de l'ANOVA ont montré une différence significative entre les émotions aux trois temps de l'étude (T0, T1, T2). Un effet non significatif a été mis en évidence pour l'interaction groupe*émotion aux 3 temps de l'étude (T0, T1, T2).

Pour la madeleine, les résultats de l'ANOVA ont montré qu'au moins l'un des groupes était significativement différent des autres pour les temps T1 et T2. Un effet significatif du facteur émotion a été mis en évidence aux 3 temps de l'étude (T0, T1, T2). Un effet non sifnificatif a été démontré pour l'interaction groupe*émotion aux trois temps de l'étude (T0, T1, T2).

Tableau 5 : *Résultats de l'ANOVA et du test de Tukey pour l'interaction groupe*émotion (pour chaque émotion, les moyennes avec la même lettre sont significativement non différentes). En gris : test de Tukey non appliqué, car l'effet observé est non significatif.*

Stimulus	Temps	Facteur	ANOVA	Test de Tukey	
Benzaldéhyde	T0	Groupe	F=2,4 ; p=0,06		
		Émotions	F=30,4 ; **p<0,001**		
		Groupe*Émotions	F=1,7 ; **p=0,02**	TEM-EO*Attendrissement	A

				TEM-EV*Attendrissement	A
				DLM-EO*Attendrissement	A
				DLM-EV*Attendrissement	A
				TEM-EO*Colère	A
				TEM-EV*Colère	A
				DLM-EO*Colère	A
				DLM-EV*Colère	A
				TEM-EO*Confiance	A
				TEM-EV*Confiance	A
				DLM-EO*Confiance	A
				DLM-EV*Confiance	A
				TEM-EO*Curiosité	A
				TEM-EV*Curiosité	A
				DLM-EO*Curiosité	A
				DLM-EV*Curiosité	A
				TEM-EO*Dégoût	A
				TEM-EV*Dégoût	A
				DLM-EO*Dégoût	A
				DLM-EV*Dégoût	A
				TEM-EO*Désir	A
				TEM-EV*Désir	A
				DLM-EO*Désir	A
				DLM-EV*Désir	A
				TEM-EO*Gêne	A
				TEM-EV*Gêne	A
				DLM-EO*Gêne	A
				DLM-EV*Gêne	A
				TEM-EO*Joie	A
				TEM-EV*Joie	A
				DLM-EO*Joie	A
				DLM-EV*Joie	A
				TEM-EO*Surprise	A
				TEM-EV*Surprise	A
				DLM-EO*Surprise	A
				DLM-EV*Surprise	A
				TEM-EO*Tristesse	A
				TEM-EV*Tristesse	A
				DLM-EO*Tristesse	A
				DLM-EV*Tristesse	A
	T1	Groupe	F=4,9 ; **p=0,002**		
		Émotions	F=26,9 ; **p<0,001**		
		Groupe*Émotions	F=1,2 ; p=0,19		
	T2	Groupe	F=3,9 ; **p=0,008**		
		Émotions	F=47,6 ; **p<0,001**		
		Groupe*Émotions	F=1 ; p=0,41		
Acide butyrique	T0	Groupe	F=0,05 ; p=0,99		
		Émotions	F=83,5 ; **p<0,001**		
		Groupe*Émotions	F=0,6 ; p=0,96		
	T1	Groupe	F=1,5 ; p=0,23		
		Émotions	F= 94,3 ; **p<0,001**		
		Groupe*Émotions	F=0,5 ; p=0,97		
	T2	Groupe	F=0,8 ; p=0,51		
		Émotions	F=104,1 ; **p<0,001**		

		Groupe*Émotions	F=0,7 ; p=0,84	
Fraise	T0	Groupe	F=4,6 ; **p=0,003**	
		Émotions	F=52 ; **p<0,001**	
		Groupe*Émotions	F=0,6 ; p=0,96	
	T1	Groupe	F=9,1 ; **p<0,001**	
		Émotions	F=58,5 ; **p<0,001**	
		Groupe*Émotions	F=0,6 ; p=0,97	
	T2	Groupe	F=3,4 ; **p=0,02**	
		Émotions	F=67,3 ; **p<0,001**	
		Groupe*Émotions	F=1,4 ; p=0,08	
Madeleine	T0	Groupe	F=1,2 ; p=0,29	
		Émotions	F=63,8 ; **p<0,001**	
		Groupe*Émotions	F=0,7 ; p=0,88	
	T1	Groupe	F=7,8 ; **p<0,001**	
		Émotions	F=65,8 ; **p<0,001**	
		Groupe*Émotions	F=0,8 ; p=0,69	
	T2	Groupe	F=4,1 ; **p=0,007**	
		Émotions	F=62,8 ; **p<0,001**	
		Groupe*Émotions	F=0,6 ; p=0,97	

3.4.2. Évolution des scores par groupe, pour les émotions

Pour le groupe TEM-EO, les résultats de l'analyse statistique n'ont pas montré un effet significatif pour le facteur temps ainsi que pour l'interaction temps*émotion, pour les 4 stimuli (BENZ, BUT, FRA, MAD). Les résultats de l'ANOVA ont montré au moins une différence significative entre les émotions pour les 4 stimuli (BENZ, BUT, FRA, MAD).

Pour le groupe TEM-EV, les résultats de l'analyse statistiques n'ont pas montré de différence entre les temps ainsi que pour l'interaction temps*émotion, pour les 4 stimuli (BENZ, BUT, FRA, MAD). Les résultats de l'ANOVA ont montré un effet significatif pour le facteur émotion concernant les 4 stimuli (BENZ, BUT, FRA, MAD).

Pour le groupe DLM-EO, les résultats de l'ANOVA ont montré qu'au moins l'un des temps était différent des autres pour l'odeur de benzaldéhyde. De plus, pour cette odeur (BENZ), les résultats de l'ANOVA ont montré un effet significatif pour l'interaction temps*émotions, ($F=1,9$; $ddl=18$; $p=0,02$). Le test de Tukey a mis en évidence qu'au temps T2, les scores sont significativement plus élevés pour l'émotion « joie » qu'aux temps T0 et T1. Pour les 4 stimuli (BENZ, BUT, FRA, MAD) les résultats de l'ANOVA ont également montré une différence significative entre les émotions.

Pour le groupe DLM-EV, les résultats de l'analyse statistique n'ont pas montré un effet significatif pour le facteur temps ainsi que pour l'interaction temps*émotion, pour les 4 stimuli (BENZ, BUT, FRA, MAD). Les résultats de l'ANOVA ont montré une différence significative entre les émotions pour les 4 stimuli (BENZ, BUT, FRA, MAD).

L'ensemble des résultats statistiques est présenté dans le tableau 6.

.

Tableau 6 : Résultats de l'ANOVA et du test de Tukey pour l'interaction temps*émotion (pour chaque émotion, les moyennes avec la même lettre sont significativement non différentes). En gris : test de Tukey non appliqué, car l'effet observé est non significatif

Groupe	Stimulus	Facteur	ANOVA	Test de Tukey	
TEM-EO	BENZ	Temps	F=1,7 ; p=0,19		
		Émotions	F=31,9 ; **p<0,001**		
		Temps*Émotions	F=0,9 ; p=0,46		
	BUT	Temps	F=0,008 ; p=0,92		
		Émotions	F=105,1 ; **p<0,001**		
		Temps*Émotions	F=0,6 ; p=0,87		
	FRAISE	Temps	F=1,4 ; p=0,24		
		Émotions	F=80,5 ; **p<0,001**		
		Temps*Émotions	F=0,7 ; p=0,84		
	MAD	Temps	F=0,2 ; p=0,84		
		Émotions	F=77,4 ; **p<0,001**		
		Temps*Émotions	F=0,4 ; p=0,99		
TEM-EV	BENZ	Temps	F=1,3 ; p=0,29		
		Émotions	F=35,1 ; **p<0,001**		
		Temps*Émotions	F=0,8 ; p=0,71		
	BUT	Temps	F=1,7 ; p=0,19		
		Émotions	F=51,2 ; **p<0,001**		
		Temps*Émotions	F=0,7 ; p=0,77		
	FRAISE	Temps	F=1,9 ; p=0,14		
		Émotions	F=28,6 ; **p<0,001**		
		Temps*Émotions	F=0,5 ; p=0,97		
	MAD	Temps	F=1,2 ; p=0,29		
		Émotions	F=44,9 ; **p<0,001**		
		Temps*Émotions	F=0,4 ; p=0,99		
DLM-EO	BENZ	Temps	F=3,5 ; **p=0,03**		
		Émotions	F=11,9 ; **p<0,001**		
		Temps*Émotions	F=1,9 ; **p=0,02**	T0*Attendrissement	A
				T1*Attendrissement	A
				T2*Attendrissement	A
				T0*Confiance	A
				T1*Confiance	A
				T2*Confiance	A
				T0*Curiosité	A
				T1*Curiosité	A
				T2*Curiosité	A
				T0*Dégout	A
				T1*Dégout	A
				T2*Dégout	A
				T0*Désir	A
				T1*Désir	A
				T2*Désir	A
				T0*Colère	A
				T1*Colère	A
				T2*Colère	A
				T0*Gêne	A
				T1*Gêne	A
				T2*Gêne	A
				T0*Joie	**B**

				T1*Joie	**B**
				T2*Joie	**A**
				T0*Tristesse	A
				T1*Tristesse	A
				T2*Tristesse	A
				T0*Surprise	A
				T1*Surprise	A
				T2*Surprise	A
	BUT	Temps	F=0,9 ; p=0,42		
		Émotions	F=65 ; **p<0,001**		
		Temps*Émotions	F=0,4 ; p=0,99		
	FRAISE	Temps	F=0,6 ; p=0,58		
		Émotions	F=40,3 ; **p<0,001**		
		Temps*Émotions	F=0,3 ; p=0,99		
	MAD	Temps	F=0,8 ; p=0,45		
		Émotions	F=43,2 ; **p<0,001**		
		Temps*Émotions	F=0,2 ; p=1,0		
DLM-EV	BENZ	Temps	F=1,7 ; p=0,19		
		Émotions	F=30,9 ; **p<0,001**		
		Temps*Émotions	F=0,3 ; p=0,99		
	BUT	Temps	F=1,6 ; p=0,20		
		Émotions	F=70,1 ; **p<0,001**		
		Temps*Émotions	F=0,4 ; p=0,98		
	FRAISE	Temps	F=1,7 ; p=0,18		
		Émotions	F=39,7 ; **p<0,001**		
		Temps*Émotions	F=0,7 ; p=0,83		
	MAD	Temps	F=1,5 ; p=0,22		
		Émotions	F=33,4 ; **p<0,001**		
		Temps*Émotions	F=0,5 ; p=0,95		

3.4.3. *Comparaison par groupe pour les traits de personnalité*

Pour l'odeur de benzaldéhyde, les résultats de l'ANOVA ont montré qu'au moins l'un des groupes était significativement différent des autres aux 3 temps de l'étude (T0, T1, T2). De plus, un effet significatif a été mis en évidence pour le facteur trait de personnalité aux 3 temps de l'étude (T0, T1, T2). Au temps T0, les résultats de l'ANOVA ont montré un effet significatif pour l'interaction groupe*traits de personnalité (F=1,6 ; ddl=27 ; p=0,03). Le test de Tukey a mis en évidence, pour le trait de personnalité « Apaisant », une différence entre le groupe DLM-EO et le groupe TEM-EO.

Pour l'odeur d'acide butyrique, les résultats de l'ANOVA ont montré qu'au moins l'un des groupes était significativement différent des autres aux temps T0 et T1 de l'étude. De plus, les résultats de l'ANOVA ont montré une différence significative pour les traits de personnalité aux 3 temps de l'étude (T0, T1, T2). Les résultats de l'analyse statistique n'ont pas montré d'effet significatif pour l'interaction groupe*trait de personnalité aux 3 temps de l'étude (T0, T1, T2).

Pour l'odeur de fraise, les résultats de l'ANOVA ont montré qu'au moins l'un des groupes était significativement différent des autres aux temps T1 et T2 de l'étude. De plus, les résultats de l'ANOVA ont montré une différence significative pour les traits de personnalité aux 3 temps de l'étude (T0, T1, T2). Les résultats de l'analyse statistique n'ont pas montré d'effet significatif pour l'interaction groupe*trait de personnalité aux 3 temps de l'étude (T0, T1, T2).

Pour la madeleine, les résultats de l'ANOVA ont montré qu'au moins l'un des groupes était significativement différent des autres aux 3 temps de l'étude (T0, T1, T2). De plus, les résultats de l'ANOVA ont montré une différence significative pour les traits de personnalité aux 3 temps de l'étude (T0, T1, T2). Les résultats de l'analyse statistique n'ont pas montré de différence pour l'interaction groupe*trait de personnalité aux 3 temps de l'étude (T0, T1, T2).

L'ensemble des résultats statistiques est présenté dans le tableau 7.

Tableau 7 : *Résultats de l'ANOVA et du test de Tukey pour l'interaction Groupe*Traits de personnalité (pour chaque émotion, les moyennes avec la même lettre sont significativement non différentes). En gris : test de Tukey non appliqué, car l'effet observé est non significatif.*

Stimulus	Temps	Facteur	ANOVA	Test de Tukey	
Benzaldéhyde	T0	Groupe	F=6,7 ; **p<0,001**		
		Traits de Personnalité	F=16,4 ; **p<0,001**		
		Groupe*Traits de Personnalité	F=1,6 ; **p=0,03**	**TEM-EO*Apaisant**	**A**
				TEM-EV*Apaisant	**A**
				DLM-EO*Apaisant	**B**
				DLM-EV*Apaisant	**AB**
				TEM-EO*Aventureux	A
				TEM-EV*Aventureux	A
				DLM-EO*Aventureux	A
				DLM-EV*Aventureux	A
				TEM-EO*Chaleureux	A
				TEM-EV*Chaleureux	A
				DLM-EO*Chaleureux	A
				DLM-EV*Chaleureux	A
				TEM-EO*Doux	A
				TEM-EV*Doux	A
				DLM-EO*Doux	A
				DLM-EV*Doux	A
				TEM-EO*Étouffant	A
				TEM-EV*Étouffant	A
				DLM-EO*Étouffant	A
				DLM-EV*Étouffant	A
				TEM-EO*Glamour	A
				TEM-EV*Glamour	A
				DLM-EO*Glamour	A
				DLM-EV*Glamour	A
				TEM-EO*Magique	A
				TEM-EV*Magique	A
				DLM-EO*Magique	A
				DLM-EV*Magique	A
				TEM-EO*Secret	A
				TEM-EV*Secret	A
				DLM-EO*Secret	A
				DLM-EV*Secret	A
				TEM-EO*Tonique	A
				TEM-EV*Tonique	A

				DLM-EO*Tonique DLM-EV*Tonique	A A
				TEM-EO*Raffiné TEM-EV*Raffiné DLM-EO*Raffiné DLM-EV*Raffiné	A A A A
	T1	Groupe	F=5,6 ; **p=0,001**		
		Traits de Personnalité	F=16,4 ; **p<0,001**		
		Groupe*Traits de Personnalité	F=0,9 ; p=0,65		
	T2	Groupe	F=7,2 ; **p<0,001**		
		Traits de Personnalité	F=24,1 ; **p<0,001**		
		Groupe*Traits de Personnalité	F=0,8 ; p=0,74		
Acide yrique	T0	Groupe	F=6,7 ; **p<0,001**		
		Traits de Personnalité	F=60,9 ; **p<0,001**		
		Groupe*Traits de Personnalité	F=0,9 ; p=0,54		
	T1	Groupe	F=2,8 ; **p=0,04**		
		Traits de Personnalité	F= 48,3 ; **p<0,001**		
		Groupe* Traits de Personnalité	F=1 ; p=0,43		
	T2	Groupe	F=0,2 ; p=0,89		
		Traits de Personnalité	F=65,7 ; **p<0,001**		
		Groupe*Traits de Personnalité	F=0,7 ; p=0,85		
Fraise	T0	Groupe	F=2 ; p=0,11		
		Traits de Personnalité	F= 25,9 ; **p<0,001**		
		Groupe*Traits de Personnalité	F=0,6 ; p=0,97		
	T1	Groupe	F=3,8 ; **p=0,01**		
		Traits de Personnalité	F=24,2 ; **p<0,001**		
		Groupe*Traits de Personnalité	F=0,6 ; p=0,93		
	T2	Groupe	F=2,2 ; p=0,08		
		Traits de Personnalité	F=27,7 ; **p<0,001**		
		Groupe*Traits de Personnalité	F=0,5 ; p=0,98		
Madeleine	T0	Groupe	F=3,2 ; **p=0,02**		
		Traits de Personnalité	F=43,8 ; **p<0,001**		

		Groupe*Traits de Personnalité	F=0,4 ; p=0,99	
	T1	Groupe	F=8,4 ; **p<0,001**	
		Traits de Personnalité	F=48,4 ; **p<0,001**	
		Groupe*Traits de Personnalité	F=0,9 ; p=0,58	
	T2	Groupe	F=4,3 ; **p=0,005**	
		Traits de Personnalité	F=40,5 ; **p<0,001**	
		Groupe*Traits de Personnalité	F=0,72 ; p=0,84	

3.4.4. Évolution au cours du temps pour les traits de personnalité

Pour les groupes TEM-EO et TEM-EV, les résultats de l'analyse statistique n'ont pas montré de différence entre les temps pour 3 stimuli (BENZ, FRA et MAD) mais elles ont mis en évidence qu'au moins l'un des temps était différent pour le BUT. Les résultats de l'analyse statistique n'ont pas montré un effet significatif pour l'interaction temps*traits de personnalité, pour les 4 stimuli (BENZ, BUT, FRA, MAD). Les résultats de l'ANOVA ont montré une différence significative entre les traits de personnalité pour les 4 stimuli (BENZ, BUT, FRA, MAD).

Pour le groupe DLM-EO, les résultats de de l'ANOVA ont montré qu'au moins l'un des temps était significativement différent des autres pour les odeurs de BENZ et de BUT. Les résultats de l'analyse statistique ont montré au moins une différence significative entre les traits de personnalité pour les 4 stimuli (BENZ, BUT, FRA, MAD). Pour l'odeur de BENZ, les résultats ont montré un effet significatif pour l'interaction groupe*trait de personnalité. Le test de Tukey a mis en évidence pour le trait de personnalité apaisant, une différence significative entre le temps T0 et le temps T2.

Pour le groupe DLM-EV, uniquement pour le benzaldéhyde, les résultats de l'ANOVA ont montré qu'au moins l'un des temps était significativement différent des autres. Les résultats de l'analyse statistique ont montré au moins une différence significative entre les traits de personnalité pour les 4 stimuli (BENZ, BUT, FRA, MAD). Les résultats de l'analyse statistique n'ont pas montré un effet significatif pour l'interaction temps*traits de personnalité, pour les 4 stimuli (BENZ, BUT, FRA, MAD).

L'ensemble des résultats statistiques est présenté dans le tableau 8.

Tableau 8 : *Résultats de l'ANOVA et du test de Tukey pour l'interaction Groupe*Traits de personnalité (pour chaque émotion, les moyennes avec la même lettre sont significativement non différentes). En gris : test de Tukey non appliqué, car l'effet observé est non significatif.*

Groupe	Stimulus	Facteur	ANOVA	Test de Tukey	
TEM-EO	BENZ	Temps	F=1,4 ; p=0,25		
		Traits de Personnalité	F=23,9 ; **p<0,001**		
		Temps*Traits de Personnalité	F=0,6 ; p=0,9		
	BUT	Temps	F=4,9 ; **p=0,007**		
		Traits de Personnalité	F=78,4 ; **p<0,001**		
		Temps*Traits de Personnalité	F=0,7 ; p=0,84		
	FRAISE	Temps	F=0,4 ; p=0,64		
		Traits de Personnalité	F=27,8 ; **p<0,001**		
		Temps*Traits de Personnalité	F=0,6 ; p=0,88		
	MAD	Temps	F=0,6 ; p=0,54		
		Traits de Personnalité	F=46,8 ; **p<0,001**		
		Temps*Traits de Personnalité	F=0,3 ; p=0,99		
TEM-EV	BENZ	Temps	F=1,1 ; p=0,33		
		Traits de Personnalité	F=17,7 ; **p<0,001**		
		Temps*Traits de Personnalité	F=0,6 ; p=0,89		
	BUT	Temps	F=2,6 ; p=0,08		
		Traits de Personnalité	F=32,3 ; **p<0,001**		
		Temps*Traits de Personnalité	F=0,8 ; p=0,75		
	FRA	Temps	F=0,05 ; p=0,96		
		Traits de Personnalité	F=14,9 ; **p<0,001**		
		Temps*Traits de Personnalité	F=0,3 ; p=0,99		
	MAD	Temps	F=0,6 ; p=0,55		
		Traits de Personnalité	F=34,2 ; **p<0,001**		
		Temps*Traits de Personnalité	F=0,4 ; p=0,99		
DLM-EO	BENZ	Temps	F=3,3 ; **p=0,04**		
		Traits de Personnalité	F=6,5 ; **p<0,001**		
		Temps*Traits de Personnalité	F=1,8 ; **p=0,03**	**T0*Apaisant**	**A**
				T1* Apaisant	**AB**
				T2* Apaisant	**B**
				T0*Aventureux	A
				T1* Aventureux	A
				T2* Aventureux	A
				T0*Chaleureux	A
				T1* Chaleureux	A
				T2* Chaleureux	A
				T0*Doux	A
				T1* Doux	A
				T2* Doux	A
				T0*Étouffant	A
				T1* Étouffant	A
				T2* Étouffant	A
				T0*Glamour	A
				T1* Glamour	A
				T2* Glamour	A
				T0*Magique	A
				T1* Magique	A
				T2* Magique	A
				T0*Secret	A
				T1* Secret	A
				T2* Secret	A

				T0*Tonique T1* Tonique T2* Tonique	A A A
				T0*Raffiné T1* Raffiné T2* Raffiné	A A A
	BUT	Temps	F=3,9 ; **p=0,02**		
		Traits de Personnalité	F=31,4 ; **p<0,001**		
		Temps*Traits de Personnalité	F=0,5 ; p=0,97		
	FRAISE	Temps	F=0,7 ; p=0,5		
		Traits de personnalité	F=23,9 ; **p<0,001**		
		Temps*Traits de Personnalité	F=0,8 ; p=0,68		
	MAD	Temps	F=0,9 ; p=0,37		
		Traits de Personnalité	F=30,1 ; **p<0,001**		
		Temps*Traits de Personnalité	F=0,7 ; p=0,84		
DLM-EV	BENZ	Temps	F=4,04 ; **p=0,02**		
		Traits de Personnalité	F=12,4 ; **p<0,001**		
		Temps*Traits de Personnalité	F=0,4 ; p=0,97		
	BUT	Temps	F=1,5 ; p=0,22		
		Traits de Personnalité	F=44,1 ; **p<0,001**		
		Temps*Traits de Personnalité	F=0,6 ; p=0,91		
	FRAISE	Temps	F=0,6 ; p=0,57		
		Traits de Personnalité	F=13,9 ; **p<0,001**		
		Temps*Traits de Personnalité	F=0,4 ; p=0,9		
	MAD	Temps	F=1,6 ; p=0,21		
		Traits de Personnalité	F=23,2 ; **p<0,001**		
		Temps*Traits de Personnalité	F=0,7 ; p=0,85		

4. Discussion

L'objectif de cette étude était de s'intéresser aux effets d'un entraînement olfactif sur l'état affectif et plus particulièrement aux symptômes de dépression, chez une population de sujets sains présentant des symptômes mineurs de dépression. Le second objectif était d'étudier les capacités olfactives et émotionnelles des sujets sains présentant des symptômes mineurs de dépression et leur évolution après avoir suivi un entraînement olfactif. Pour cela, il s'agissait d'étudier les résultats de nos participants au Sniffin Stick Test (Hummel et al., 1997), d'étudier l'aspect hédonique, la familiarité, l'intensité et l'émotion perçue pour les stimuli mais également d'utiliser la méthode Sense'n feel™ afin de caractériser la perception émotionnelle.

Dans cette étude, nous avons réalisé les mêmes évaluations à 3 temps de l'étude : le jour de l'inclusion, 6 semaines après et enfin 12 semaines après le début de l'étude.

Au début de l'étude (T0), les résultats n'ont pas permis de mettre en évidence de différence pour les trois paramètres olfactifs évalués (seuil de détection, capacité d'identification et de discrimination) entre les 4 groupes de sujets. Pour le score TDI (somme des scores du seuil de détection, de discrimination et d'identification), à T0, nous avons obtenu une différence significative entre les groupes. Le test de Tukey n'a pas permis de mettre en avant le ou les groupes différents. Néanmoins, si l'on s'intéresse aux moyennes, le groupe DLM-EO est le groupe avec le score TDI le plus faible et le groupe TEM-EO celui avec le score TDI le plus élevé. Ainsi, à T0, nos sujets DLM-EO présentent des capacités olfactives plus faibles que nos sujets TEM-EO. Nos résultats obtenus avec notre population de sujets sains avec symptômes mineurs de dépression concordent avec ceux observés dans la littérature chez les patients dépressifs pour les capacités d'identification et de discrimination des odeurs. En effet, les études réalisées chez les patients dépressifs ont mis en évidence que leurs capacités d'identification des odeurs ne sont pas modifiées (Kopala et al., 1994; Lombion-Pouthier et al., 2006; Negoias et al., 2010; Pentzek et al., 2007; Postolache et al., 1999; Scinska et al., 2008; Solomon et al., 1998; Swiecicki et al., 2009) ainsi que leurs capacités de discrimination (Clepce et al., 2010; Negoias et al., 2010). D'après les études antérieures, les patients dépressifs présentent un seuil de détection modifié (Lombion-Pouthier et al., 2006; Negoias et al., 2010; Pause et al., 2001). De plus, une étude réalisée par Pollatos et al., a démontré une sensibilité olfactive réduite chez des sujets sains présentant des symptômes de dépression (Pollatos et al., 2007). Au vu de ces résultats, il semblerait que les troubles du seuil de détection olfactif apparaissent une fois que la dépression est installée mais ne sont pas présents quand il y a des symptômes mineurs.

Après le suivi de l'entraînement olfactif, le seuil de détection des sujets du groupe DLM-EO augmente entre le début (T0) et la fin de l'entraînement (T2). Nous n'avons cependant pas mis en évidence de changements concernant les capacités de discrimination. Dans l'étude de Wegener et al., (2018), une amélioration des capacités de discrimination au cours du temps avait été observée (Wegener et al., 2018). Cependant dans cette étude l'entraînement durait 5 mois, soit 2 mois de plus que le nôtre. De plus, une étude étudiant les effets d'un entraînement olfactif sur 32 semaines, a également observé une amélioration des capacités de discrimination (Geißler et al., 2014). Cependant, Hummel et al., (2009) n'avaient pas montré de changement pour les capacités de discrimination après 12 semaines d'entraînement (Hummel et al., 2009). Pour observer une amélioration significative de ce paramètre il sembler que l'entraînement olfactif doit avoir une durée plus longue que 12 semaines. D'après la littérature, il semble également que l'entraînement olfactif n'ait pas, ou peu, d'impact sur les capacités d'identification (Geißler et al., 2014; Kollndorfer et al., 2015), ce que nos données confirment également. Pour le groupe DLM-EO, nous avons pu montrer une augmentation du score TDI (seuil, discrimination et identification). Ce dernier résultat correspond à ce qui a pu être observé dans la littérature (Damm et al., 2014; Hummel et al., 2009) après le suivi d'un entraînement olfactif.

Lorsque l'on s'intéresse aux comparaisons par temps, après 6 semaines d'entraînement sensoriel, nous n'avons pas mis en évidence de différence entre nos groupes pour les résultats obtenus au Sniffin' Stick Test (seuil de détection, discrimination et identification). Nous avons cependant, mis en évidence qu'après les 12 semaines d'entraînement, les sujets des groupes TEM-EO et DLM-EO présentaient un meilleur seuil de détection que les deux autres groupes qui avaient suivi l'entraînement visuel (TEM-EV et DLM-EV). Ces résultats montrent que l'entraînement olfactif a eu un effet positif sur le seuil de détection des sujets qui ont suivi un entraînement olfactif puisqu'effectivement, au début de l'étude, il n'y avait pas de différence entre les quatre groupes de cette étude. Il a par ailleurs, déjà été montré qu'une exposition répétée aux odeurs chez des sujets sains améliore significativement la sensibilité olfactive (Dalton et al., 2002 ; Engen et Bosack 1969 ; Rabin et Cain 1986) et que cela améliore également les seuils de détection chez des sujets présentant préalablement des troubles olfactifs liés à des infections respiratoires (Yougentob et al., 1995 ; Wang et al., 2004). Cependant, des études ont déjà rapporté des échecs de l'augmentation de la sensibilité olfactive après un entraînement olfactif, chez des sujets sains (Livermore et Hummel, 2004). Il a par ailleurs été montré une détérioration des seuils de détection pour l'odeur d'alcool phényl éthylique (PEA) après un entraînement olfactif, réalisé chez des sujets en bonne santé (Negoias et al., 2017).

Ainsi, il serait plus difficile de démontrer une amélioration de la fonction olfactive chez des participants en bonne santé car ceux-ci présenteraient déjà de scores élevés au test avant le début de l'entraînement. Des études complémentaires sont donc à prévoir afin de clarifier les effets d'un entraînement olfactif chez les sujets sains.

Après le suivi d'un entraînement visuel, aucun changement concernant les résultats du Sniffin Stick test n'a été mis en évidence dans cette étude pour le groupe TEM-EV et le groupe DLM-EV. Ces résultats étaient attendus puisque nous avions émis l'hypothèse que l'entraînement visuel n'affecterait pas la fonction olfactive. Dans la littérature, il n'existe pas de données concernant les effets d'un entraînement visuel. En effet, les études sur les entraînements olfactifs ne proposaient pas de groupes contrôle avec un entraînement. La plupart du temps, soit les sujets contrôles ne réalisaient aucune tâche à domicile (Hummel et al., 2009), soit réalisaient un entraînement olfactif différent (Damm et al., 2014) ou encore, dans l'étude de Wegener et al., (2018), les sujets du groupe contrôle devaient réaliser des sudokus chaque jour.

Nous avons également évalué 4 paramètres olfactifs, aux trois temps de l'étude : l'hédonicité, la familiarité, l'intensité et l'émotion ressentie pour 4 stimuli (3 odeurs : benzaldéhyde, acide butyrique et fraise et un produit alimentaire, la madeleine). Au trois temps (T0, T1 et T2), nous n'avons pas mis en évidence de différences pour l'évaluation de l'hédonicité des stimuli entre les groupes. Nos résultats ne correspondent pas à notre hypothèse initiale qui consistait à observer une altération de la perception hédonique chez les sujets avec symptômes mineurs de dépression. En effet, il a été démontré que les patients dépressifs présentent une alliesthésie olfactive négative (perception des odeurs désagréables comme plus désagréables) ainsi qu'une anhédonie olfactive (perception des odeurs agréables comme étant plus désagréables) (Atanasova et al., 2010). De plus, nous avons observé un score d'anhédonie significativement plus élevé pour le groupe de sujet DLM-EO, à T0. Cependant ce score moyen (1,9 ± 2) correspond à une absence d'anhédonie selon les paramètres de l'échelle. Dans cette étude, il est probable que nos participants présentaient un niveau d'anhédonie insuffisamment élevé pour observer une différence dans les scores d'hédonicité.

Dans la présente étude, nous n'avons pas montré de différence pour les scores d'intensité donnés par les sujets sains avec symptômes mineurs de dépression (DLM-EO et DLM-EV) par rapport aux sujets sains témoins à T0 et à T2. Ces résultats vont dans le sens de ceux de la littérature, observés chez des sujets dépressifs (Clepce et al., 2010; Lombion-Pouthier et al.,

2006; Pause et al., 2001). De plus, cela correspond à ce qui était attendu puisqu'il fallait que les 3 odeurs (benzaldéhyde, acide butyrique et fraise) soient iso-intenses et à des concentrations supraliminaires afin d'être aisément perceptibles par les individus. Concernant les scores obtenus pour l'aspect émotionnel, nous n'avons pas montré de différences entre nos groupes de participants à T0, ni de changements après avoir suivi l'entraînement olfactif. Ce paramètre ne semble donc pas être influencé par la présence de symptômes dépressifs ni par le suivi d'un entraînement olfactif. Les études antérieures ont montré que les patients dépressifs présentaient une altération émotionnelle. En effet, ceux-ci présentent une « atténuation » du positif, c'est-à-dire une diminution de la réactivité émotionnelle pour les stimuli à valence positive mais également, une « potentialisation du négatif », c'est-à-dire une réactivité émotionnelle augmentée chez ces patients pour les stimuli à valence négative (Beck, 1976) et enfin, ils présentent également une insensibilité au contexte émotionnel (Rottenberg, 2007; Rottenberg et al., 2005). Nos résultats peuvent ainsi suggérer que ces altérations émotionnelles, observées chez les patients dépressifs ne sont pas encore présentes lorsque l'individu n'a que des symptômes mineurs de dépression et qu'elles apparaissent plus tard.

La comparaison des scores pour l'aspect hédonique aux 3 temps de l'étude, pour le groupe DLM-EO n'a pas montré de changement concernant leur appréciation des stimuli lors de l'entraînement olfactif. Concernant les émotions ressenties par nos sujet DLM-EO pour les 4 stimuli de l'étude, l'entraînement olfactif n'a pas eu d'effet sur ce paramètre. Il en est de même pour l'évaluation de l'intensité des odeurs chez ce groupe de sujets, l'entraînement olfactif n'a pas eu d'effets. Pour les groupes de sujet sains qui ont suivi l'entraînement olfactif (TEM-EO) ou l'entraînement visuel (TEM-EV) et le groupe DLM-EV, nous n'avons mis en évidence aucun changement concernant l'aspect hédonique, la familiarité, l'intensité et l'émotion.

Concernant les planches émotions, nous avons pu mettre en évidence une différence, entre les 3 temps de l'étude, pour le groupe DLM-EO, pour l'odeur de benzaldéhyde (amande amère). En effet, les sujets sains avec symptômes mineurs de dépressions qui ont suivi l'entrainement olfactif montre une amélioration dans la perception émotionnelle de l'émotion « joie » à la fin de l'étude. Concernant les planches « traits de personnalité », nous avons observé plusieurs différences. En effet, pour le trait de personnalité « apaisant », nous avons montré une amélioration de la perception émotionnelle pour l'odeur de benzaldéhyde entre le début de l'étude (T0) et la fin de l'étude (T2), chez le groupe de sujet DLM-EO. De plus, pour l'odeur de benzaldéhyde, nous avons montré qu'au début de l'étude (T0), il existe une différence d'évaluation de la perception émotionnelle, pour le trait de personnalité « apaisant », avec le

groupe DLM-EO qui sous-évalue ce trait de personnalité par rapport aux sujets témoins. Ainsi, nos résultats confortent, en partie, notre hypothèse d'une perception émotionnelle plus faible pour les stimuli à valence positive chez les sujets sains présentant des symptômes de dépression. Cependant cet effet ne se vérifie que pour l'odeur de benzaldéhyde (amande amère) et pour un seul des groupes DLM, le groupe DLM-EO. Ces résultats peuvent provenir des stimuli choisis, il serait ainsi intéressant de réaliser ces évaluations avec plus de stimuli. Il est également important de noter nos faibles effectifs dans les groupes (moins de 25 par groupes) ce qui a pu avoir une influence sur nos résultats. Nous avons cependant pu observer que cette différence à T0 disparaît après le suivi de l'entraînement olfactif. Ainsi, ces résultats peuvent suggérer une atténuation positive au niveau de l'émotion induite par l'odeur de benzaldéhyde, expliquée par l'état affectif de nos sujets du groupe DLM-EO car ils présentent significativement plus de symptômes mineurs de dépression que les TEM-EO. Wegener et al., (2018) avaient par ailleurs montré également un effet positif de l'entraînement olfactif sur l'état émotionnel (Wegener et al., 2018). Dans notre étude nous avons ainsi montré des changements de la perception émotionnelle, pour un stimulus à valence positive, pour une émotion et un trait de personnalité positif.

Nos résultats reproduisent en partie ceux observés au cours de notre étude pilote. En effet, dans cette étude pilote, les sujets sains avec symptômes mineurs de dépression présentaient des changements dans la perception émotionnelle, pour l'émotion « joie » et les traits de personnalité « apaisant » et « chaleureux », pour le benzaldéhyde. Nous avons observé ici le même résultat, pour l'émotion « joie » et le trait de personnalité « apaisant ». Dans notre étude pilote, nous avions également montré des changements pour les autres stimuli positifs (la fraise et la madeleine). Nous avons obtenu moins de résultats significatifs ici puisque l'effectif était très inférieur à celui de l'étude pilote. Néanmoins, nous pouvons donc confirmer nos premières observations de l'étude pilote, à savoir qu'il existe une perception émotionnelle plus faible pour les stimuli à valence positive chez les sujets sains, avec symptômes mineurs de dépression. Nos résultats suggèrent également une atténuation positive pour la réponse olfactive émotionnelle, qui peut s'expliquer par l'état affectif des sujets du groupe DLM-EO.

En ce qui concerne les différentes échelles psychométriques, à T0, nous avons pu observer une différence significative pour le score obtenu à l'échelle de dépression (QIDS) entre les groupes témoins et les groupes de sujets avec des symptômes mineurs de dépression. Les deux groupes DLM (DLM-EO et DLM-EV) avaient des scores plus importants que les groupes témoins (TEM-EO et TEM-EV). Ce résultat était attendu puisque c'est ce score qui a permis la

constitution des groupes de sujets. Après les 12 semaines d'entraînement, le groupe DLM-EO ne montrait plus de scores significativement différents des autres groupes. Seul le groupe DLM-EV avait un score de dépression plus important que les groupes témoins (TEM-EO et TEM-EV). Ce résultat a donc montré que l'entraînement olfactif a eu un effet bénéfique sur le score de dépression. Ceux-ci corroborent les effets observés par Wegener et al., (2018) chez leur population de sujets âgés où ceux-ci montraient une diminution significative du score de dépression (échelle BDI) après 5 mois d'entraînement olfactif (Wegener et al., 2018). De plus, une étude de Komori (1995) a montré un effet antidépresseur efficace de l'odeur de citron sur une période de 4 à 11 semaines, chez une population de sujets en dépression majeure (Komori et al., 1995).

Une différence a également été observée entre le groupe DLM-EO et les deux groupes de témoins (TEM-EO et TEM-EV) pour le score à l'échelle d'anhédonie (SHAPS), au début de l'étude. Ce résultat a montré un niveau d'anhédonie plus important pour le groupe DLM-EO par rapport aux groupes témoins, au début de l'étude. L'entraînement olfactif a eu un effet positif après 6 semaines d'entraînement. En effet, nous avons pu observer une diminution du score obtenu à l'échelle SHAPS entre T0 et T2 pour le groupe DLM-EO. Ainsi, nous avons montré que chez cette population de sujets (sujets sains avec symptômes mineurs de dépression), l'entraînement olfactif a permis de diminuer le niveau d'anhédonie. Ce résultat est important puisque l'anhédonie est l'un des symptômes cardinaux de la dépression (American psychiatric association et al., 2015). Ce symptôme entraîne une perte d'intérêt et de plaisirs pour les activités quotidiennes. Nos résultats montrent ici qu'un entraînement olfactif permet d'améliorer le score d'anhédonie chez nos sujets présentant des symptômes mineurs de dépression. Nous avons également observé une diminution du score d'anhédonie entre T1 et T2 pour le groupe TEM-EO suggérant que l'entraînement olfactif a également agi positivement sur ce paramètre chez notre groupe de sujets témoins. L'entraînement olfactif semble donc présenter de nombreux intérêts, en plus des effets positifs sur l'olfaction. En effet, Wegener et al., (2018) avaient par ailleurs déjà montré que l'entraînement olfactif avait un impact positif sur le bien-être général des individus (Wegener et al., 2018). La poursuite d'études sur les effets de l'entraînement olfactif est à envisager chez des populations atteintes de troubles affectifs. En effet, c'est une méthode peu couteuse, simple à mettre en place et elle pourrait permettre de mieux comprendre certains mécanismes sous-jacents à ces pathologies.

Au cours de notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de différence pour les scores obtenus à l'échelle d'anxiété (STAI) aux trois temps de l'étude. De façon surprenante, nous avons obtenu un score d'alexithymie significativement supérieur dans notre groupe de sujet

TEM-EV par rapport au groupe TEM-EO et cette différence disparaît à T1, ce qui peut s'expliquer par nos effectifs réduits. En effet, nous nous attendions ici à observer des scores plus élevés chez nos sujets DLM. Cependant, en s'intéressant aux sous-domaines de l'échelle TAS-20, nous avons montré que pour le sous-domaine « DIE » (« Difficulté à identifier ses émotions »), les groupes DLM-EO et DLM-EV présentaient des scores plus élevés que les groupes témoins à T0 et à T1. Cette différence avait disparu à T2, impliquant que l'entraînement olfactif de 12 semaines ait eu un impact positif sur la capacité à identifier ses émotions pour le groupe DLM-EO. L'alexithymie est une difficulté à identifier, différencier et exprimer ses émotions. En effet, elles partagent des caractéristiques communes en lien avec les troubles émotionnels (Jouanne, 2006). Ainsi, il a été montré qu'une difficulté dans la capacité de différencier les émotions, peut faciliter le maintien d'une dépression (Goldston et al., 1992). Cet élément est intéressant puisque dans notre étude, c'est ce paramètre qui est principalement touché chez nos sujets DLM et qui diminue pour revenir au même niveau que les témoins après un entraînement olfactif. De plus, il existe deux hypothèses concernant le lien entre la dépression et l'alexithymie. Ainsi, l'alexithymie pourrait être la conséquence de la dépression (Hintikka et al., 2001) et donc considérée comme un épiphénomène associé à la pathologie ou bien il s'agirait de 2 entités distinctes entretenant des relations telles que des facteurs de vulnérabilité ou de renforcement (Saarijärvi et al., 2001). De plus, il a également été montré que les sujets dit alexithymiques présentent des troubles de l'odorat (Cecchetto et al., 2017; Lombion et al., 2010) tout comme les sujets dépressifs. Suivre le développement des signes d'alexithymie et des symptômes de dépression en lien avec l'olfaction permettrait ainsi d'éclaircir cette relation et de développer par la suite de nouveaux outils utiles au diagnostic de ces populations.

En résumé, au cours de cette étude, nous avons montré plusieurs éléments importants concernant les effets d'un entraînement olfactif. Ainsi, nous avons tout d'abord montré que le suivi d'un entraînement olfactif avait un effet positif sur le groupe de sujets sains, présentant des symptômes mineurs de dépression. En effet, ce groupe a montré une diminution du score de dépression, du score d'anhédonie et d'un sous domaine de l'échelle d'alexithymie (difficulté à identifier ses émotions) au cours du temps. Nous avons également montré un changement dans la perception émotionnelle pour le benzaldéhyde, grâce à la méthode Sense'n Feel™, sur une émotion et un trait de personnalité, chez ce même groupe de sujet (DLM-EO). Ainsi, pour l'émotion « joie », nous avons pu observer une augmentation de l'évaluation de la perception émotionnelle au cours du temps, de même pour le trait de personnalité « apaisant », nous avons

montré une amélioration de la perception émotionnelle au cours du temps. L'entraînement olfactif a également eu un effet positif sur le score d'anhédonie des sujets témoins puisqu'il a diminué de manière significative au cours du temps.

Nous n'avons cependant pas reproduit les résultats de Pollatos et al., (2007) concernant la sensibilité olfactive chez nos participants. Il faut néanmoins noter que les effectifs de nos différents groupes sont faibles et qu'une nouvelle étude, avec plus de participants pourrait apporter plus d'informations sur la présence d'un trouble olfactif, en présence de symptômes mineurs de dépression. De même, nous n'avons pas mis en évidence d'anhédonie olfactive, ni d'alliesthésie olfactive (Atanasova et al., 2010) dans nos groupes de sujets DLM. Cependant, cela peut apporter des informations quant à l'apparition de ces troubles dans la dépression majeure. En effet, la présence de symptômes de dépression ne semble pas impliquer de troubles olfactifs. Ainsi, le suivi des performances olfactives chez une population « à risque » de développer une dépression pourrait permettre de mieux comprendre le développement des troubles olfactifs connus dans cette pathologie. De même, cela pourrait aider par la suite à la mise en place d'un suivi pour aider au diagnostic et au traitement de la dépression.

Plusieurs pistes sont à l'étude quant aux mécanismes de l'entraînement olfactif. C'est un système qui présente tout d'abord une plasticité importante, montré chez l'animal (Wang et al., 1993) mais également chez l'homme (Wang et al., 2004). De plus, une étude de 2017 (Negoias et al., 2017) a mis en évidence qu'un entraînement olfactif latéralisé entraînait une augmentation de volume des deux bulbes olfactifs, chez des sujets sains. Il a été par ailleurs montré que les patients dépressifs présentaient une diminution de volumes de leurs bulbes olfactifs (Negoias et al., 2010). Ainsi, il pourrait être intéressant d'ajouter des évaluations en IRM à notre étude afin d'observer si des changements de volumes apparaissent mais également si les individus présentent un volume des bulbes olfactifs plus faible avant le début de l'entraînement. L'entraînement olfactif influencerait également les connexions cérébrales. En effet, Kollndorfer et al., (2014) a montré qu'avant le suivi d'un entraînement olfactif, des sujets avec des troubles olfactifs présentaient des connexions chaotiques et désorganisées entre le cortex piriforme et de multiples régions non-olfactives du cerveau (Kollndorfer et al., 2014). Après avoir suivi l'entraînement pendant 12 semaines, ces connexions non-olfactives ont disparu.

Quelques limites sont à discuter pour cette étude. Nos groupes de participants ont des effectifs plutôt faibles et par la suite, il serait intéressant de réaliser un entraînement sensoriel

sur une population de sujets plus importante. En effet, dans la littérature, les panels de participants étaient plus importants, entre 56 et 91 personnes suivaient un entraînement olfactif (Altundag et al., 2015; Haehner et al., 2013; Hummel et al., 2009; Wegener et al., 2018) alors qu'ici nous avions 72 participants, répartis en 4 groupes. De plus, nous nous sommes ici focalisés sur une population de sujets sains, présentant des symptômes mineurs de dépression. La réalisation de cette étude chez une population de patients dépressifs apporterait de nouvelles informations sur la pathologie et sur le lien étroit qui existe entre celle-ci et l'olfaction. Nous avons réalisé les tests olfactifs avec le Sniffin Stick test (Hummel et al., 1997), il pourrait également être d'intéressant d'étudier la perception olfactive pour les odeurs utilisées durant l'entraînement olfactif. Cela permettrait de savoir si les effets sont plus ou moins spécifiques selon les odeurs. Dans cette étude, l'entraînement sensoriel était réalisé en autonomie, au domicile des participants ce qui ne nous permettait pas d'avoir un contrôle sur le bon suivi de l'entraînement. En effet, nos sujets avaient en leur possession un carnet de suivi, afin de les motiver à suivre l'entraînement mais nous n'étions pas présents lors de celui-ci. De plus, nous avons, par rapport aux autres études, choisi 28 odeurs pour l'entraînement olfactif. Nous ne pouvons pas conclure ici que l'ajout des odeurs ait été bénéfique sur les effets recherchés. Ainsi il serait intéressant de réaliser une étude comparative sur notre population de sujets sains, présentant des symptômes mineurs de dépression, entre l'entraînement proposé par Hummel et al., (2009), qui a fait ses preuves sur plusieurs types de population, et notre entraînement, avec 28 odeurs. Nous pourrions également envisager des dosages de corticostérone aux trois temps de l'étude. En effet, les personnes dépressives présentent un dysfonctionnement de l'axe HPA et une augmentation périphérique du taux de cortisol (Nestler et al., 2002). Le suivi du taux de cortisol pourrait ainsi apporter des informations sur les effets de l'entraînement olfactif sur l'axe HPA.

5. Conclusion

Cette étude apporte de nouveaux éléments quant aux effets d'un entraînement olfactif, sur une population de sujets sains avec symptômes mineurs de dépression. En effet, en plus des effets positifs sur l'olfaction déjà démontrés (Altundag et al., 2015; Haehner et al., 2013; Hummel et al., 2009), nous avons pu observer des effets positifs sur l'état affectif de nos participants. De nouvelles études sont nécessaires pour confirmer nos observations. Neamoins, il semble que l'entraînement olfactif puisse être une méthode simple et peu couteuse pour améliorer le bien-être des individus qui présentent des symptômes mineurs de dépression. L'olfaction présente une capacité de se régénérer ce qui en fait une piste intéressante pour le développement de nouveaux outils thérapeutiques chez les populations qui présentent des troubles de l'odorat mais également un outil de prévention du déclin olfactif (Schriever et al., 2014).

Étude 3. Étude de l'identification « active » et « passive » des odeurs dans la dépression et la maladie d'Alzheimer

1. Introduction

Il a été mis en évidence par les cliniciens des difficultés pour différencier la maladie d'Alzheimer de la dépression (Dudley et al., 2002b). Par exemple, les troubles de la mémoire, évalués à l'aide du rappel libre différé permettent de dépister les patients Alzheimer en phase précoce mais il a été montré que ce paramètre est également touché dans la dépression (Dierckx et al., 2011; Ritter et al., 2006). De plus, des patients atteints de la maladie d'Alzheimer peuvent présenter des troubles de l'humeur et l'anhédonie (Espiritu et al., 2001b; Visser et al., 2000) observés également chez des sujets dépressifs.

De nombreuses étdues ont montré que les patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentaient une altération précoce lors de tâches d'identification des odeurs (Luzzi et al., 2007; Murphy et al., 1990; Serby et al., 1985). Chez ces patients, cette altération des capacités d'identification des odeurs pourrait précéder les premiers symptômes cliniques de la maladie (Devanand et al., 2008 ; Djordjevic et al., 2008). Il a été ainsi proposé que l'évaluation de l'identification des odeurs soit un marqueur éventuel supplémentaire de diagnostic de la maladie mais également un marqueur d'évolution (Djordjevic et al., 2008a; Morgan et al., 1995; Serby et al., 1991). De plus, une étude post-mortem a montré qu'il existait une relation inverse entre les performances d'identification des odeurs et la présence de plaques séniles chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Wilson et al., 2007).

Comme nous l'avons vu dans l'introduction (cf. 5.2.), concernant l'aspect hédonique et l'évaluation de l'intensité des odeurs, deux études ont montré que la capacité à évaluer l'hédonicité d'une odeur était intacte chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Li et al., 2010; Royet et al., 2001), tandis que les résultats sont contradictoires concernant les capacités d'évaluation de l'intensité des odeurs (Li et al., 2010 ; Royet et al., 2001).

De même, comme nous l'avons évoqué dans l'introduction, les patients dépressifs ne semblent pas présenter de troubles dans les capacités d'identification (Amsterdam et al., 1987 ; Lobion-Pouthier et al., 2006 ; McCaffrey et al., 2000 ; Negoias et al., 2010 ; Oren et al., 1995 ; Pentzek et al., 2007 ; Postolache et al., 1999 ; Scinska et al., 2008 ; Solomon et al., 1998 ;

Swiecicki et al., 2009) mais présentent des altérations pour l'évaluation de l'hédonicité des odeurs (Atanasova et al., 2010, 2012 ; Lombion-Pouthier et al., 2006). Ces dernières semblent dépendre de la valence du composé odorant (Naudin et al., 2012, 2014).

Deux études ont ainsi émis l'hypothèse que l'étude des capacités d'identification des odeurs pourraient être un paramètre utile dans la discrimination des patients dépressifs et des patients atteints de la maladie d'Alzheimer débutante (Pentzek et al., 2007; Solomon et al., 1998). Ces études ont utilisé des tests d'identification classique (test de choix forcé et le « *Pocket Smell Test* » de Sensonic) qui sont des méthodes psychophysiques subjectives. Cette subjectivité induit un biais, d'autant plus pour les patients dépressifs chez qui le manque de motivation peut altérer les résultats. De plus, ces méthodes ont souvent une composante verbale. Par exemple, lors d'une tâche d'identification des odeurs classiques, il est demandé au sujet de choisir 1 descripteur parmi 4. Cela peut poser problème dans le cas de la réalisation du test chez des populations de patients qui présentent des troubles du langage ou des troubles cognitifs, comme pour les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Il semble ainsi évident que l'utilisation de méthodes objectives soient une solution pour ce type de biais.

Dans le cadre de notre étude, l'objectivité de la méthode d'identification des odeurs passives est rendue possible grâce à la mesure de la réponse oculaire, via un système de suivi du regard (orientation de l'attention visuelle). La méthode utilisée a été créée au sein de notre laboratoire et validée sur une population de sujets âgés de 19 à 77 ans (moyenne d'âge : 37,6 ± 15,1) (Aguillon-Hernandez et al., 2015). Cette méthode se base sur le phénomène de convergence multimodale. En effet, comme présenté en introduction (cf. partie 5.3.), il a été montré que la présentation d'un son entraîne l'orientation de l'attention visuelle vers l'image congruente (Huettig and Altmann, 2005). Plusieurs études ont également montré que ce phénomène est possible lors de la présentation d'une odeur (Chen et al., 2013 ; Seigneuric et al., 2010 ; Seo et al., 2010). Dans ce projet, il s'agit de présenter différentes odeurs, simultanément à 4 images dont l'une est congruente à l'odeur et d'observer différents paramètres de réponses oculaires. Cette méthode correspond à une méthode d'identification « passive » des odeurs. Elle a été comparée à une méthode classique d'identification des odeurs (Sniffin Stick Test, (Hummel et al., 1997)), appelés ici méthode d'identification « active » des odeurs. Cette dernière consiste au choix du descripteur correspondant à l'odeur perçue parmi 4 propositions.

L'objectif de ce travail a donc été d'étudier et de comparer les performances de patients atteints de dépression et de patients atteints de la maladie d'Alzheimer au test d'identification

« passive » des odeurs ainsi qu'au test d'identification « active » des odeurs, couramment utilisé. Sur la base des données de la littérature et des précédant travaux réalisés au sein de notre laboratoire, nous supposons que :

- Les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer débutante devraient significativement plus échouer au test d'identification « active » des odeurs que les patients dépressifs et les sujets témoins.
- Les sujets dépressifs devraient présenter une modification de la perception hédonique des odeurs contrairement aux deux autres groupes de sujets. Nous supposons également que les patients atteints de la maladie d'Alzheimer débutante et les patients dépressifs ne montreront pas de différence par rapport aux témoins concernant l'évaluation de l'intensité des odeurs.
- Il n'y a actuellement pas de données disponibles dans la littérature au sujet de l'influence de l'olfaction sur les processus visuels, dans la maladie d'Alzheimer et la dépression. Nous avons donc, dans un deuxième temps, comparé les performances au test d'identification « passive » des odeurs à celles du test d'identification « active » de nos trois groupes de sujets.

2. Matériel et Méthode

2.1. Participants

Cinquante-sept participants ont été recrutés : 16 patients atteints de la maladie d'Alzheimer débutante (groupe ALZ), 16 patients dépressifs (groupe DEP) et 25 sujets sains (groupe TEM). Les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ont été recrutés au Centre Mémoire Ressource Recherche (CMRR) (CHU de Tours). Les patients dépressifs ont été recrutés à la Clinique Psychiatrique Universitaire de Tours ainsi qu'à la Clinique Psychiatrique Vontes et Champgault de Evres. Les sujets témoins ont été recrutés au sein de la résidence Sénioriales de Chartres, de la Résidence Pasteur, de la Résidence Edenea et par des annonces diffusées aux différents lieux de Tours (organismes, lieux publics).

Les patients dépressifs ont été diagnostiqués selon les critères du DSM-V. Les critères d'inclusion étaient les suivants : un score à l'échelle MADRS $\geq$ 20 ; une absence de comorbidité (troubles alimentaires, troubles bipolaires…) ; pas d'anosmie connue et pas d'allergie aux odeurs.

Les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ont été diagnostiqués selon les critères de McKhann et al., (2011) en se basant sur une évaluation clinique, des évaluations neuropsychologiques et en imagerie cérébrale. Les critères d'inclusion étaient les suivants : présence d'une maladie d'Alzheimer diagnostiquée au Centre Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR) ; un stade léger à modéré de la maladie d'Alzheimer (score à l'échelle MMSE $\geq$ 15) ; une absence de pathologies associées de type toxicomanie, antécédent de traumatisme crânien, accident vasculaire cérébral, épilepsie, dépression, alcoolisme ; pas d'anosmie et pas d'allergie aux odeurs.

Les trois groupes de sujets sont appariés par rapport à l'âge, au sexe, l'aspect tabagique et le niveau d'étude. Le tableau 9 récapitule les caractéristiques des différents groupes de sujets.

Tableau 9 : *Récapitulatifs des données démographiques des participants à l'étude.*

La réalisation de tests statistiques (cf. dernière colonne du tableau) a permis de mettre en évidence un appariement des participants inclus dans les 3 groupes pour les paramètres : âge, sexe, aspect tabagique etniveau d'étude. a : ANOVA ; b : Test de Fisher.

	Sujet Témoins	**Patients dépressifs**	**Patients Alzheimer**	**p-value**
Effectif	n = 25	n = 16	n =16	/
Age (± écart-type)	78,56 ±7,04	75,56 ± 7,76	79,81 ± 4,80	p = 0,19 [a]
Ratio H/F	4/21	4/12	3/13	p=0,77 [b]
Fumeur/Non-Fumeur	1/24	1/15	0/16	p=0,62 [b]
Niveau socio-éducatif, score moyen (± écart-type)	1,52 ± 0,71	2,06 ± 0,77	1,64 ± 0,84	p=0,09 [a]

2.2. Stimuli et procédure expérimentale

Chaque sujet a participé à deux séquences. Les stimuli olfactifs utilisés étaient issus du test standardisé d'identification des odeurs Sniffin Sticks test (Hummel et al., 1997). Dans le cadre de cette étude, 6 odeurs ont été utilisées afin de proposer un test court aux sujets : odeur de cuir, de cannelle, d'ananas, de banane, de rose et de poisson. Les concentrations des odeurs sont supra-liminaires donc facilement perceptibles pour les participants.

Pour chaque sujet, la première séquence correspondait au test d'identification « passive » des odeurs. Lors de cette séquence, des planches d'images apparaissaient sur l'écran de l'ordinateur durant 30 secondes, simultanément à la présentation d'un stylo odorant. Chaque planche était composée de 4 images dont l'une était congruente à l'odeur présentée et les 3 autres images étaient des distracteurs. Des planches permettant d'évaluer l'hédonicité et l'intensité ont également été proposées aux participants pendant 10 secondes chacune. L'évaluation de ces paramètres permettait de vérifier s'ils peuvent influencer les réponses au test d'identification des odeurs. De plus, cela a permis également un temps de récupération olfactive. Avant la présentation de chaque planche d'images, une croix était présentée à l'écran ce qui permettait de « recentrer » le regard et d'éviter que l'exploration oculaire de la planche précédente n'affecte celle de la suivante.

Pour la première séquence, aucune consigne spécifique n'a été donnée aux participants pour ne pas influencer l'exploration oculaire et pour ne pas induire de composante cognitive

explicite. La seconde séquence correspondait au test d'identification « active » des odeurs. Durant celle-ci, le même design expérimental a été proposé aux participants à l'exception qu'une consigne précise a été donnée aux participants avant la mesure. Il leur a été demandé d'identifier quelle image, parmi les 4, correspondait à l'odeur perçue, pour chacune des 6 odeurs (Figure 19).

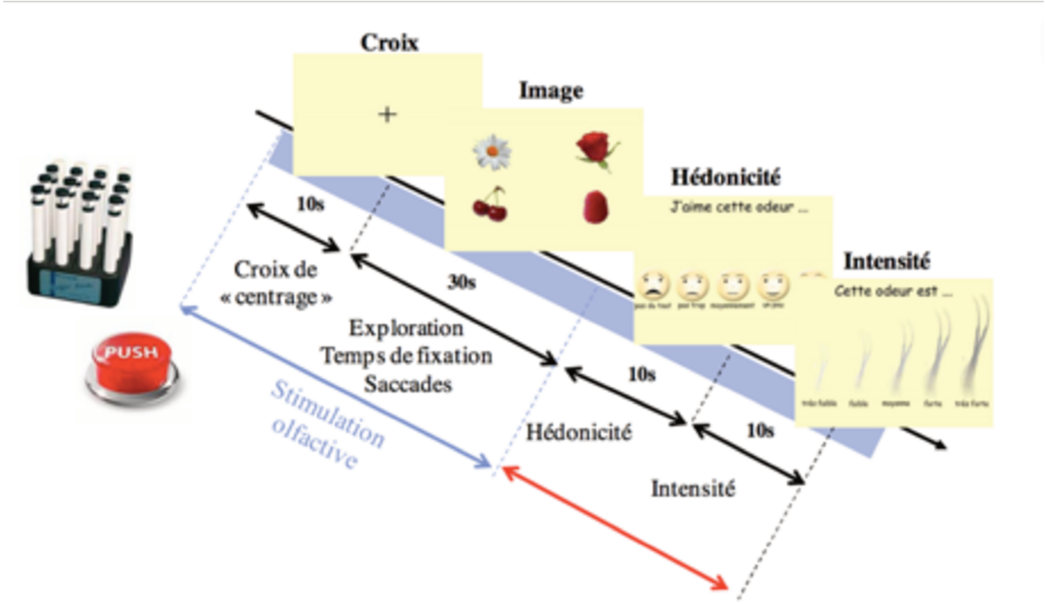


Figure 19 : Procédure expérimentale proposée lors des deux séquences (sans et avec consignes).

2.3. Matériel

Le système de suivi du regard SMI red-M est un dispositif non invasif, non embarqué (sans mentonnière), tolérant aux mouvements, permettant des conditions confortables pour le participant. Le SMI RED-m a été développé par Sensori Motoric Instrucments (SMI). Il est portable et très léger. Le logiciel Experiment Center 3.4 ® permet à la fois de créer la séance et d'enregistrer les données en projetant les stimuli visuels sur l'écran. Le logiciel BeGaze® permet d'analyser les données, de dessiner les régions d'intérêt (RDI) et de les exporter. Les RDI correspondent aux zones de l'image pour lesquelles nous avons observé le trajet oculaire. Quatre RDI ont été dessinées : la cible et les 3 distracteurs, comme présenté en figure 20.

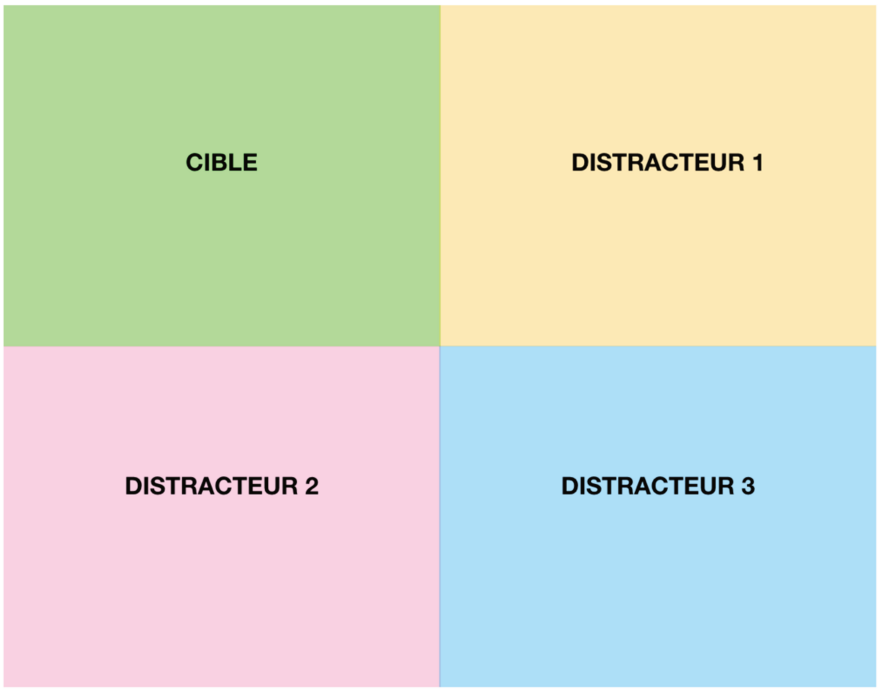


***Figure 20* : Représentation schématique des régions d'intérêt.**

Une calibration a été effectuée au début de la session, afin d'estimer la précision du suivi du regard par les caméras. Pour cela, il a été demandé aux participants de fixer plusieurs points blancs apparaissant sur un fond noir. Le résultat de cette calibration indique l'adéquation entre la position du stimulus de l'écran et la position du regard enregistré.

Le participant était à une distance comprise entre 50 et 75 cm pour l'enregistrement des réponses oculaires. L'échantillonnage des positions du regard se fait à une fréquence comprise entre 60 et 120 Hz.

Dans cette étude, les paramètres étudiés sont :

- Le *temps d'exploration de la RDI,* correspondant au temps total passé par le participant à explorer une zone donnée. Celui-ci inclut le temps de fixation et les saccades.
- Le *temps de fixation de la RDI*, soit le nombre de points de fixation dans une zone donnée. Une fixation correspond à un temps passé supérieur à 200 ms, avec un minimum de 3 points à l'intérieur de la fixation et un diamètre de fixation de 95 pixels (Komogortsev et al., 2010).
- Le *nombre d'entrées dans la RDI.*
- La *latence d'entrée dans la RDI*, soit la durée précédent l'arrivée de la première fixation dans une zone donnée.

2.4. Analyse Statistique

Les données collectées ont été analysées à l'aide du logiciel XLSTAT-Pro. Une valeur de probabilité de $p \leq 0,5$ a été considérée comme statistiquement significative.

Concernant l'aspect hédonique, les réponses obtenues ont été cotées de 1 à 5 (avec 1 = « Pas du tout » ; 2= « Pas trop » ; 3= « Moyennement » ; 4 = « Un peu » et 5 = « Beaucoup »). De la même façon, les réponses obtenues pour l'intensité des odeurs ont été côtées de 1 à 5 (avec 1 = « très faible » ; 2 = « Faible » ; 3 = « Moyen » ; 4 = « Fort » et 5 = « Très forte »). Pour le test d'identification, un score sur 6 (6 odeurs) a été attribué à chaque sujet. Une analyse de variance (ANOVA) à 2 facteurs : groupe (TEM, DEP et ALZ) et odeurs (Cuir, Ananas, Banane, Cannelle, Rose et Poisson) et leur interaction groupe*odeur a été réalisée pour comparer l'aspect hédonique et l'intensité perçue des trois groupes de sujets. En cas de rejet de l'hypothèse H0 d'égalité des moyennes, un test de Tukey a été effectué.

Un test du Khi2 a été réalisé pour étudier les performances des trois groupes de sujets quant à l'identification des odeurs. Une ANOVA à 1 facteur : groupe été réalisé pour comparer les scores des trois groupes de sujets obtenus aux échelles MADRS et MMSE.

L'analyse des données en suivi du regard a été réalisée à différents niveaux. Dans un premier temps, une analyse de variance à 1 facteur (distracteurs) été réalisée afin de vérifier l'homogénéité des distracteurs. Cette analyse a été effectuée sur l'ensemble des sujets, pour chaque paramètre étudié (temps d'exploration, temps de fixation, nombre d'entrées, latence d'entrée) et pour chaque odeur séparément. Cela a permis de vérifier s'il y a eu une différence dans l'exploration des distracteurs. Si ce n'était pas le cas, ceux-ci ont été moyennés.

Dans un second temps, une ANOVA à 1 facteur (zone) a permis de comparer le temps d'exploration de la cible par rapport aux distracteurs dans chaque population (sujets témoins, patients dépressifs et patients atteints de la maladie d'Alzheimer). Cette opération a été réalisée pour chacun des paramètres étudiés.

Dans un troisième temps, un indice TIP (Test d'Identification Passif) (cible/(cible+compétiteurs)) a été calculé pour chaque paramètre. Cet indice reflète la performance au test d'identification « passive » des odeurs. Une ANOVA à 1 facteur : groupe, a permis de comparer les performances des trois populations.

Enfin, le coefficient de corrélation de Pearson a été utilisé pour étudier les éventuelles corrélations entre l'indice TIP et le score au test d'identification « active » des odeurs pour chaque groupe de sujets. Les résultats ont été traités sur l'ensemble des odeurs.

3. Résultats

3.1. Échelles MADRS et MMSE

Les résultats de l'ANOVA ont montré un effet groupe significatif concernant les scores obtenus avec l'échelle MADRS (F=154,8; ddl=2 ; p<0,001) et avec l'échelle MMSE (F=52,4 ; ddl=2 ; p<0,001). Ainsi, les patients dépressifs avaient un score de dépression significativement plus élevé que les témoins et les patients Alzheimer, tandis que ces derniers présentaient un score significativement plus faible que celui du groupe DEP et significativement plus élevé que celui du groupe TEM (Tableau 10). Concernant le score MMSE, le test de Tukey a démontré un score significativement plus élevé pour les deux groupes de patients par rapport aux témoins (Tableau 10).

Tableau 10 : *Comparaison des scores moyens des trois groupes de sujets obtenus pour les échelles MADRS et MMSE (Test de Tukey).*

Groupe	Score moyen échelle MADRS (EC)	Groupes (Test de Tukey)	Score moyen échelle MMSE (EC)	Groupes (Test de Tukey)
TEM	0,44 (1,16)	**A**	9,16 (2,08)	**A**
DEP	25,93 (6,22)	**C**	26,18 (3,37)	B
ALZ	4,56 (4,56)	**B**	18,75 (2,93)	**B**

3.2. Évaluation de l'aspect hédonique et de l'intensité des odeurs

Concernant l'aspect hédonique des odeurs, les résultats de l'ANOVA ont montré un effet significatif pour le facteur groupe (F=5,9 ; ddl=2 ; p=0,003), odeur (F=25,4 ; ddl=5 ; p<0,001) et l'interaction groupe*odeur (F=2,1 ; ddl=10 ; p<0,025). Le test de Tukey a mis en évidence une différence significative entre le groupe TEM et les deux autres groupes (Annexe 15). Les sujets témoins ont donné des notes d'hédonicité significativement plus élevées que les patients des autres groupes (Figure 21).

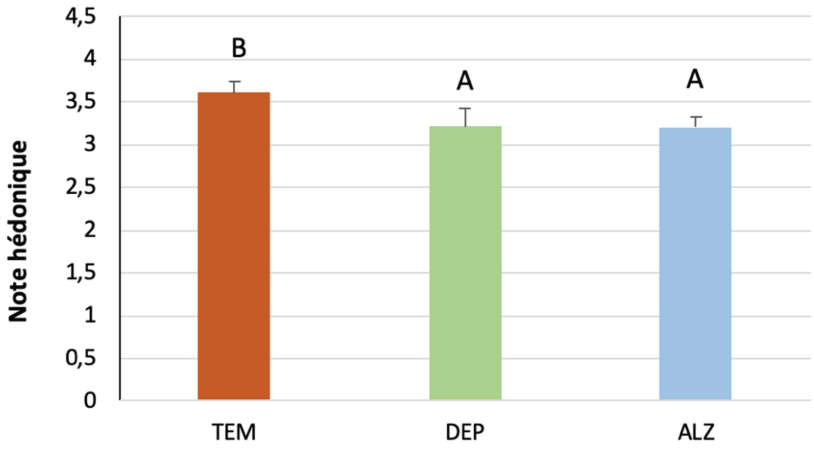


Figure 21 : Comparaison de la note d'hédonicité des odeurs des trois groupes de sujets.

Les moyennes avec les mêmes lettres sont significativement non différentes (test de Tukey).

Concernant la perception hédonique des odeurs sur l'ensemble des trois groupes de sujets, le test de Tukey a mis en évidence une différence significative entre l'odeur « cuir » et les odeurs « rose et poisson », une différence entre les odeurs « cuir, cannelle, banane, ananas et rose » et l'odeur « poisson » ; cette dernière étant la moins appréciée (Figure 22).

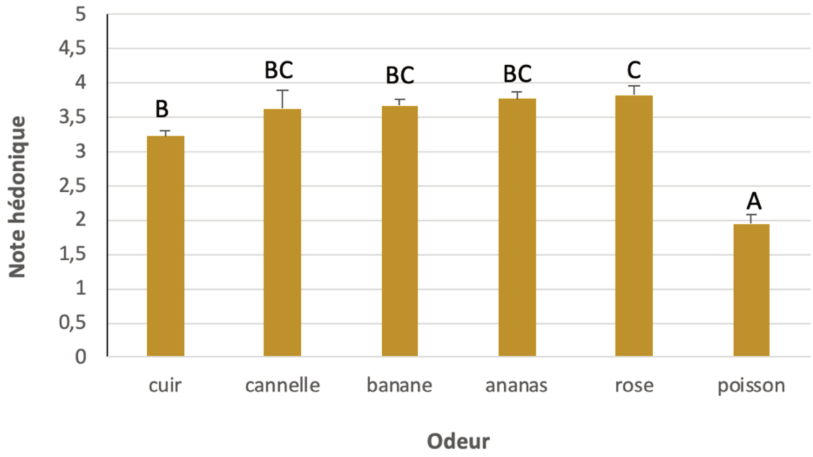


Figure 22 : Comparaison de la note d'hédonicité des différentes odeurs.

Les moyennes avec les mêmes lettres sont significativement non différentes (test de Tukey).

Enfin, les résultats des comparaisons multiples par paires pour groupe*odeur ont démontré une différence significative entre le groupe DEP et le groupe TEM pour l'odeur de banane seulement. Les patients DEP ont donné des notes plus faibles d'hédonicité pour cette odeur que

les sujets TEM. Aucune différence significative n'a été trouvée entre les 3 groupes de sujets pour les autres odeurs (Tableau 11).

Tableau 11 : *Comparaison des scores d'hédonicité obtenus pour les 6 odeurs et pour les trois, par chaque groupes de sujets (Test de Tukey). Les moyennes avec les mêmes lettres sont significativement non différentes.*

Groupe*odeur	Note hédonique moyennes (EC)	Groupes (Test de Tukey)			
DEP*POISSON	1,56 (0,81)	A			
TEM*POISSON	1,92 (1,08)	A			
ALZ*POISSON	2,38 (0,96)	A	B		
ALZ*CUIR	3,13 (0,96)		B	C	
DEP*BANANE	**3,19 (0,98)**		**B**	**C**	
TEM*CUIR	3,24 (0,93)		B	C	
DEP*CUIR	3,31 (0,79)		B	C	D
ALZ*ANANAS	3,38 (1,09)		B	C	D
ALZ*CANNELLE	3,38 (0,96)		B	C	D
ALZ*ROSE	3,50 (0,89)		B	C	D
ALZ*BANANE	**3,50 (1,15)**		**B**	**C**	**D**
DEP*ROSE	3,63 (1,15)		B	C	D
TEM*CANNELLE	3,68 (1,31)			C	D
DEP*ANANAS	3,81 (1,28)			C	D
DEP*CANNELLE	3,81 (1,22)			C	D
TEM*ANANAS	4,12 (1,13)			C	D
TEM*BANANE	**4,32 (1,03)**				**D**
TEM*ROSE	4,36 (0,95)				D

Pour l'évaluation de l'intensité des odeurs, les résultats de l'ANOVA ont montré un effet significatif pour le facteur groupe ($F=5,9$; $ddl=2$; $p=0,003$), le facteur odeur ($F=11,6$; $ddl=5$; $p<0,001$) mais pas d'effet significatif pour l'interaction groupe*odeur ($F=0,4$, $ddl=10$, $p=0,93$). Le test de Tukey a mis en évidence une différence significative entre le groupe ALZ et le groupe TEM. Les patients ALZ ont ressenti l'intensité de façon plus faible que le groupe témoin) (Figure 23).

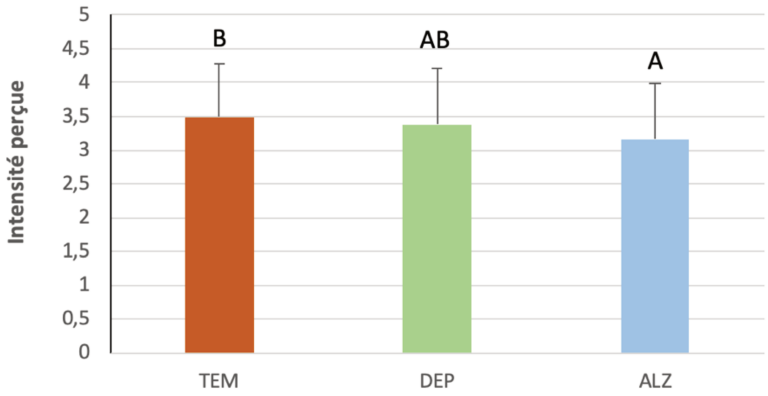


Figure 23 : Comparaison de la note d'intensité moyenne donnée par chaque groupe de sujets.

Les moyennes avec les mêmes lettres sont significativement non différentes (test de Tukey).

Concernant l'intensité des odeurs perçue sur l'ensemble des trois groupes de sujets, le test de Tukey a mis en évidence une différence significative entre l'odeur de « cuir » et les odeurs de « ananas, banane, rose et poisson », ainsi qu'une différence significative entre l'odeur de « cannelle » et l'odeur de « poisson » et enfin, une différence significative entre l'odeur d'«ananas » et l'odeur de « poisson ». Ainsi, l'odeur de « cuir » a été évaluée comme l'odeur la moins intense (2,8±0,7) et l'odeur de « poisson » comme l'odeur avec l'intensité la plus forte (3,8±0,9), sur l'ensemble des sujets (Figure 24).

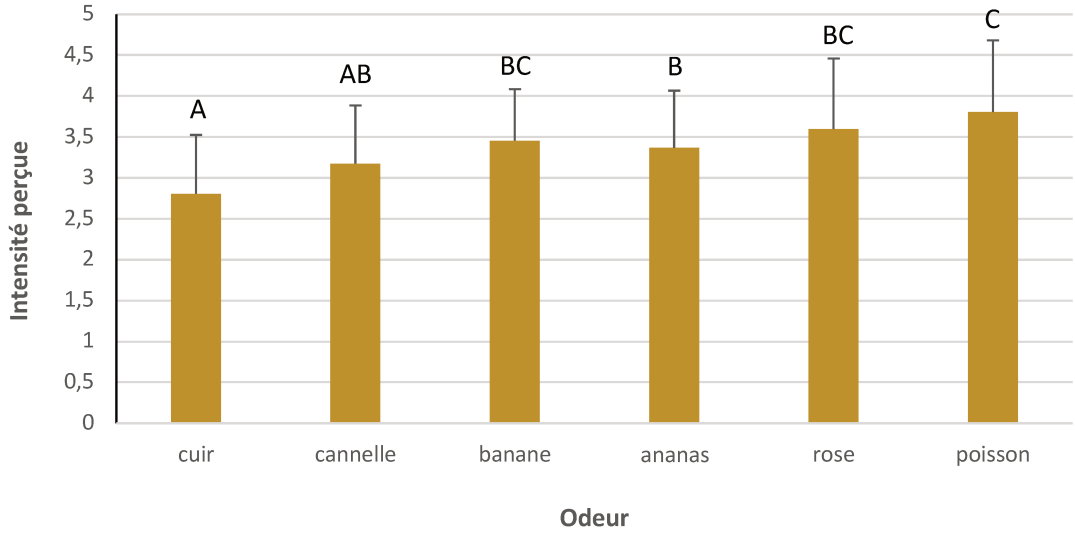


Figure 24 : Comparaison de la note d'intensité moyenne pour chaque odeur.

Les moyennes avec les mêmes lettres sont significativement non différentes (test de Tukey).

Concernant les paramètres olfactifs hédonicité et intensité les tableaux récapitulatifs des moyennes et des écarts-types sont présentés en annexe 15.

3.3.Test d'identification « Active » des odeurs

Concernant l'identification « Active » des odeurs, les résultats ont mis en évidence une différence significative entre les groupes de sujets (F=4,6 ; ddl=2 ; p=0,014). Ainsi, les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ont obtenu un score significativement plus faible que les témoins et les patients dépressifs (Figure 25). Concernant les scores d'identification, un tableau récapitulatif des moyennes et des écarts-types est présenté en annexe 15.

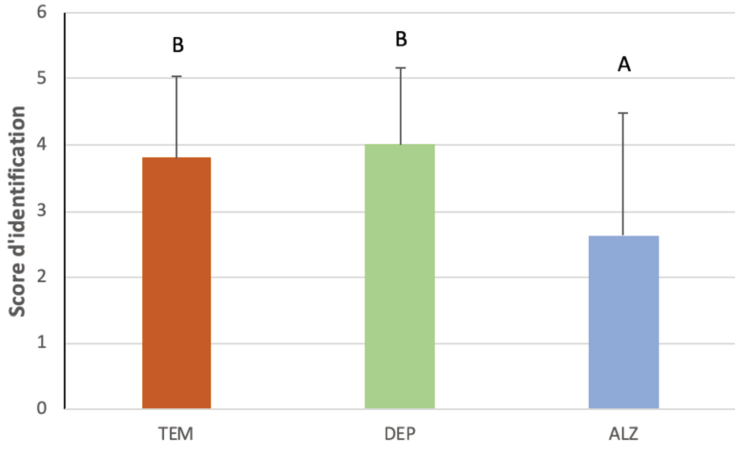


***Figure 25* : Comparaison du score d'identification des odeurs des trois groupes de sujets.**

Les moyennes avec les mêmes lettres sont significativement non différentes (test de Tukey).

3.4. Test d'identification « Passive » des odeurs

3.4.1. Évaluation de l'homogénéité des distracteurs

L'homogénéité des distracteurs a été évaluée sur la totalité des participants, par odeurs.

Les résultats de l'ANOVA pour chaque paramètre étudié (temps d'exploration, temps de fixation, nombre d'entrées, latence d'entrée) n'ont pas montré de différence significative entre les distracteurs pour toutes les odeurs à l'exception de l'odeur de cuir concernant la latence d'entrée (Tableau 12). Le test de Tukey réalisé sur ce paramètre a montré une différence entre le distracteur « colle » et le distracteur « herbe » avec une latence d'entrée significativement plus importante pour le distracteur « herbe ».

Tableau 12 : *Évaluation de l'homogénéité des distracteurs pour chaque odeur sur l'ensemble des sujets (ANOVA à 1 facteur : distracteurs).*

Paramètre étudié	Cuir	Cannelle	Banane	Ananas	Rose	Poisson
Temps d'exploration	F=0,7 ; p=0,47	F=2,2 ; p=0,10	F=2 ; p=0,13	F=1,4 ; p=0,24	F=0,07 ; p=0,93	F=0,03 ; p=0,97
Temps de fixation	F=0,3 ; p=0,71	F=0,9 ; p=0,37	F=1 ; p=0,37	F=0,6 ; p=0,53	F=0,4 ; p=0,66	F=0,3 ; p=0,76
Nombre d'entrée	F=2 ; p=0,13	F=2,5 ; p=0,08	F=1,5 ; p=0,20	F=0,4 ; p=0,65	F=0,05 ; p=0,94	F=2,2 ; p=0,11
Latence d'entrée	F=3,6 ; **p=0,027**	F=0,2 ; p=0,75	F=0,1 ; p=0,82	F=1,4 ; p=0,23	F=0,3 ; p=0,69	F=0,8 ; p=0,46

Concernant les paramètres temps d'exploration, temps de fixation, nombre d'entrée et latence d'entrée, un tableau récapitulatif des moyennes et des écarts-types est présenté en annexe 15.

3.4.2. Exploration de la cible par rapport aux distracteurs

Chez les sujets témoins, les résultats de l'analyse statistique ont mis en évidence une différence significative pour le temps d'exploration (F=11,1 ; ddl=1 ; p=0,001), le temps de fixation (F=12,3 ; ddl=1 ; p=0,001) et le nombre d'entrées (F=8,3 ; ddl=1 ; p=0,004) de la cible par rapport à la moyenne des distracteurs. Pour la latence d'entrée de la cible par rapport à la moyenne des distracteurs, aucune différence significative n'a été mise en évidence (F=0,008 ; ddl=1 ; p=0,92). La cible est ainsi plus explorée et plus fixée par rapport aux distracteurs (Figure 26) et le nombre d'entrées est également plus important dans cette zone.

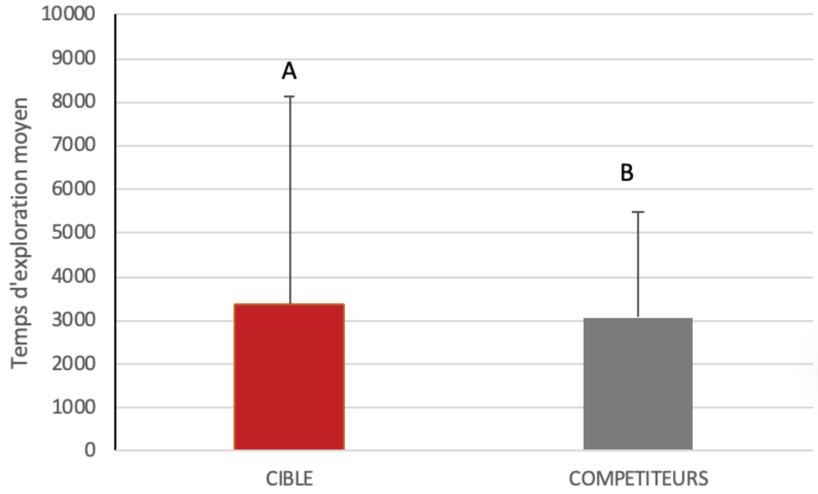


***Figure 26* : Temps d'exploration (ms) moyens observés chez les témoins pour la zone cible et les compétiteurs.**

Les moyennes avec les mêmes lettres sont significativement non différentes (test de Tukey).

Chez les patients dépressifs, les résultats de l'analyse statistique ont mis en évidence une différence significative pour le temps d'exploration (F=15,4 ; ddl=1 ; p<0,001) et le temps de fixation (F=18,5 ; ddl=1 ; p<0,001). Aucune différence significative n'a été mise en évidence pour le nombre d'entrées (F=0,4 ; ddl=1 ; p=0,48) et la latence d'entrée (F=0,1 ; ddl=1 ; p=0,66) de la cible par rapport à la moyenne des distracteurs. La cible est ainsi plus explorée et plus fixée par rapport à la moyenne des distracteurs (Figure 27).

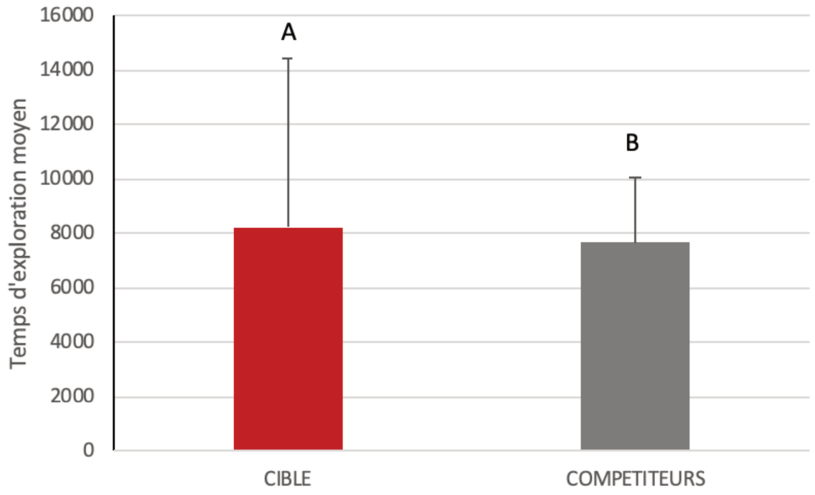
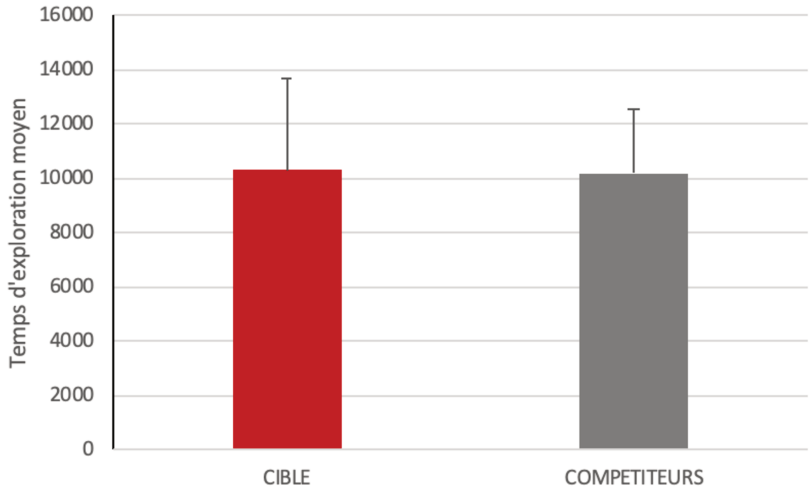


***Figure 27* : Temps d'exploration (ms) moyen observés chez les patients dépressifs pour la zone cible et les compétiteurs.**

Les moyennes avec les lettres différentes sont significativement différentes (test de Tukey).

Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, les résultats de l'analyse statistiques n'ont pas mis en évidence de différence significative pour le temps d'exploration (F=0,4 ; ddl=1 ; p=0,50) (Figure 28), le temps de fixation (F=0,00004 ; ddl=1 ; p=0,99), le nombre d'entrées (F=0,02 ; ddl=1 ; p=0,88) et la latence d'entrée (F=0,008 ; ddl=1 ; p=0,93) de la cible par rapport à la moyenne des distracteurs.



<u>Figure 28 :</u> Temps d'exploration (ms) moyen observés chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer pour la zone cible et les compétiteurs.

Concernant les paramètres temps d'exploration, temps de fixation, nombre d'entrée et latence d'entrée, un tableau récapitulatif des moyennes et des écarts-types est présenté en annexe 15.

3.4.3. Comparaison de l'indice de performance au test d'identification « passive » des odeurs

Les résultats de l'ANOVA n'ont pas montré de différence significative entre les trois groupes de sujets (ALZ, TEM et DEP) pour l'indice du temps d'exploration (F=2,6 ; ddl=2, p=0,073) (Figure 29), du temps de fixation (F=2,6 ; ddl=2 ; p=0,07), du nombre d'entrées (F=0,7 ; ddl=2 ; p=0,48) et de la latence d'entrée (F=0,06 ; ddl=2 ; p=0,94). Toutefois nous pouvons parler d'une tendance si l'on considère un seuil à 10% pour le temps d'exploration et le temps de fixation.

Les patients dépressifs ont ainsi de meilleures performances pour l'exploration (M=0,541 ± 0,27) et la fixation (M=0,549 ± 0,3) puis l'on trouve les sujets témoins (indice temps exploration : M = 0,486 ± 0,36 ; indice temps de fixation : M=0,484 ± 0,37) et enfin les patients

ALZ sont ceux qui présentent la moins bonne performance (Indice temps d'exploration : M=0,447 ± 0,25 ; indice Temps de fixation : M=0,445 ± 0,29).

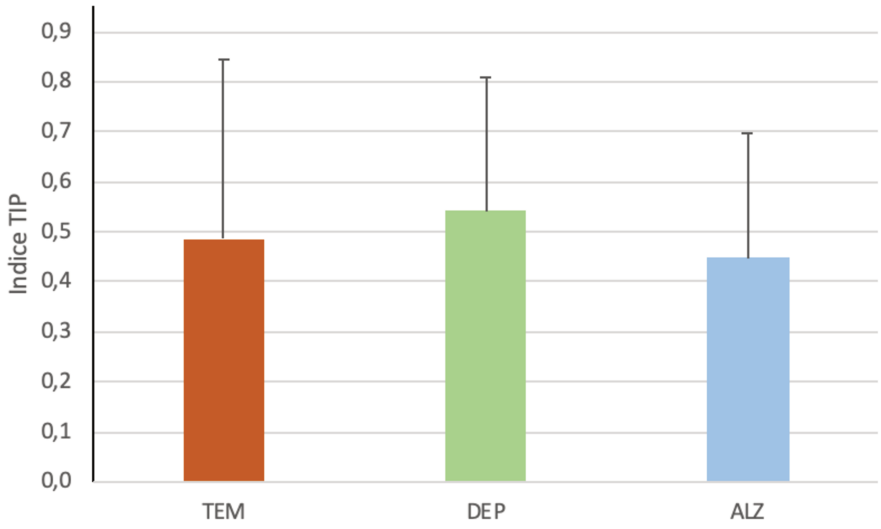


Figure 29 : ***Comparaison de l'indice TIP du paramètre temps d'exploration des trois groupes de sujets (TEM, DEP et ALZ).***

3.5.Corrélations

Chez les sujets témoins, le calcul du coefficient de Pearson n'a mis en évidence aucune corrélation significative entre la performance au test d'identification « active » et l'indice de temps d'exploration total r= -0,078. p=0,71), l'indice de temps de fixation (r= - 0,107. p=0,61), l'indice nombre d'entrées (r= -0,149. p=0,47) et l'indice latence d'entrée (r= 0,296. p=0,15).

Chez les patients dépressifs, le coefficient de Pearson n'a mis en évidence aucune corrélation significative entre la performance au test d'identification « active » et l'indice de temps d'exploration total (r= 0,247. p=0,82), l'indice de temps de fixation (r= 0,025. p=0,93), l'indice nombre d'entrées (r= 0,253. p=0,34) et l'indice latence d'entrée (r= 0,164. p=0,54).

Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, le coefficient de Pearson n'a mis en évidence aucune corrélation significative entre la performance au test d'identification « active » et l'indice de temps d'exploration total (r= 0,247. p=0,36), l'indice de temps de fixation (r= -0,023. p=0,93), l'indice nombre d'entrées (r= 0,054. p=0,84) et l'indice latence d'entrée (r= 0,105. p=0,70).

4. Discussion

L'objectif principal de ce travail était d'étudier les performances de sujets sains, de patients atteints d'une maladie d'Alzheimer débutante et des patients en dépression majeure à un test d'identification « passive » des odeurs et de les comparer aux performances obtenues au test d'identification « active » des odeurs. Les résultats des trois groupes de sujets ont été également comparés.

Concernant les paramètres olfactifs évalués dans cette étude, pour l'aspect hédonique, nous avons pu observer des différences entre nos groupes de patients et le groupe témoin. En effet, nos patients (ALZ et DEP) ont donné des notes d'hédonicité significativement plus faible que les sujets témoins. De plus, nous avons montré que pour l'odeur de banane, les patients dépressifs donnaient des notes significativement plus faibles par rapport à celles des témoins. Ce résultat était attendu pour les patients dépressifs puisqu'il a été montré à de nombreuses reprises (Atanasova et al., 2010, 2012 ; Lombion-Pouthier et al., 2006) une altération de cette capacité, appelée également anhédonie olfactive (Atanasova et al., 2010). Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, deux études avaient montré que ce paramètre n'était pas affecté par la maladie (Li et al., 2010 ; Royet et al., 2001). De nouvelles études restent donc à réaliser afin d'avoir une meilleure connaissance de la perception hédonique des odeurs dans la maladie d'Alzheimer.

Les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ont donné des notes d'intensité globale plus faibles par rapport aux sujets témoins. Dans la littérature, les études ne permettaient pas de conclure quant à une altération de la capacité d'évaluation de l'intensité chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. En effet, une étude de Li et al., (2010) a montré que cette capacité était intacte (Li et al., 2010) tandis que Royet et al., (2001) ont montré une altération chez cette population de patients diagnostiqué comme ayant une maladie d'Alzheimer probable (Royet et al, 2001). Nos résultats viennent ici ajouter un nouvel élément à la compréhension des troubles de l'odorat chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer puisque nos patients ont présenté une altération par rapport aux autres groupes. Il serait ainsi important par la suite d'étudier ce paramètre comme marqueur de différenciation avec la dépression puisqu'il n'est pas altéré dans cette pathologie.

En ce qui concerne les performances au test d'identification « active » des odeurs, c'est-à-dire le test classiquement utilisé dans la littérature, nos résultats ont montré que les patients

atteints de la maladie d'Alzheimer présentaient des performances significativement plus faibles que les sujets des deux autres groupes (TEM et DEP). Ce résultat correspond à ce qui est observé dans la littérature avec une altération chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Djordjevic et al., 2008b; Kjelvik et al., 2007; Larsson et al., 1999; Serby et al., 1991), mais une capacité d'identification intacte chez les patients dépressifs (Kopala and Good, 1996; Pentzek et al., 2007; Solomon et al., 1998; Swiecicki et al., 2009).

A propos du test d'identification « passive » des odeurs, nous nous sommes intéressés dans un premier temps à l'homogénéité des distracteurs. Il s'agit d'un paramètre important puisqu'il nous permet de vérifier que le comportement exploratoire de la planche s'explique par la présence de l'odeur. Nos résultats n'ont pas montré de différence significative pour le temps d'exploration de fixation, le nombre d'entrées et la latence d'entrée des distracteurs pour chaque planche (excepté une différence observée pour la latence d'entrée sur la planche « cuir »), nous avons donc conclu sur leur homogénéité et nous avons ainsi pu comparer par la suite la cible à la moyenne des distracteurs pour chaque paramètre.

Plusieurs études ont montré que la présentation d'une odeur orientait l'attention visuelle de manière réflexe en direction d'une image cible (congruente à l'odeur), chez les sujets sains (Chen et al., 2013 ; Seigneuric et al., 2010 ; Seo et al., 2010). D'après Chen et al., (2013), ce phénomène pourrait correspondre à une « programmation de l'attention » dans le sens que l'attention dirigée vers une modalité sensorielle se propagerait et engloberait des signaux provenant de modalités sensorielles différentes (Chen et al., 2013). Dans ce projet, nous avons choisi d'utiliser une méthode d'identification des odeurs validée par Aguillon-Hernandez et al. (2015). Les auteurs avaient en effet, pu montrer que cette méthode, basée sur les processus perceptifs sans besoin d'activation des processus cognitifs, était un indicateur objectif de la perception et l'identification des odeurs (Aguillon-Hernandez et al., 2015).

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés à ce phénomène chez des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer débutante et de patients dépressifs âgés par rapport à un groupe de sujets âgés témoins. Ainsi, nous avons comparé le temps d'exploration, de fixation, le nombre d'entrées et la latence d'entrée de la cible par rapport à la moyenne des distracteurs des trois groupes de sujets. Nous avons montré que chez nos sujets sains âgés, la présentation d'une odeur oriente l'attention visuelle de manière réflexe vers l'image cible. Cela rejoint les observations dans la littérature (Chen et al., 2013 ; Seigneuric et al., 2010 ; Seo et al., 2010), et plus particulièrement ce qui a été montré par Aguillon-Hernandez et al., (2015), avec la même

méthode mais chez des sujets plus jeunes (Aguillon-Hernandez et al., 2015). En effet, dans cette étude, pour les 4 paramètres étudiés (temps d'exploration, de fixation, le nombre d'entrées et la latence d'entrée) une différence significative était observée entre la cible et les distracteurs (Aguillon-Hernandez et al., 2015). Nous avons également pu observer que les patients dépressifs ont exploré et fixé significativement plus la cible que la moyenne des distracteurs alors qu'aucune différence significative n'a été montrée pour le nombre d'entrées et la latence d'entrée. Nos résultats concernant les patients atteints de la maladie d'Alzheimer n'ont quant à eux montré aucune différence significative pour les différents paramètres entre la cible et la moyenne des distracteurs. Cela suggère que le phénomène réflexe n'est pas préservé dans la maladie d'Alzheimer et que cela serait spécifique à la maladie d'Alzheimer.

Lorsque l'on compare les résultats de nos participants entre eux, via l'indice TIP pour chaque paramètre nous n'avons pas observé de différence entre les groupes. Cependant, une tendance a été observée (seuil à 10%) pour les indices des temps d'exploration et de fixation. Il serait ainsi intéressant de poursuivre le recrutement de sujets pour conclure quant à l'utilisation de cette méthode comme outils de différenciation entre la maladie d'Alzheimer débutante et la dépression. D'après nos résultats, il semble qu'une différence peut être observée entre les patients dépressifs et les patients atteints de la maladie d'Alzheimer avec de meilleures performances pour les patients dépressifs pour l'indice de temps d'exploration et l'indice du temps de fixation. En ce qui concerne l'indice du nombre d'entrées et l'indice de la latence d'entrée, nous n'avons pas observé de différences entre nos groupes, suggérant qu'il n'y a pas de changements sur ces paramètres entre les patients et les sujets sains. Si nos résultats sont répliqués sur un plus grand nombre de sujets, cela pourrait montrer un problème dans la capacité d'intégration des stimuli visuels et olfactifs dans la maladie d'Alzheimer.

Le phénomène réflexe étudié ici correspond donc à l'intégration des systèmes visuels et olfactifs permettant d'associer une odeur avec une cible. Cette intégration ne semble donc pas préservée chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Il est donc possible d'imaginer les conséquences graves sur la vie quotidienne chez ces patients : en effet, ils ne seraient par exemple, pas capables d'associer une odeur de gaz à la gazinière. De tels accidents ont par ailleurs été souvent décrits chez ces patients. Cependant, il reste une question face à ces observations : quels sont les mécanismes qui permettent l'orientation de l'attention ? Est-il possible d'avoir une récupération chez les personnes atteintes ? Il semble que cette perte

d'intégration de l'olfaction et la vision ne soit pas liée à l'âge puisqu'effectivement, nos sujets sains n'ont pas montré d'altération de cette capacité.

Nos résultats n'ont pas montré de corrélation significative entre l'indice TIP (pour tous les paramètres) et le score d'identification « active » dans nos groupes. Aguillon-Hernandez et al., (2015) avaient montré la présence d'une corrélation positive suggérant que l'attention dirigée vers la cible permettait de valider l'identification de l'odeur (dans un groupe de 39 sujets) (Aguillon-Hernandez et al., 2015). Il est possible que nos faibles effectifs (entre 16 et 25 sujets par groupe) aient influencé ce résultat. Néanmoins, cela suggère que nos deux tests d'identification « active » et « passive » des odeurs soient indépendant et que le test d'identification « passive » ne reflète pas la performance au test d'identification « active ».

Il est nécessaire de rester prudent quant à nos résultats puisque nous avions de faibles effectifs dans chaque groupe. Il serait ainsi judicieux de recruter plus de patients et de témoins pour conclure sur ces différents points. Les réseaux neuronaux impliqués dans l'intégration des stimuli olfactifs et visuels sont encore mal élucidés. Cependant, Chen et al., (2013) ont proposé que le cortex périhinal aurait un rôle dans les processus olfactifs automatiques (Chen et al., 2013). Il s'agit d'une structure située à proximité des régions olfactives primaires, sur la face ventro-médiane des lobes temporaux. Cette structure est interconnectée à des aires corticales dont des structures frontales impliquées dans l'attention olfactive automatique (Grabenhorst et al., 2011). De plus, Gottfried et Dolan (2003) ont montré dans une étude en imagerie par résonance magnétique que le cortex orbito-frontal et l'hippocampe antérieur joueraient un rôle important dans l'intégration de stimuli sémantiquement congruents à l'odeur (Gottfried and Dolan, 2003). Ces aires sont dysfonctionnelles dans les deux pathologies (Braak and Braak, 1991; Campbell et al., 2004; van Tol et al., 2010) et pourtant nos résultats ne montrent de différences de capacité d'identification que chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Il serait donc intéressant de réaliser des études en imagerie afin d'éclaircir ces mécanismes et d'observer si le déficit observé dans notre étude serait lié à un dysfonctionnement de ces aires cérébrales.

Il est important de noter quelques limites à cette étude. En effet, bien que nous ayons des résultats intéressants, il faut rester prudent puisque nos effectifs ne sont pas importants. De plus, nous avons choisi 6 odeurs pour la réalisation de ce test. Il pourrait être judicieux de réaliser ce test avec plus d'odeurs, bien que la concentration et la motivation des patients puissent être un

frein à des tests plus longs. D'autres travaux sont donc nécessaires pour complètement valider nos résultats.

5. Conclusion

Cette étude permet d'approfondir nos connaissances sur les troubles olfactifs observés dans la dépression et la maladie d'Alzheimer avec une méthode simple d'utilisation. En effet, la méthode d'identification « passive » des odeurs pourrait permettre de différencier les patients dépressifs des patients atteints de la maladie d'Alzheimer si ces résultats sont reproduits à plus grande échelle. Nous avons également montré que les processus d'intégration multi-sensorielle sont conservés chez les sujets sains âgés et chez les patients dépressifs. Cependant, nous n'avons pas observé de corrélations positives et significatives entre les performances au test d'identification « passive » à celles du test d'identification « active » contrairement à ce qui a été montré par Aguillon-Hernandez et al., (2015) sur une population plus jeune et saine. Un objectif majeur de la recherche clinique est d'améliorer la détection précoce des pathologies neurodégénératives en développant des outils pour avancer le diagnostic dans le décours temporel de la maladie (DeKosky and Marek, 2003). Cette méthode d'identification « passive » des odeurs pourrait permettre, si les résultats sont validés, de différencier les patients dépressifs des patients atteints de la maladie d'Alzheimer débutante plus rapidement et ainsi améliorer leur prise en charge par les médecins.

Chapitre 3 – Discussion générale et conclusion

Discussion générale

Le premier objectif de cette thèse était d'étudier les effets d'un entraînement olfactif chez une population de sujets sains présentant des symptômes mineurs de dépression.

Comme nous l'avons vu dans la littérature, les patients dépressifs souffrent de troubles de l'olfaction. Nous nous sommes intéressés dans ce projet à une population de sujets sains présentant des symptômes mineurs de dépression avec des questions sur leur fonction olfactive. Présenteront-ils des troubles olfactifs similaires à ceux observés chez les patients dépressifs ? Présenteront-ils une anhédonie olfactive ainsi qu'une alliesthésie olfactive ? Y aura-t-il une altération de la perception émotionnelle chez cette population ? Par ailleurs, des études antérieures ont montré les effets bénéfiques d'un entraînement olfactif (Altundag et al., 2015; Damm et al., 2014; Geißler et al., 2014; Haehner et al., 2013; Hummel et al., 2009; Wegener et al., 2018). Ainsi, notre population de sujets montrera-t-elle une diminution des symptômes de dépression après avoir suivi un entraînement olfactif ? Est-ce qu'un entraînement olfactif permettra un retour à la normale de la fonction olfactive et de la perception émotionnelle si elles étaient altérées ? Les données recueillies dans ce travail apportent un certain nombre d'éléments de réponses à ces questions.

Est-ce que les sujets sains, avec des symptômes mineurs de dépression ont des troubles de l'odorat ?

Les données de la littérature sur une population de sujets avec des symptômes mineurs de dépression sont peu nombreuses. Ainsi, une étude de Pollatos et al., (2007) avait montré que des sujets sains avec des symptômes mineurs de dépression présentaient une diminution de la sensibilité olfactive dans le sens d'une augmentation du seuil de détection (Pollatos et al., 2007). Cependant, des nombreuses études ont montré les modifications olfactives dans la dépression, que ce soit sur les seuils de détection (Croy et al., 2014; Kelly et al., 1997; Lombion-Pouthier et al., 2006; Pause et al., 2001) ou de jugement de l'hédonicité (Atanasova et al., 2010 ; 2012 ; Lombion-Pouthier et al., 2006 ; Pause et al., 2001).

Dans nos études, nous avons ainsi recruté des individus sains, avec des symptômes mineurs de dépression (Etude 1 : N= 80 et Etude 2 : N= 31). Nos résultats n'ont pas mis en évidence des différences concernant les jugements de l'hédonicité, de la familiarité, de l'intensité, ni concernant le seuil de détection et les capacités d'identification et de

discrimination entre les sujets sains témoins et nos sujets sains avec symptômes mineurs de dépression. Ainsi, nos sujets sains avec des symptômes mineurs de dépression ne présentent ni anhédonie olfactive, ni alliesthésie olfactive. De plus, ils ne présentent pas de déficits concernant la sensibilité olfactive contrairement à ce que l'étude de Pollatos et al., (2007) avait pu observer. Cependant, nous avions un effectif plus faible (N= 31) par rapport à celle de Pollatos et al., (2007) (N= 48). De plus, nous avions plus de femmes, tandis que son étude a été réalisée uniquement chez des hommes or il est admis que les femmes ont un meilleur odorat que les hommes (mettre une référence), ce qui a pu influencer nos résultats.

Nos résultats apportent donc de nouvelles informations quant à l'apparition des troubles olfactifs dans la dépression mineure. En effet, bien que nos sujets ne soient pas dépressifs, ils présentent certains symptômes mais pas de troubles olfactifs. Pour la suite, il serait donc intéressant de réaliser une étude longitudinale, chez des populations à risque de développer une dépression afin de réaliser un suivi de leur fonction olfactive ce qui permettrait d'observer le début des troubles de l'odorat en fonction du début de la pathologie. Cela permettrait alors d'utiliser l'olfaction comme un outil de diagnostic, si les troubles apparaissent avant la maladie comme le laissaient supposer Pollatos et al., (2007). De plus, il a été montré que l'olfaction peut être utilisée en tant que marqueurs, d'état ou de trait dans la dépressionAinsi, la diminution de la perception hédonique des odeurs agréables est un marqueur d'état. Cela signifie qu'il y a une disparition des altérations observées après traitement antidépresseur de la dépression unipolaire. A l'inverse, l'évaluation de l'intensité ou la capacité de discrimination sont des marqueurs de trait c'est-à-dire qu'il y a persistance des altérations après traitement antidépresseur (Naudin et al., 2012). En effet, il a été montré qu'après 6 semaines de traitement anti-dépresseur, l'évaluation de l'aspect hédonique des odeurs est similaire à celle réalisée par des sujets sains, tandis que celles de l'intensité restaient différentes de celles des sujets sains.

Des études ont montré que la dépression était associée à des altérations d'activation de plusieurs régions cérébrales telles que le cortex orbito-frontal, l'amygdale ou encore le gyrus cingulaire antérieur (Drevets, 2003; Phillips et al., 2003; Rogers et al., 2004; van Tol et al., 2010). Cependant, ces régions sont également impliquées dans les processus olfactifs, ce qui pourrait peut-être expliquer les troubles de l'odorat observés dans la dépression (Atanasova et al., 2008; Kazour et al., 2017). Il pourrait donc être intéressant de réaliser des études en imagerie chez des participants sains avec symptômes de dépression issus d'une population à risque de développer une dépression.

Est-ce qu'il existe une altération de la perception émotionnelle chez les sujets sains avec symptômes dépressifs ?

En plus des troubles de l'odorat observés dans la dépression, il existe également une modification de la réactivité émotionnelle chez les patients dépressifs. En effet, les sujets dépressifs présentent une « atténuation du positif », c'est-à-dire une diminution de la réactivité émotionnelle pour les stimuli à valence positive. De plus, ils présentent une augmentation de la réactivité émotionnelle aux stimuli à valence négative (Beck, 1976), appelée « potentialisation du négatif ». Et enfin, il existe une réduction de la réactivité émotionnelle globale appelée insensibilité au contexte émotionnel (Rottenberg, 2007; Rottenberg et al., 2005) pour les stimuli à valence positive et à valence négative (Nolen-Hoeksema, 1991; Rottenberg, 2007).

Nous avons montré dans nos études une différence dans la perception émotionnelle (des émotions positives) des sujets sains avec symptômes mineurs de dépression pour des stimuli olfactifs et/ou gustatifs positifs, avec une méthode subjective de mesure des émotions. Ces résultats laissent ainsi supposer qu'une altération de la perception émotionnelle survient lors de l'apparition de symptômes mineurs de dépression. De plus, nos résultats ont montré que ces altérations sont spécifiques à certaines émotions et stimuli. Des études complémentaires, avec d'autres stimuli pourraient permettre de mieux caractériser ce trouble chez les sujets sains avec symptômes mineurs de dépression. Enfin, suivre l'évolution de la perception émotionnelle en réponse à des stimuli olfactifs et gustatifs pourrait apporter de nouvelles informations quant aux développements des modifications émotionnelles observées dans la dépression. Des études sont donc encore nécessaires afin d'améliorer la compréhension de ces phénomènes.

Est-ce qu'un entraînement olfactif de 12 semaines améliore les scores de dépressions ? Est-ce qu'un entraînement olfactif de 12 semaines influence les performances olfactives et la perception émotionnelle ?

La littérature a déjà montré les effets bénéfiques d'un entraînement olfactif chez des patients qui ont des pertes olfactives (Altundag et al., 2015; Damm et al., 2014; Hummel et al., 2009). Une étude réalisée chez la personne âgée a montré qu'un entraînement olfactif de 5 mois permettait de diminuer le score de dépression évalué avec l'échelle BDI (Wegener et al., 2018). Dans notre étude, nous avons suivi les effets d'un entraînement olfactif de 12 semaines chez une population de sujets sains avec des symptômes mineurs de dépression. Nous avons pu observer tout d'abord des changements au niveau olfactif. Il a été montré une augmentation de

la sensibilité olfactive de nos sujets après le suivi de l'entraînement olfactif et une augmentation du score TDI (« *Threshold – Discrimination – Identification* » correspondant à la somme des scores du seuil de détection et des capacités de discrimination et d'identification). Ces résultats correspondent à ce qui avait été observé dans la littérature dans diverses populations : pertes olfactives, parkinson, personne âgées…

Nous avons également observé des changements concernant l'état affectif de nos participants. En effet, une diminution du score obtenu à l'échelle de dépression QIDS au cours du temps dans notre groupe de sujets sains avec symptômes mineurs de dépression a été observé. Cela suggère alors que le suivi de l'entraînement olfactif a diminué les symptômes de dépression dans ce groupe ce qui correspond à ce que Wegener et al., (2018) avaient pu observer dans leur population de sujets âgés. Nous avons également observé une diminution du score d'anhédonie chez nos sujets sains avec symptômes mineurs de dépression mais également chez nos sujets sains témoins ayant suivi l'entraînement olfactif. Ce résultat est intéressant puisque l'anhédonie est un critère cardinal dans le diagnostic de la dépression (American psychiatric association et al., 2015). Ici, nous avons montré qu'un entraînement olfactif de 12 semaines entraîne une diminution de l'anhédonie chez des sujets sains et chez des sujets sains qui présentent des symptômes mineurs de dépression. L'entraînement olfactif semble être une piste intéressante à développer comme outil thérapeutique supplémentaire des antidépresseurs chez les populations de patients dépressifs puisqu'il a un effet direct sur un symptôme majeur de la dépression. Par la suite, la réalisation d'un entraînement olfactif par des patients dépressifs pourrait leur permettre de rééduquer leur odorat et améliorer certains symptômes.

Nous avons également montré une amélioration de la perception émotionnelle après le suivi de l'entraînement olfactif. Cependant, des études supplémentaires avec des effectifs plus importants seraient nécessaires puisque nos résultats ont montré des effets pour une odeur seulement (sur les 4 stimuli) et pour une émotion et un trait de personnalité. De plus, il serait intéressant d'ajouter de nouveau stimuli, olfactifs et gustatifs, afin de se rapprocher des produits rencontrés dans la vie quotidienne. Cela pourrait apporter de nouvelles informations quant aux troubles alimentaires souvent rapportés dans la dépression. En effet, les patients dépressifs présentent des troubles de l'appétit. Ainsi, il serait intéressant de comprendre par quels mécanismes ces troubles apparaissent : est-ce lié à une perturbation de la perception émotionnelle évoquée par le produit ou alors est-ce lié à l'anhédonie olfactive rencontrée chez ces patients ? La compréhension de ces mécanismes pourrait permettre la mise en place de stratégies supplémentaires et complémentaires aux thérapies cognitivo-comportementales, afin

que les patients consomment mieux. En effet, il a déjà été démontré par le passé qu'un amorçage olfactif, c'est-à-dire la diffusion d'une odeur alimentaire, faiblement détectable, incitait les patients à cuisiner (Köster et al., 2014).

Quels mécanismes entre en jeu dans les effets observés après un entraînement olfactif ?

Il semble dorénavant admis qu'un entraînement olfactif soit bénéfique pour la personne qui le suit, sur différents aspects dont, entre autres, l'amélioration de l'olfaction ou une diminution des scores de dépression. Les mécanismes restent encore inconnus. Il semble peu probable que les effets observés soient pharmacologiques. En effet, des molécules volatiles peuvent entrer dans la circulation sanguine par la muqueuse nasale et avoir un impact sur l'activité du système nerveux. Cependant, chez l'animal, une exposition de longue durée et donc une inhalation prolongée est nécessaire pour observer des traces de molécules odorantes dans la circulation sanguine (Jirovetz et al., 1992). De même, Heuberger et al., (2004) ont montré qu'une application transdermale de 20 minutes est nécessaire pour observer que les molécules odorantes qui sont passées dans la circulation sanguine passent également la barrière hémato-encéphalique, à l'état de trace (Heuberger et al., 2004). Dans notre étude, nos sujets avaient une stimulation olfactive d'environ 6-8 minutes par jour, un temps bien trop faible pour expliquer les effets par la voie pharmacologique. De plus, une étude réalisée chez le rat (Xu et al., 2015) avait montré que l'intégrité du système olfactif était nécessaire pour observer les effets thérapeutiques d'une exposition chronique à l'odeur de vanilline ce qui semble confirmer que l'action des odeurs n'a pas lieu, ou alors très faiblement, via la circulation sanguine.

Il a été également évoqué un effet psychologique des odorants sur l'humeur. Cependant, les corrélats physiologiques ne sont pas retrouvés comme par exemple avec l'odeur de lavande, considérée comme relaxante (Motomura et al., 2001). De plus, l'odeur de vanilline améliore l'humeur (Seubert et al., 2009) tandis que l'odeur de sulfure d'hydrogène a l'effet inverse (Weber and Heuberger, 2008). Les effets semblent être donc dépendants des caractéristiques hédoniques des odeurs, mais également de l'intensité ou de la capacité de l'odeur à stimuler ou non le système trigéminal (Brand, 2006). De plus, si l'aspect hédonique a une importance pour les effets des odeurs, il serait donc nécessaire de réaliser des entraînements olfactifs adaptés aux préférences des participants pour observer de meilleurs résultats. Il pourrait donc être intéressant de réaliser une étude avec des entraînements sur-mesure en proposant aux participants de choisir eux-mêmes les odeurs pour l'entrainement olfactif.

Des changements volumétriques des régions olfactives lors de privations ou de déficits olfactifs (Bitter et al., 2010; Huart et al., 2013) ont été également étudiés. Cependant, les changements cérébraux suite à des expositions aux odeurs le sont beaucoup moins (Royet et al., 2013). Une étude de Negoias et al., (2017), a montré qu'un entraînement olfactif latéralisé entraînait une augmentation de volume des bulbes olfactifs pour le côté entraîné mais également celui non-entraîné. De plus, chez les sujets sains, le volume des bulbes olfactifs est corrélé avec la fonction olfactive et le volume varie en fonction de l'âge (Buschhüter et al., 2008; Hummel et al., 2013; Mazal et al., 2016; Yousem et al., 1996). Une étude a par ailleurs montré un volume réduit des bulbes olfactifs chez les patients dépressifs (Negoias et al., 2010) et il a été démontré chez des rongeurs et des primates que des cellules souches de la zone sous-ventriculaire migraient vers le bulbe olfactif (Gheusi and Lledo, 2007) bien que les études chez l'homme soient controversées. Le bulbe olfactif étant une structure présentant une grande plasticité en réponse à des stimulations sensorielle (Yuan and Slotnick, 2014) il est possible que les effets de l'entraînement olfactif passent donc par une neurogenèse dans les bulbes olfactifs. De plus, il semble que les traitements antidépresseurs stimulent la neurogenèse bulbaire que cela restaure certaines fonctions olfactives (Negoias et al., 2010). Cela n'ayant encore jamais été testé à notre connaissance, il s'agit d'une piste intéressante à développer. Ainsi, une hypothèse, serait qu'un entraînement olfactif entraîne une neurogenèse au niveau des bulbes olfactifs, ce qui induirait également une amélioration de l'humeur.

Ainsi, dans la première partie de cette thèse, nous avons montré qu'un entraînement olfactif permettait de diminuer les symptômes de dépression, l'anhédonie, d'améliorer l'odorat et également d'améliorer la perception émotionnelle. Nous avons également montré qu'il n'y a pas d'altération de l'odorat en présence de symptômes mineurs de dépression. De plus, nos résultats apportent également de nouvelles informations quant aux effets des symptômes de la dépression sur la perception émotionnelle. Bien que ces résultats soient les premiers à montrer que l'entraînement olfactif a un impact positif chez des sujets sains avec symptômes mineurs de dépression, il reste un certain nombre de questions sans réponses. Comment évolue l'olfaction chez une population de sujets à risque de développer une dépression ? Est-ce que certaines odeurs sont plus efficaces que d'autres pour la réalisation d'un entraînement olfactif ? Faut-il augmenter la durée de l'entraînement olfactif ? Est-ce que les effets observés chez des sujets sains avec des symptômes mineurs de dépressions peuvent être répliqués chez une population de patients dépressifs ? Quels sont les mécanismes sous-jacents des effets

d’un entraînement olfactif ? D’autres études sont encore nécessaires pour répondre à ces questions.

La littérature a montré que certains symptômes observés chez des patients dépressifs sont parfois également observés chez des patients présentant un début de maladie d'Alzheimer et inversement. Il semble donc que la mise en place d'un test fiable permettant de distinguer les deux pathologies contribue à améliorer la prise en charge des patients. Étant donné que l'olfaction est altérée dans les deux maladies, il semble intéressant de s'y intéresser, d'autant plus qu'une altération de la capacité d'identification des odeurs a été observée uniquement chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer. Le second objectif de cette thèse était de comparer les performances à deux méthodes d'identification des odeurs (« active » et « passive ») dans une population de patients dépressifs et une population de patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Les performances au test d'identification « active » des odeurs peuvent-elles différencier les patients dépressifs des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer débutante ?

Comme cela a été décrit, il existe une altération de la capacité à identifier les odeurs chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Djordjevic et al., 2008; Kjelvik et al., 2007; Larsson et al., 1999; Serby et al., 1991) alors que cette altération n'est pas présente chez patients dépressifs (Kopala and Good, 1996; Pentzek et al., 2007; Solomon et al., 1998; Swiecicki et al., 2009). Le test d'identification « active » des odeurs, utilisé dans l'étude 3, est celui couramment utilisé dans la littérature qui consiste en l'identification d'une odeur (6 odeurs) avec l'aide de 4 descripteurs proposés aux sujets. Notre hypothèse était donc que les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer devraient significativement plus échouer au test d'identification « active » des odeurs par rapport aux patients dépressifs. La méthode d'identification « passive » des odeurs utilise un système de suivi du regard (Aguillon-Hernandez et al., 2015). Des données issues de la littérature ont montré une orientation préférentielle de l'attention visuelle vers un stimulus congruent à l'odeur présentée (Chen et al., 2013; Seo et al., 2010). Ainsi, cette méthode repose sur l'idée que lorsqu'une odeur est présentée simultanément à 4 images (dont 1 cible congruente à l'odeur et 3 distracteurs), les sujets vont explorer significativement plus longtemps la zone cible par rapport aux distracteurs. A notre connaissance, ce phénomène n'a pas été testé ni dans la dépression ni dans la maladie d'Alzheimer.

Les résultats de notre étude confirment tout d'abord l'altération de la capacité d'identification des odeurs chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer avec la méthode « active » des odeurs. Cette méthode « active » correspond aux méthodes classiques utilisées

dans le domaine de l'olfaction comme le Sniffin Stick Test (Hummel et al., 1997) ou encore le University of Pennsylvania Smell Identification Test (Doty et al., 1984). Cependant, ces tâches font appel à des capacités verbales et cognitives qui nécessitent d'accéder à des informations stockées en mémoire à long-terme. Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons utilisé un test d'identification passive des odeurs, demandant une charge cognitive beaucoup moins importante. Nous avons également comparé les performances des patients atteints de la maladie d'Alzheimer à ce test à celles du test d'identification « active » des odeurs. Ainsi, nous avons montré que lors du test d'identification « passive » des odeurs, les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ne passent pas plus de temps à explorer la zone cible que les différents compétiteurs. Nous avons également montré que des sujets sains, appariés à nos groupes de patients, explorent significativement plus la zone cible, ce qui correspond à ce qui est observé dans la littérature (Aguillon-Hernandez et al., 2015). Cette incapacité à associer une odeur avec sa cible pourrait avoir des conséquences très concrètes dans la vie quotidienne des patients. En effet, en cas de présence d'une odeur nocive, seront-ils capables d'en détecter la provenance ?

Les patients dépressifs ont montré des résultats similaires à ceux des sujets sains pour le paramètre « temps d'exploration » c'est-à-dire qu'ils ont observé plus longtemps la zone cible que les distracteurs. Ces résultats suggèrent que les capacités d'intégration de l'olfaction et de la vision sont altérées chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et conservées chez les patients dépressifs et les sujets contrôles. Les réseaux neuronaux impliqués dans le phénomène d'intégration de l'olfaction et de la vision ne sont pas complètement élucidés. Cependant, il a été suggéré l'implication du cortex orbito-frontal et de l'hippocampe dans l'intégration de stimuli congruents à l'odeur (Gottfried and Dolan, 2003). Ces régions présentent également une altération dans la maladie d'Alzheimer (Braak and Braak, 1991) et la dépression (Campbell et al., 2004; van Tol et al., 2010). Des études en imagerie permettraient de mieux comprendre les mécanismes sous-tendant l'intégration multi-sensorielle.

Nos résultats n'ayant pas montré de corrélation linéaire entre les paramètres du test d'identification « passive » des odeurs et le score du test d'identification « active » des odeurs, ces deux tâches seraient indépendantes et feraient appel à des processus différents.

Nous avons tenté dans cette étude de répondre à la question suivante : Peut-on différencier les patients atteints de la maladie d'Alzheimer des patients dépressifs à l'aide du test d'identification « passive » des odeurs ? Nos résultats tendent à montrer une altération des performances des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, ce qui n'est pas le cas chez les patients dépressifs. Ainsi, nos résultats semblent indiquer que les altérations des performances au test d'identification observées chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ne

permettent pas à eux seuls d'expliquer cela. Cependant, réaliser une étude avec des effectifs plus importants serait nécessaire afin de confirmer nos résultats.

Nos résultats ont ainsi permis de mettre en évidence que la capacité à identifier des odeurs pourrait être un marqueur olfactif permettant de différencier les deux maladies. Pour ce paramètre, le test d'identification « active » semble être pertinent comme la littérature le montrait mais le test « passif » semble également être pertinent. Ce test a permis de mettre en évidence une autre altération dans la maladie d'Alzheimer : l'altération de l'intégration des stimuli olfactifs et visuels. Ces données pourraient éclairer la compréhension de ces maladies et ouvrir de nouvelles perspectives de recherches.

Conclusion générale

Tout d'abord notons que l'ensemble des études réalisées dans le cadre de ce travail de thèse comporte un certain nombre de limites. Dans un premier temps, nous avions un nombre relativement faible de participants et de patients dans les études 2 et 3 respectivement. Nos résultats doivent alors être vérifiés sur un plus grand nombre de sujets. De plus, bien qu'une attention particulière ait été portée aux profils des patients inclus dans notre étude, il n'a pas été possible d'obtenir des populations de patients avec des profils parfaitement homogènes dans le sens où ils ne présentaient pas tous les mêmes antécédents.

Ce travail de thèse apporte des éléments nouveaux sur les effets d'un entraînement olfactif chez une population de sujets sains avec symptômes mineurs de dépression, ce qui n'avait jamais été étudié à notre connaissance. En effet, les études étaient principalement réalisées chez des participants présentant des pertes de l'odorat après des infections respiratoires. Ce travail s'est donc inscrit dans un courant de la littérature qui montre les effets positifs d'un entraînement olfactif. Les avantages d'un entraînement olfactif sont nombreux : simple à mettre en place, peu couteux, effets positifs importants… La compréhension des effets d'une exposition chronique aux odeurs sur la physiologie de l'individu pourrait ainsi ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques.

De plus, nous avons apporté des éléments nouveaux sur les altérations des capacités d'identification des odeurs dans la maladie d'Alzheimer puisque nous avons montré que les troubles ne sont pas uniquement dus aux altérations cognitives des patients. De plus, nous avons montré qu'un test d'identification des odeurs, qu'il soit « actif » ou « passif » permettent de différencier deux populations de patients : les dépressifs et ceux atteints de la maladie d'Alzheimer. L'étude de l'olfaction est une piste intéressante pour constituer des marqueurs de différenciation entre différentes pathologies, avec donc un objectif de diagnostic, plus précoce ce qui permettrait une meilleure prise en charge des patients.

BIBLIOGRAPHIE

Aguillon-Hernandez, N., Naudin, M., Roché, L., Bonnet-Brilhault, F., Belzung, C., Martineau, J., and Atanasova, B. (2015). An odor identification approach based on event-related pupil dilation and gaze focus. Int. J. Psychophysiol. *96*, 201–209.

Akiskal, H.S., 1984. A integrative view on the etiology and treatment of depres- sion. In: Korf, J., Pepplinkuizen (Eds.), Depression: Molecular and Psychologically Based Therapies. TGO Foundation, Drachten, pp. 980–1111.

Albert, M.S., DeKosky, S.T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H.H., Fox, N.C., Gamst, A., Holtzman, D.M., Jagust, W.J., Petersen, R.C., et al. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc. *7*, 270–279.

Alloy, L.B., Abramson, L.Y., Whitehouse, W.G., Hogan, M.E., Tashman, N.A., Steinberg, D.L., Rose, D.T., and Donovan, P. (1999). Depressogenic cognitive styles: predictive validity, information processing and personality characteristics, and developmental origins. Behav. Res. Ther. *37*, 503–531.

alten, P., Verhey, F.R.J., Boziki, M., Bullock, R., Byrne, E.J., Camus, V., Caputo, M., Collins, D., De Deyn, P.P., Elina, K., et al. (2007). Neuropsychiatric syndromes in dementia. Results from the European Alzheimer Disease Consortium: part I. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. *24*, 457–463.

Altundag, A., Cayonu, M., Kayabasoglu, G., Salihoglu, M., Tekeli, H., Saglam, O., and Hummel, T. (2015). Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss: Treatment of Olfactory Loss. The Laryngoscope *125*, 1763–1766.

American psychiatric association, Crocq, M.-A., Guelfi, J.-D., Boyer, P., Pull, C.-B., and Pull-Erpelding, M.-C. (2015). DSM-5: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson).

Anderson, A.K., Christoff, K., Stappen, I., Panitz, D., Ghahremani, D.G., Glover, G., Gabrieli, J.D.E., and Sobel, N. (2003). Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. Nat. Neurosci. *6*, 196–202.

Antje, Welge-Lüssen, and Thomas, H. (2014). Management of smell and taste disorders a practical guide for clinicians (Stuttgart: Thieme).

Armony, J.L., and Dolan, R.J. (2002). Modulation of spatial attention by fear-conditioned stimuli: an event-related fMRI study. Neuropsychologia *40*, 817–826.

Atanasova, B., Graux, J., El Hage, W., Hommet, C., Camus, V., and Belzung, C. (2008). Olfaction: a potential cognitive marker of psychiatric disorders. Neurosci. Biobehav. Rev. *32*, 1315–1325.

Atanasova, B., El-Hage, W., Chabanet, C., Gaillard, P., Belzung, C., and Camus, V. (2010). Olfactory anhedonia and negative olfactory alliesthesia in depressed patients. Psychiatry Res. *176*, 190–196.

Beck, A.T. (1976). Cognitive therapy and the emotional disorders (New York Meridian).

Becker, J.T., Chang, Y.-F., Lopez, O.L., Dew, M.A., Sweet, R.A., Barnes, D., Yaffe, K., Young, J., Kuller, L., and Reynolds, C.F. (2009). Depressed mood is not a risk factor for incident dementia in a community-based cohort. Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry *17*, 653–663.

Bennett, S., and Thomas, A.J. (2014). Depression and dementia: cause, consequence or coincidence? Maturitas *79*, 184–190.

Biacabe, B., Nores, J.M., and Bonfils, P. (1999). Analyse des troubles olfactifs liés au vieillissement. Presse Médicale *28*, 1729–1735.

Bitter, T., Brüderle, J., Gudziol, H., Burmeister, H.P., Gaser, C., and Guntinas-Lichius, O. (2010). Gray and white matter reduction in hyposmic subjects — A voxel-based morphometry study. Brain Res. *1347*, 42–47.

Bonfils, P., Malinvaud, D., Bozec, H., and Halimi, Ph. (2004). Les troubles de l'olfaction. Ann. Otolaryngol. Chir. Cervico-Faciale *121*, 67–74.

Braak, H., and Braak, E. (1991). Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol. (Berl.) *82*, 239–259.

Bradley, M.M., and Lang, P.J. (1994). Measuring emotion: The self-assessment manikin and the semantic differential. J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry *25*, 49–59.

Brand, G. (2001). L'olfaction: de la molécule au comportement (Marseille: SOLAL Editeurs).

Brand, G. (2006). Olfactory/trigeminal interactions in nasal chemoreception. Neurosci. Biobehav. Rev. *30*, 908–917.

Brand, G., and Schaal, B. (2016). L'olfaction dans les troubles dépressifs: intérêts et perspectives. L'Encéphale.

Bredekamp, H. (2015). Théorie de l'acte d'image: conférences Adorno, Francfort 2007 (Paris: La Découverte).

Brezun, J.M., and Daszuta, A. (1999). Depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats. Neuroscience *89*, 999–1002.

Brommelhoff, J.A., Gatz, M., Johansson, B., McArdle, J.J., Fratiglioni, L., and Pedersen, N.L. (2009). Depression as a risk factor or prodromal feature for dementia? Findings in a population-based sample of Swedish twins. Psychol. Aging *24*, 373–384.

Buschhüter, D., Smitka, M., Puschmann, S., Gerber, J.C., Witt, M., Abolmaali, N.D., and Hummel, T. (2008). Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. NeuroImage *42*, 498–502.

Bylsma, L.M., Morris, B.H., and Rottenberg, J. (2008). A meta-analysis of emotional reactivity in major depressive disorder. Clin. Psychol. Rev. *28*, 676–691.

Carmichael, S.T., and Price, J.L. (1995). Sensory and premotor connections of the orbital and medial prefrontal cortex of macaque monkeys. J. Comp. Neurol. *363*, 642–664.

Campbell, S., Marriott, M., Nahmias, C., and MacQueen, G.M. (2004). Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. Am. J. Psychiatry *161*, 598–607.

Carmichael, S.T., Clugnet, M.C., and Price, J.L. (1994). Central olfactory connections in the macaque monkey. J. Comp. Neurol. *346*, 403–434.

Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., Taylor, A., Craig, I.W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., et al. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. Science *301*, 386–389.

Cecchetto, C., Rumiati, R.I., and Aiello, M. (2017). Alexithymia and emotional reactions to odors. Sci. Rep. *7*, 14097.

Charles, B., Alajouanine, V., and Taillandier, J. (2010). Intérêt d'un dépistage des troubles olfactifs chez des personnes de plus de 75 ans en milieu hospitalier. Ann. Gérontologie *3*, 45–52.

Chen, K., Zhou, B., Chen, S., He, S., and Zhou, W. (2013). Olfaction spontaneously highlights visual saliency map. Proc. R. Soc. B Biol. Sci. *280*, 20131729–20131729.

Clepce, M., Gossler, A., Reich, K., Kornhuber, J., and Thuerauf, N. (2010). The relation between depression, anhedonia and olfactory hedonic estimates--a pilot study in major depression. Neurosci. Lett. *471*, 139–143.

Contador, I., Fernandez-Calvo, B., Cacho, J., Ramos, F., and Lopez-Rolon, A. (2010). Nonverbal memory tasks in early differential diagnosis of Alzheimer's disease and unipolar depression. Appl. Neuropsychol. *17*, 251–261.

Croisile, B., Astier, J.-L., Beaumont, C., and Mollion, H. (2011). [The 5-word test in 37 depressed patients compared with 36 normal controls and 35 patients with mild Alzheimer's disease]. L'Encephale *37*, 127–132.

Croy, I., Symmank, A., Schellong, J., Hummel, C., Gerber, J., Joraschky, P., and Hummel, T. (2014). Olfaction as a marker for depression in humans. J. Affect. Disord. *160*, 80–86.

Cummings, J.L. (1997). The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. Neurology *48*, S10-16.

Dalton, P., Doolittle, N., & Breslin, P. A. (2002). Gender-specific induc- tion of enhanced sensitivity to odors. Nature Neuroscience, 5, 199– 200.

Damm, M., Pikart, L.K., Reimann, H., Burkert, S., Göktas, Ö., Haxel, B., Frey, S., Charalampakis, I., Beule, A., Renner, B., et al. (2014). Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: A randomized, controlled, multicenter study: Olfactory Training. The Laryngoscope *124*, 826–831.

Deadwyler, S.A., Foster, T.C., and Hampson, R.E. (1987). Processing of sensory information in the hippocampus. CRC Crit. Rev. Clin. Neurobiol. *2*, 335–355.

Deems, D.A., Doty, R.L., Settle, R.G., Moore-Gillon, V., Shaman, P., Mester, A.F., Kimmelman, C.P., Brightman, V.J., and Snow, J.B. (1991). Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. *117*, 519–528.

DeKosky, S.T., and Marek, K. (2003). Looking backward to move forward: early detection of neurodegenerative disorders. Science *302*, 830–834.

Delplanque, S., Coppin, G., and Sander, D. (2017). Odor and Emotion. In Springer Handbook of Odor, A. Buettner, ed. (Cham: Springer International Publishing), pp. 101–102.

Demarquay, G., Ryvlin, P., and Royet, J.P. (2008). Olfaction et pathologies neurologiques: revue de la littérature. /data/revues/00353787/01630002/155/.

Desmet, P.M.A., Monk, A.F., Overbeeke, K., and Wright (eds, P.C. (2003). Measuring emotion: development and application of an instrument to measure emotional responses to products. In In, (Kluwer Academic Publishers), pp. 111–123.

Devanand, D.P., Liu, X., Tabert, M.H., Pradhaban, G., Cuasay, K., Bell, K., de Leon, M.J., Doty, R.L., Stern, Y., and Pelton, G.H. (2008). Combining Early Markers Strongly Predicts Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease. Biol. Psychiatry *64*, 871–879.

Dhabhar, F.S., Burke, H.M., Epel, E.S., Mellon, S.H., Rosser, R., Reus, V.I., and Wolkowitz, O.M. (2009). Low serum IL-10 concentrations and loss of regulatory association between IL-6 and IL-10 in adults with major depression. J. Psychiatr. Res. *43*, 962–969.

Diego, M.A., Jones, N.A., Field, T., Hernandez-Reif, M., Schanberg, S., Kuhn, C., McAdam, V., Galamaga, R., and Galamaga, M. (1998). Aromatherapy positively affects mood, EEG patterns of alertness and math computations. Int. J. Neurosci. *96*, 217–224.

Dierckx, E., Engelborghs, S., Raedt, R.D., Deyn, P.P.D., D'Haenens, E., Verté, D., and Ponjaert-Kristoffersen, I. (2011). The 10-word learning task in the differential diagnosis of early Alzheimer's disease and elderly depression: A cross-sectional pilot study. Aging Ment. Health *15*, 113–121.

Djordjevic, J., Jones-Gotman, M., De Sousa, K., and Chertkow, H. (2008). Olfaction in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Neurobiol. Aging *29*, 693–706.

Doty, R.L. (2008). The olfactory vector hypothesis of neurodegenerative disease: Is it viable? Ann. Neurol. *63*, 7–15.

Doty, R. (2009). The Olfactory System and Its Disorders. Semin. Neurol. *29*, 074–081.

Doty, R., and Kobal, G. (1995). Current trends in the measurement of olfactory function. In Handbook of Olfaction and Gustation, (New York), pp. 191–225.

Doty, R.L., Shaman, P., Applebaum, S.L., Giberson, R., Siksorski, L., and Rosenberg, L. (1984a). Smell identification ability: changes with age. Science *226*, 1441–1443.

Doty, R.L., Shaman, P., Kimmelman, C.P., and Dann, M.S. (1984a). University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. The Laryngoscope *94*, 176–178.

Doty, R.L., Shaman, P., and Dann, M. (1984b). Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. Physiol. Behav. *32*, 489–502.

Doty, R.L., Smith, R., McKeown, D.A., and Raj, J. (1994). Tests of human olfactory function: principal components analysis suggests that most measure a common source of variance. Percept. Psychophys. *56*, 701–707.

Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E.K., and Lanctôt, K.L. (2010). A meta-analysis of cytokines in major depression. Biol. Psychiatry *67*, 446–457.

Dreyfuss, L., and Brémaud, D. (2011). Are performances from different countries comparable in a consumer profile task? (9th Pangborn Sensory Science Symposium), p.

Dudley, R., O'Brien, J., Barnett, N., McGuckin, L., and Britton, P. (2002). Distinguishing depression from dementia in later life: a pilot study employing the Emotional Stroop task. Int. J. Geriatr. Psychiatry *17*, 48–53.

Ekman, P. (1994). Strong evidence for universals in facial expressions: A reply to Russell's mistaken critique. Psychol. Bull. *115*, 268–287.

Ekman, P., & Friesen, W. (1978). The Facial Action Coding System. Palo Alto: Consulting Psychologists Press.

El Hage, W., Powell, J.F., and Surguladze, S.A. (2009). Vulnerability to depression: what is the role of stress genes in gene x environment interaction? Psychol. Med. *39*, 1407–1411.

Engen, T., & Bosack, T. N. (1969). Facilitation in olfactory detection. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 68(3), 320–326.

Engen, T., and Ross, B.M. (1973). Long-term memory of odors with and without verbal descriptions. J. Exp. Psychol. *100*, 221–227.

Espiritu, D.A., Rashid, H., Mast, B.T., Fitzgerald, J., Steinberg, J., and Lichtenberg, P.A. (2001). Depression, cognitive impairment and function in Alzheimer's disease. Int. J. Geriatr. Psychiatry *16*, 1098–1103.

Faulcon P, Portier F, Biacabe B, et al. Anosmie secondaire à une rhinite aiguë: sémiologie et évolution à propos d'une série de 118 patients. Ann Otoryngol Chir Cervicofac 1999;116: 351—7.

Fava, M., and Davidson, K.G. (1996). Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. Psychiatr. Clin. North Am. *19*, 179–200.

Felger, J.C., and Lotrich, F.E. (2013). Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. Neuroscience *246*, 199–229.

Frijda, N.H. (1988). The laws of emotion. Am. Psychol. *43*, 349–358.

Fusetti, M., Fioretti, A.B., Silvagni, F., Simaskou, M., Sucapane, P., Necozione, S., and Eibenstein, A. (2010). Smell and preclinical Alzheimer disease: study of 29 patients with amnesic mild cognitive impairment. J. Otolaryngol. - Head Neck Surg. J. Oto-Rhino-Laryngol. Chir. Cervico-Faciale *39*, 175–181.

Gasser, A.-I., Salamin, V., and Zumbach, S. (2018). Dépression de la personne âgée ou maladie d'Alzheimer prodromique: quels outils pour le diagnostic différentiel? L'Encéphale *44*, 52–58.

Geißler, K., Reimann, H., Gudziol, H., Bitter, T., and Guntinas-Lichius, O. (2014). Olfactory training for patients with olfactory loss after upper respiratory tract infections. Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol. Off. J. Eur. Fed. Oto-Rhino-Laryngol. Soc. EUFOS Affil. Ger. Soc. Oto-Rhino-Laryngol. - Head Neck Surg. *271*, 1557–1562.

Gheusi, G., and Lledo, P.-M. (2007). Control of Early Events in Olfactory Processing by Adult Neurogenesis. Chem. Senses *32*, 397–409.

Gilbert, P.E., and Murphy, C. (2004). Differences between recognition memory and remote memory for olfactory and visual stimuli in nondemented elderly individuals genetically at risk for Alzheimer's disease. Exp. Gerontol. *39*, 433–441.

Goldin, P.R., McRae, K., Ramel, W., and Gross, J.J. (2008). The neural bases of emotion regulation: reappraisal and suppression of negative emotion. Biol. Psychiatry *63*, 577–586.

Goldston, R.B., Gara, M.A., and Woolfolk, R.L. (1992). Emotion differentiation. A correlate of symptom severity in major depression. J. Nerv. Ment. Dis. *180*, 712–718.

Gollan, J.K., Pane, H.T., McCloskey, M.S., and Coccaro, E.F. (2008). Identifying differences in biased affective information processing in major depression. Psychiatry Res. *159*, 18–24.

Gottfried, J.A. (2010). Central mechanisms of odour object perception. Nat. Rev. Neurosci. *11*, 628–641.

Gottfried, J.A., Deichmann, R., Winston, J.S., and Dolan, R.J. (2002). Functional heterogeneity in human olfactory cortex: an event-related functional magnetic resonance imaging study. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. *22*, 10819–10828.

Gottfried, J.A., and Dolan, R.J. (2003). The nose smells what the eye sees: crossmodal visual facilitation of human olfactory perception. Neuron *39*, 375–386.

Grabenhorst, F., Rolls, E.T., and Margot, C. (2011). A hedonically complex odor mixture produces an attentional capture effect in the brain. NeuroImage *55*, 832–843.

Graillot, L. (1998). Emotions et comportement du consommateur. Rech. Appl. En Mark. *13*, 5–23.

Groenewold, N.A., Opmeer, E.M., de Jonge, P., Aleman, A., and Costafreda, S.G. (2013). Emotional valence modulates brain functional abnormalities in depression: evidence from a meta-analysis of fMRI studies. Neurosci. Biobehav. Rev. *37*, 152–163.

Haberly, L.B. (2001). Parallel-distributed processing in olfactory cortex: new insights from morphological and physiological analysis of neuronal circuitry. Chem. Senses *26*, 551–576.

Haehner, A., Tosch, C., Wolz, M., Klingelhoefer, L., Fauser, M., Storch, A., Reichmann, H., and Hummel, T. (2013). Olfactory training in patients with Parkinson's disease. PloS One *8*, e61680.

Hamann, S. (2001). Cognitive and neural mechanisms of emotional memory. Trends Cogn. Sci. *5*, 394–400.

Hamilton, J.P., Siemer, M., and Gotlib, I.H. (2008). Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. Mol. Psychiatry *13*, 993–1000.

Harkin, A., Kelly, J.P., and Leonard, B.E. (2003). A review of the relevance and validity of olfactory bulbectomy as a model of depression. Clin. Neurosci. Res. *3*, 253–262.

Hek, K., Demirkan, A., Lahti, J., Terracciano, A., Teumer, A., Cornelis, M.C., Amin, N., Bakshis, E., Baumert, J., Ding, J., et al. (2013). A genome-wide association study of depressive symptoms. Biol. Psychiatry *73*, 667–678.

Henion, K.E. (1971). Odor pleasantness and intensity: A single dimension? J. Exp. Psychol. *90*, 275–279.

Herz, R.S. (1998). Are odors the best cues to memory? A cross-modal comparison of associative memory stimuli. Ann. N. Y. Acad. Sci. *855*, 670–674.

Herz, R.S. (2004). A Naturalistic Analysis of Autobiographical Memories Triggered by Olfactory Visual and Auditory Stimuli. Chem. Senses *29*, 217–224.

Heuberger, E., Redhammer, S., and Buchbauer, G. (2004). Transdermal absorption of (-)-linalool induces autonomic deactivation but has no impact on ratings of well-being in humans. Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol. *29*, 1925–1932.

Hickie, I., Naismith, S., Ward, P.B., Turner, K., Scott, E., Mitchell, P., Wilhelm, K., and Parker, G. (2005). Reduced hippocampal volumes and memory loss in patients with early- and late-onset depression. Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci. *186*, 197–202.

Hintikka, J., Honkalampi, K., Lehtonen, J., and Viinamäki, H. (2001). Are alexithymia and depression distinct or overlapping constructs?: a study in a general population. Compr. Psychiatry *42*, 234–239.

Holley, A., and Sicard, G. (1994). Les récepteurs olfactifs et le codage neuronal de l'odeur. Médecine/Sciences *10*, 1091.

Huart, C., Rombaux, P., and Hummel, T. (2013). Plasticity of the human olfactory system: the olfactory bulb. Mol. Basel Switz. *18*, 11586–11600.

Hudry, J., Saoud, M., d'Amato, T., Daléry, J., and Royet, J.-P. (2002). Ratings of different olfactory judgements in schizophrenia. Chem. Senses *27*, 407–416.

Hudson, R. (1999). From molecule to mind: the role of experience in shaping olfactory function. J. Comp. Physiol. A *185*, 297–304.

Huettig, F., and Altmann, G.T.M. (2005). Word meaning and the control of eye fixation: semantic competitor effects and the visual world paradigm. Cognition *96*, B23-32.

Huisman, G., and Van Hout, M. (2010). The development of a graphical emotion measurement instrument using caricatured expressions: the LEMtool - PDF.

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

Hummel, T., Rissom, K., Reden, J., Hähner, A., Weidenbecher, M., and Hüttenbrink, K.-B. (2009). Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. The Laryngoscope *119*, 496–499.

Hummel, T., Haehner, A., Hummel, C., Croy, I., and Iannilli, E. (2013). Lateralized differences in olfactory bulb volume relate to lateralized differences in olfactory function. Neuroscience *237*, 51–55.

Hupp, O., Gröppel-Klein, A., Dieckmann, A., Broeckelmann, P., and Walter, K. (2008). Beyond verbal scales: measurement of emotions in advertising effectiveness research. Yearb. Mark. Consum. Res. *6*.

Izard, C.E. (1977). Human Emotions.

Janzing, J., Teunisse, R., Bouwens, P., van 't Hof, M., and Zitman, F. (1999). Mood and motivation disturbance in elderly subjects with and without dementia: a replication study. J. Nerv. Ment. Dis. *187*, 117–119.

Jirovetz, L., Buchbauer, G., Jäger, W., Woidich, A., and Nikiforov, A. (1992). Analysis of fragrance compounds in blood samples of mice by gas chromatography, mass spectrometry, GC/FTIR and GC/AES after inhalation of sandalwood oil. Biomed. Chromatogr. *6*, 133–134.

Jones-Gotman, M., and Zatorre, R.J. (1988). Olfactory identification deficits in patients with focal cerebral excision. Neuropsychologia *26*, 387–400.

Jouanne, C. (2006). L'alexithymie: entre déficit émotionnel et processus adaptatif. Psychotropes *Vol. 12*, 193–209.

Kadohisa, M., and Wilson, D.A. (2006). Separate encoding of identity and similarity of complex familiar odors in piriform cortex. Proc. Natl. Acad. Sci. *103*, 15206–15211.

Kato, T. (2007). Molecular genetics of bipolar disorder and depression. Psychiatry Clin. Neurosci. *61*, 3–19.

Katzev, M., Tüscher, O., Hennig, J., Weiller, C., and Kaller, C.P. (2013). Revisiting the functional specialization of left inferior frontal gyrus in phonological and semantic fluency: the crucial role of task demands and individual ability. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. *33*, 7837–7845.

Kaviani, H., Gray, J.A., Checkley, S.A., Raven, P.W., Wilson, G.D., and Kumari, V. (2004). Affective modulation of the startle response in depression: influence of the severity of depression, anhedonia, and anxiety. J. Affect. Disord. *83*, 21–31.

Kay, J., and Tasman, A. (2006). Essentials of Psychiatry: Kay/Essentials of Psychiatry (Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).

Kazour, F., Richa, S., Desmidt, T., Lemaire, M., Atanasova, B., and El Hage, W. (2017). Olfactory and gustatory functions in bipolar disorders: A systematic review. Neurosci. Biobehav. Rev. *80*, 69–79.

Kee, N., Teixeira, C.M., Wang, A.H., and Frankland, P.W. (2007). Preferential incorporation of adult-generated granule cells into spatial memory networks in the dentate gyrus. Nat. Neurosci. *10*, 355–362.

Kendler, K.S., Thornton, L.M., and Gardner, C.O. (2000). Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: an evaluation of the "kindling" hypothesis. Am. J. Psychiatry *157*, 1243–1251.

Kendler, K.S., Gardner, C.O., and Prescott, C.A. (2002). Toward a comprehensive developmental model for major depression in women. Am. J. Psychiatry *159*, 1133–1145.

Kendler, K.S., Kuhn, J.W., Vittum, J., Prescott, C.A., and Riley, B. (2005). The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication. Arch. Gen. Psychiatry *62*, 529–535.

Kendler, K.S., Gardner, C.O., and Prescott, C.A. (2006). Toward a comprehensive developmental model for major depression in men. Am. J. Psychiatry *163*, 115–124.

Kessler, R.C., and Bromet, E.J. (2013). The epidemiology of depression across cultures. Annu. Rev. Public Health *34*, 119–138.

Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K.R., Rush, A.J., Walters, E.E., Wang, P.S., and National Comorbidity Survey Replication (2003). The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). JAMA *289*, 3095–3105.

Kettenmann, B., Hummel, C., Stefan, H., and Kobal, G. (1997). Multiple olfactory activity in the human neocortex identified by magnetic source imaging. Chem. Senses *22*, 493–502.

King, M.F., and Bruner, G.C. (2000). Social desirability bias: A neglected aspect of validity testing. Psychol. Mark. *17*, 79–103.

Kircanski Katharina, Joormann Jutta, and Gotlib Ian H. (2012). Cognitive aspects of depression. Wiley Interdiscip. Rev. Cogn. Sci. *3*, 301–313.

Kjelvik, G., Sando, S.B., Aasly, J., Engedal, K.A., and White, L.R. (2007). Use of the Brief Smell Identification Test for olfactory deficit in a Norwegian population with Alzheimer's disease. Int. J. Geriatr. Psychiatry *22*, 1020–1024.

Kleiman, A., Kramer, K.A., Wegener, I., Koch, A.S., Geiser, F., Imbierowicz, K., Zur, B., and Conrad, R. (2016). Psychophysiological decoupling in alexithymic pain disorder patients. Psychiatry Res. *237*, 316–322.

Kleinginna, P.R., and Kleinginna, A.M. (1981). A categorized list of motivation definitions, with a suggestion for a consensual definition. Motiv. Emot. *5*, 263–291.

Kobal, G., Hummel, T., Sekinger, B., Barz, S., Roscher, S., and Wolf, S. (1996). "Sniffin'' sticks": screening of olfactory performance." Rhinology *34*, 222–226.

Komogortsev, O.V., Gobert, D.V., Jayarathna, S., Koh, D.-H., and Gowda, S. (2010). Standardization of automated analyses of oculomotor fixation and saccadic behaviors. IEEE Trans. Biomed. Eng. 57.

Kollndorfer, K., Fischmeister, F.Ph.S., Kowalczyk, K., Hoche, E., Mueller, C.A., Trattnig, S., and Schöpf, V. (2015). Olfactory training induces changes in regional functional connectivity in patients with long-term smell loss. NeuroImage Clin. *9*, 401–410.

Komiya, M., Takeuchi, T., and Harada, E. (2006). Lemon oil vapor causes an anti-stress effect via modulating the 5-HT and DA activities in mice. Behav. Brain Res. *172*, 240–249.

Komori, T., Fujiwara, R., Tanida, M., Nomura, J., and Yokoyama, M.M. (1995). Effects of citrus fragrance on immune function and depressive states. Neuroimmunomodulation *2*, 174–180.

Kopala, L.C., and Good, K.P. (1996). Olfactory identification ability in patients with panic disorder. J. Psychiatry Neurosci. *21*, 340–342.

Köster, E.P., Møller, P., and Mojet, J. (2014). A "Misfit" Theory of Spontaneous Conscious Odor Perception (MITSCOP): reflections on the role and function of odor memory in everyday life. Front. Psychol. *5*.

Kranick, S.M., and Duda, J.E. (2008). Olfactory Dysfunction in Parkinson's Disease. Neurosignals *16*, 35–40.

Krishnan, V., and Nestler, E.J. (2008). The molecular neurobiology of depression. Nature *455*, 894–902.

Kronenberg, G., Tebartz van Elst, L., Regen, F., Deuschle, M., Heuser, I., and Colla, M. (2009). Reduced amygdala volume in newly admitted psychiatric in-patients with unipolar major depression. J. Psychiatr. Res. *43*, 1112–1117.

Krusemark, E.A., Novak, L.R., Gitelman, D.R., and Li, W. (2013). When the Sense of Smell Meets Emotion: Anxiety-State-Dependent Olfactory Processing and Neural Circuitry Adaptation. J. Neurosci. *33*, 15324–15332.

Lane, R.D., Reiman, E.M., Ahern, G.L., Schwartz, G.E., and Davidson, R.J. (1997a). Neuroanatomical correlates of happiness, sadness, and disgust. Am. J. Psychiatry *154*, 926–933.

Lane, R.D., Reiman, E.M., Bradley, M.M., Lang, P.J., Ahern, G.L., Davidson, R.J., and Schwartz, G.E. (1997b). Neuroanatomical correlates of pleasant and unpleasant emotion. Neuropsychologia *35*, 1437–1444.

Laros, F.J.M., and Steenkamp, J.-B.E.M. (2005). Emotions in consumer behavior: a hierarchical approach. J. Bus. Res. *58*, 1437–1445.

Larsson, M., Semb, H., Winblad, B., Amberla, K., Wahlund, L.O., and Bäckman, L. (1999). Odor identification in normal aging and early Alzheimer's disease: effects of retrieval support. Neuropsychology *13*, 47–53.

Lehrner, J., Eckersberger, C., Walla, P., Pötsch, G., and Deecke, L. (2000). Ambient odor of orange in a dental office reduces anxiety and improves mood in female patients. Physiol. Behav. *71*, 83–86.

Lemaire, M., Aguillon-Hernandez, N., Bonnet-Brilhault, F., Martineau, J., and El-Hage, W. (2014). Subjective and physiological emotional response in euthymic bipolar patients: A pilot study. Psychiatry Res. *220*, 294–301.

Lehrner, J., Marwinski, G., Lehr, S., Johren, P., and Deecke, L. (2005). Ambient odors of orange and lavender reduce anxiety and improve mood in a dental office. Physiol. Behav. *86*, 92–95.

Lesch, K.P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S.Z., Greenberg, B.D., Petri, S., Benjamin, J., Müller, C.R., Hamer, D.H., and Murphy, D.L. (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. Science *274*, 1527–1531.

Li, W., Howard, J.D., and Gottfried, J.A. (2010). Disruption of odour quality coding in piriform cortex mediates olfactory deficits in Alzheimer's disease. Brain J. Neurol. *133*, 2714–2726.

Li, G., Wang, L.Y., Shofer, J.B., Thompson, M.L., Peskind, E.R., McCormick, W., Bowen, J.D., Crane, P.K., and Larson, E.B. (2011). Temporal relationship between depression and dementia: findings from a large community-based 15-year follow-up study. Arch. Gen. Psychiatry *68*, 970–977.

Lis-Balchin, M., and Hart, S. (1999). Studies on the mode of action of the essential oil of LavenderLavandula angustifolia P. Miller). Phytother. Res. *13*, 540–542.

Liu, Y., Ho, R.C.-M., and Mak, A. (2012). Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF-α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. J. Affect. Disord. *139*, 230–239.

Livermore, A., and Hummel, T. (2004). The Influence of Training on Chemosensory Event-related Potentials and Interactions between the Olfactory and Trigeminal Systems. Chem. Senses *29*, 41–51.

Lombion, S., Bechetoille, B., Nezelof, S., and Millot, J.-L. (2010). Odor perception in alexithymic patients. Psychiatry Res. *177*, 135–138

Lombion-Pouthier, S., Vandel, P., Nezelof, S., Haffen, E., and Millot, J.-L. (2006). Odor perception in patients with mood disorders. J. Affect. Disord. *90*, 187–191.

Lopatovska, I., and Arapakis, I. (2011). Theories, methods and current research on emotions in library and information science, information retrieval and human–computer interaction. Inf. Process. Manag. *47*, 575–592.

Luppa, M., Luck, T., Ritschel, F., Angermeyer, M.C., Villringer, A., and Riedel-Heller, S.G. (2013). Depression and Incident Dementia. An 8-Year Population-Based Prospective Study. PLOS ONE *8*, e59246.

Luzzi, S., Snowden, J.S., Neary, D., Coccia, M., Provinciali, L., and Lambon Ralph, M.A. (2007). Distinct patterns of olfactory impairment in Alzheimer's disease, semantic dementia, frontotemporal dementia, and corticobasal degeneration. Neuropsychologia *45*, 1823–1831.

Maes, M., Leonard, B.E., Myint, A.M., Kubera, M., and Verkerk, R. (2011). The new "5-HT" hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry *35*, 702–721.

Maheu, F., and Lupien, S. (2003). La mémoire aux prises avec les émotions et le stress: un impact nécessairement dommageable? MS Médecine Sci. *19*, 118–124.

Mal, R.K., Webber, C., and Nunez, D.A. (2013). Candidate odours for a short form odorant identification test. Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol. Off. J. Eur. Fed. Oto-Rhino-Laryngol. Soc. EUFOS Affil. Ger. Soc. Oto-Rhino-Laryngol. - Head Neck Surg. *270*, 2663–2666.

Malberg, J.E., Eisch, A.J., Nestler, E.J., and Duman, R.S. (2000). Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. *20*, 9104–9110.

Mannie, Z.N., Harmer, C.J., and Cowen, P.J. (2007). Increased waking salivary cortisol levels in young people at familial risk of depression. Am. J. Psychiatry *164*, 617–621.

Martzke, J.S., Kopala, L.C., and Good, K.P. (1997). Olfactory dysfunction in neuropsychiatric disorders: review and methodological considerations. Biol. Psychiatry *42*, 721–732.

Mathews, A., and MacLeod, C. (2005). Cognitive vulnerability to emotional disorders. Annu. Rev. Clin. Psychol. *1*, 167–195.

Mazal, P.P., Haehner, A., and Hummel, T. (2016). Relation of the volume of the olfactory bulb to psychophysical measures of olfactory function. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. *273*, 1–7.

McKhann, G.M., Knopman, D.S., Chertkow, H., Hyman, B.T., Jack, C.R., Kawas, C.H., Klunk, W.E., Koroshetz, W.J., Manly, J.J., Mayeux, R., et al. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. *7*, 263–269.

Mehrabian, A., and Russell, J.A. (1974). An approach to environmental psychology (Cambridge, MA, US: The MIT Press).

Miccoli, L., Martínez-Fiestas, M., Delgado-Rodríguez, R., Díaz-Ferrer, S., Rodríguez-Ruiz, S., and Fernández-Santaella, M.C. (2018). Adolescent emotions toward sweet food cues as a function of obesity and risky dieting practices. Food Qual. Prefer. *68*, 205–214.

Mirabel-Sarron, C. (2012). Dysrégulations émotionnelles et dépressions. L'Encéphale *38*, S41–S44.

Mirza, S.S., Wolters, F.J., Swanson, S.A., Koudstaal, P.J., Hofman, A., Tiemeier, H., and Ikram, M.A. (2016). 10-year trajectories of depressive symptoms and risk of dementia: a population-based study. Lancet Psychiatry *3*, 628–635.

Miwa, T., Furukawa, M., Tsukatani, T., Costanzo, R.M., DiNardo, L.J., and Reiter, E.R. (2001). Impact of olfactory impairment on quality of life and disability. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. *127*, 497–503.

Morgan, C.D., Nordin, S., and Murphy, C. (1995). Odor identification as an early marker for Alzheimer's disease: impact of lexical functioning and detection sensitivity. J. Clin. Exp. Neuropsychol. *17*, 793–803.

Morimoto, S.S., Kanellopoulos, D., Manning, K.J., and Alexopoulos, G.S. (2015). Diagnosis and treatment of depression and cognitive impairment in late life. Ann. N. Y. Acad. Sci. *1345*, 36–46.

Moskowitz, H.R., and Gerbers, C.L. (1974). Functional properties of the olfactory system: psychophysics. Dimensional salience of odors. Ann. N. Y. Acad. Sci. *237*, 1–16.

Motomura, N., Sakurai, A., and Yotsuya, Y. (2001). Reduction of mental stress with lavender odorant. Percept. Mot. Skills *93*, 713–718.

Munafò, M.R., Brown, S.M., and Hariri, A.R. (2008). Serotonin Transporter (5-HTTLPR) Genotype and Amygdala Activation: A Meta-Analysis. Biol. Psychiatry *63*, 852–857.

Murphy, C., Gilmore, M.M., Seery, C.S., Salmon, D.P., and Lasker, B.R. (1990). Olfactory thresholds are associated with degree of dementia in Alzheimer's disease. Neurobiol. Aging *11*, 465–469.

Murphy, C. (1999). Loss of Olfactory Function in Dementing Disease. Physiol. Behav. *66*, 177–182.

Murphy, C., Schubert, C.R., Cruickshanks, K.J., Klein, B.E.K., Klein, R., and Nondahl, D.M. (2002). Prevalence of olfactory impairment in older adults. JAMA *288*, 2307–2312.

Murphy, C., Solomon, E.S., Haase, L., Wang, M., and Morgan, C.D. (2009). Olfaction in Aging and Alzheimer's Disease. Ann. N. Y. Acad. Sci. *1170*, 647–657.

Naudin, M., Mondon, K., El-Hage, W., Desmidt, T., Jaafari, N., Belzung, C., Gaillard, P., Hommet, C., and Atanasova, B. (2014a). Long-term odor recognition memory in unipolar major depression and Alzheimer′s disease. Psychiatry Res. *220*, 861–866.

Naudin, M., Carl, T., Surguladze, S., Guillen, C., Gaillard, P., Belzung, C., El-Hage, W., and Atanasova, B. (2014b). Perceptive Biases in Major Depressive Episode. PLOS ONE *9*, e86832.

Negoias, S., Pietsch, K., and Hummel, T. (2017). Changes in olfactory bulb volume following lateralized olfactory training. Brain Imaging Behav. *11*, 998–1005.

Nestler, E.J., Barrot, M., DiLeone, R.J., Eisch, A.J., Gold, S.J., and Monteggia, L.M. (2002). Neurobiology of depression. Neuron *34*, 13–25.

Nolen-Hoeksema, S. (1991). Responses to depression and their effects on the duration of depressive episodes. J. Abnorm. Psychol. *100*, 569–582.

Olin, J.T., Katz, I.R., Meyers, B.S., Schneider, L.S., and Lebowitz, B.D. (2002). Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease: rationale and background. Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry *10*, 129–141.

Ownby, R.L., Crocco, E., Acevedo, A., John, V., and Loewenstein, D. (2006). Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. Arch. Gen. Psychiatry *63*, 530–538.

Pariante, C.M. (2003). Depression, stress and the adrenal axis. J. Neuroendocrinol. *15*, 811–812.

Parker, J.D., Taylor, G.J., and Bagby, R.M. (1993). Alexithymia and the recognition of facial expressions of emotion. Psychother. Psychosom. *59*, 197–202.

Parsons, C.E., Young, K.S., Murray, L., Stein, A., and Kringelbach, M.L. (2010). The functional neuroanatomy of the evolving parent-infant relationship. Prog. Neurobiol. *91*, 220–241.

Paulus, M.P., and Stein, M.B. (2006). An insular view of anxiety. Biol. Psychiatry *60*, 383–387.

Pause, B.M., Hellmann, G., Göder, R., Aldenhoff, J.B., and Ferstl, R. (2008). Increased processing speed for emotionally negative odors in schizophrenia. Int. J. Psychophysiol. *70*, 16–22.

Pause, B.M., Miranda, A., Göder, R., Aldenhoff, J.B., and Ferstl, R. (2001). Reduced olfactory performance in patients with major depression. J. Psychiatr. Res. *35*, 271–277.

Peeters, F., Berkhof, J., Rottenberg, J., and Nicolson, N.A. (2010). Ambulatory emotional reactivity to negative daily life events predicts remission from major depressive disorder. Behav. Res. Ther. *48*, 754–760.

Pentzek, M., Grass-Kapanke, B., and Ihl, R. (2007). Odor identification in Alzheimer's disease and depression. Aging Clin. Exp. Res. *19*, 255–258.

Peterson, S.J., Reina, C.S., Waldman, D.A., and Becker, W.J. (2015). Using Physiological Methods to Study Emotions in Organizations. In Research on Emotion in Organizations, C.E.J. Härtel, W.J. Zerbe, and N.M. Ashkanasy, eds. (Emerald Group Publishing Limited), pp. 1–27.

Petrik, D., Lagace, D.C., and Eisch, A.J. (2012). The neurogenesis hypothesis of affective and anxiety disorders: are we mistaking the scaffolding for the building? Neuropharmacology *62*, 21–34.

Pevsner, J., and Snyder, S.H. (1990). Odorant-binding protein: odorant transport function in the vertebrate nasal epithelium. Chem. Senses *15*, 217–222.

Phillips, L.H., Scott, C., Henry, J.D., Mowat, D., and Bell, J.S. (2010). Emotion perception in Alzheimer's disease and mood disorder in old age. Psychol. Aging *25*, 38–47.

Plutchik, R. (1980). Emotion: A Psychoevolutionary Synthesis (Harper and Row).

Poldrack, R.A., Wagner, A.D., Prull, M.W., Desmond, J.E., Glover, G.H., and Gabrieli, J.D.E. (1999). Functional Specialization for Semantic and Phonological Processing in the Left Inferior Prefrontal Cortex. NeuroImage *10*, 15–35.

Pollatos, O., Albrecht, J., Kopietz, R., Linn, J., Schoepf, V., Kleemann, A.M., Schreder, T., Schandry, R., and Wiesmann, M. (2007). Reduced olfactory sensitivity in subjects with depressive symptoms. J. Affect. Disord. *102*, 101–108.

Potter, H., and Butters, N. (1980). An assessment of olfactory deficits in patients with damage to prefrontal cortex. Neuropsychologia *18*, 621–628.

Pouliot, S., and Jones-Gotman, M. (2008). Medial temporal-lobe damage and memory for emotionally arousing odors. Neuropsychologia *46*, 1124–1134.

Price, J.L. (1985). Beyond the primary olfactory cortex: olfactory-related areas in the neocortex, thalamus and hypothalamus. Chem. Senses *10*, 239–258.

Rabin, M.D. (1988). Experience facilitates olfactory quality discrimination. Percept. Psychophys. *44*, 532–540.

Rabin, M. D., & Cain, W. S. (1986). Determinants of measured olfactory sensitivity. Perception & Psychophysics, 39(4), 281–286.

Raison, C.L., and Miller, A.H. (2011). Is Depression an Inflammatory Disorder? Curr. Psychiatry Rep. *13*, 467–475.

Reif, A., Fritzen, S., Finger, M., Strobel, A., Lauer, M., Schmitt, A., and Lesch, K.-P. (2006). Neural stem cell proliferation is decreased in schizophrenia, but not in depression. Mol. Psychiatry *11*, 514–522.

Rillaer, V. (2000). Gestion de soi, 4e édition (Liège: Editions Mardaga).

Risch, N., Herrell, R., Lehner, T., Liang, K.-Y., Eaves, L., Hoh, J., Griem, A., Kovacs, M., Ott, J., and Merikangas, K.R. (2009). Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. JAMA *301*, 2462–2471.

Ritter, E., Després, O., Monsch, A.U., and Manning, L. (2006). Topographical recognition memory sensitive to amnestic mild cognitive impairment but not to depression. Int. J. Geriatr. Psychiatry *21*, 924–929.

Robert, P., Benoit, M., 2010. Chapitre 30: Dépression & Démences, in: Les États Dépressifs.

Robertson, J. and Bowlby, J. (1952) Responses of young children to separation from their mothers. Courrier de la Centre International de l'Enfance, 2, 131-142.

Roiser, J.P., Elliott, R., and Sahakian, B.J. (2012). Cognitive mechanisms of treatment in depression. Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol. *37*, 117–136.

Rolls, E.T. (2001). The rules of formation of the olfactory representations found in the orbitofrontal cortex olfactory areas in primates. Chem. Senses *26*, 595–604.

Rolls, B.J., and McDermott, T.M. (1991). Effects of age on sensory-specific satiety. Am. J. Clin. Nutr. *54*, 988–996.

Rolls, E.T., Grabenhorst, F., and Parris, B.A. (2010). Neural systems underlying decisions about affective odors. J. Cogn. Neurosci. *22*, 1069–1082.

Rottenberg, J. (2007). Major Depressive Disorder: Emerging Evidence for Emotion Context Insensitivity. In Emotion and Psychopathology: Bridging Affective and Clinical Science, (Washington, DC, US: American Psychological Association), pp. 151–165.

Rottenberg, J., Gross, J.J., and Gotlib, I.H. (2005). Emotion Context Insensitivity in Major Depressive Disorder. J. Abnorm. Psychol. *114*, 627–639.

Roy, A., 1981. Role of past loss in depression. Archives of General Psychiatry 38, 301–302.

Royet, J.P., Croisile, B., Williamson-Vasta, R., Hibert, O., Serclerat, D., and Guerin, J. (2001). Rating of different olfactory judgements in Alzheimer's disease. Chem. Senses *26*, 409–417.

Royet, J.-P., Plailly, J., Saive, A.-L., Veyrac, A., and Delon-Martin, C. (2013). The impact of expertise in olfaction. Front. Psychol. *4*.

Rush, A.J., Trivedi, M.H., Ibrahim, H.M., Carmody, T.J., Arnow, B., Klein, D.N., Markowitz, J.C., Ninan, P.T., Kornstein, S., Manber, R., et al. (2003). The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. Biol. Psychiatry *54*, 573–583.

Rushing, N.C., Sachs-Ericsson, N., and Steffens, D.C. (2014). Neuropsychological indicators of preclinical Alzheimer's disease among depressed older adults. Neuropsychol. Dev. Cogn. B Aging Neuropsychol. Cogn. *21*, 99–128.

Russell, J.A., Bachorowski, J.-A., and Fernández-Dols, J.-M. (2003). Facial and Vocal Expressions of Emotion. Annu. Rev. Psychol. *54*, 329–349.

Saarijärvi, S., Salminen, J.K., and Toikka, T.B. (2001). Alexithymia and depression: a 1-year follow-up study in outpatients with major depression. J. Psychosom. Res. *51*, 729–733.

Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C., Surget, A., Battaglia, F., Dulawa, S., Weisstaub, N., Lee, J., Duman, R., Arancio, O., et al. (2003). Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. Science *301*, 805–809.

Savic, I., and Gulyas, B. (2000). PET shows that odors are processed both ipsilaterally and contralaterally to the stimulated nostril. Neuroreport *11*, 2861–2866.

Savic, I., Berglund, H., Gulyas, B., and Roland, P. (2001). Smelling of odorous sex hormone-like compounds causes sex-differentiated hypothalamic activations in humans. Neuron *31*, 661–668.

Savic, I., Gulyás, B., and Berglund, H. (2002). Odorant differentiated pattern of cerebral activation: comparison of acetone and vanillin. Hum. Brain Mapp. *17*, 17–27.

Scherer, K. (2003). Vocal communication of emotion: A review of research paradigms. Speech Commun. *40*, 227–256.

Scherer, K.R. (2005). What are emotions? And how can they be measured? Soc. Sci. Inf. *44*, 695–729.

Schneider, B., Prvulovic, D., Oertel-Knöchel, V., Knöchel, C., Reinke, B., Grexa, M., Weber, B., and Hampel, H. (2011). Biomarkers for major depression and its delineation from neurodegenerative disorders. Prog. Neurobiol. *95*, 703–717.

Schneider, F., Habel, U., Reske, M., Toni, I., Falkai, P., and Shah, N.J. (2007). Neural substrates of olfactory processing in schizophrenia patients and their healthy relatives. Psychiatry Res. *155*, 103–112.

Schriever, V.A., Lehmann, S., Prange, J., and Hummel, T. (2014). Preventing olfactory deterioration: olfactory training may be of help in older people. J. Am. Geriatr. Soc. *62*, 384–386.

Schubert, C.R., Carmichael, L.L., Murphy, C., Klein, B.E.K., Klein, R., and Cruickshanks, K.J. (2008). Olfaction and the 5-Year Incidence of Cognitive Impairment in an Epidemiological Study of Older Adults. J. Am. Geriatr. Soc. *56*, 1517–1521.

Schultz, W. (2000). Multiple reward signals in the brain. Nat. Rev. Neurosci. *1*, 199–207.
Seigneuric, A., Durand, K., Jiang, T., Baudouin, J.-Y., and Schaal, B. (2010). The nose tells it to the eyes: Crossmodal associations between olfaction and vision. Perception *39*, 1541–1554.

Seigneuric, A., Durand, K., Jiang, T., Baudouin, J.-Y., and Schaal, B. (2010). The nose tells it to the eyes: Crossmodal associations between olfaction and vision. Perception *39*, 1541–1554.

Seligman, S.C., Kamath, V., Giovannetti, T., Arnold, S.E., and Moberg, P.J. (2013). Olfaction and apathy in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy older adults. Aging Ment. Health *17*, 564–570.

Serratrice, J., and Serratrice, G. (2013). Olfaction et gustation. EMC - Neurol. *10*, 1–11.

Seo, H.-S., Roidl, E., Müller, F., and Negoias, S. (2010). Odors enhance visual attention to congruent objects. Appetite *54*, 544–549.

Serby, M., Corwin, J., Conrad, P., and Rotrosen, J. (1985). Olfactory dysfunction in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. Am. J. Psychiatry *142*, 781–782.

Serby, M., Larson, P., and Kalkstein, D. (1991). The nature and course of olfactory deficits in Alzheimer's disease. Am. J. Psychiatry *148*, 357–360.

Seubert, J., Rea, A.F., Loughead, J., and Habel, U. (2009). Mood induction with olfactory stimuli reveals differential affective responses in males and females. Chem. Senses *34*, 77–84.

Shepard, R.N. (1967). Recognition memory for words, sentences, and pictures. J. Verbal Learn. Verbal Behav. *6*, 156–163.

Sierksma, A.S.R., van den Hove, D.L.A., Steinbusch, H.W.M., and Prickaerts, J. (2010). Major depression, cognitive dysfunction and Alzheimer's disease: is there a link? Eur. J. Pharmacol. *626*, 72–82.

Siopi, E., Denizet, M., Gabellec, M.-M., de Chaumont, F., Olivo-Marin, J.-C., Guilloux, J.-P., Lledo, P.-M., and Lazarini, F. (2016). Anxiety- and Depression-Like States Lead to Pronounced Olfactory Deficits and Impaired Adult Neurogenesis in Mice. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. *36*, 518–531.

Slavich, G.M., Monroe, S.M., and Gotlib, I.H. (2011). Early Parental Loss and Depression History: Associations with Recent Life Stress in Major Depressive Disorder. J. Psychiatr. Res. *45*, 1146–1152.

Snaith, R.P., Hamilton, M., Morley, S., Humayan, A., Hargreaves, D., and Trigwell, P. (1995). A scale for the assessment of hedonic tone the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. Br. J. Psychiatry *167*, 99–103.

Solomon, G.S., Petrie, W.M., Hart, J.R., and Brackin, Jr., Henry B. (1998). Olfactory Dysfunction Discriminates Alzheimer's Dementia From Major Depression. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. *10*, 64–67.

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

Spielberger, C.D., Bruchon-Schweitzer, M., and Paulhan, I. (1993). Inventaire d'anxiété état-trait forme Y (STAI-Y) (Paris, France: Éditions du centre de psychologie appliquée, DL 1993).
Tahiri, N., Dreyfuss, L., and Nicod, H. (2009). Cross cultural study: how do consumers describe products? - Comparison of sensory profiles done by 4 consumer panels in France, Italy, Portugal and China (8th Pangborn Sensory Science Symposium).

Stout, P.A., and Leckenby, J.D. (1986). Measuring Emotional Response to Advertising. J. Advert. *15*, 35–42.

Sullivan, P.F., Neale, M.C., and Kendler, K.S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. Am. J. Psychiatry *157*, 1552–1562.

Sun, X., Steffens, D.C., Au, R., Folstein, M., Summergrad, P., Yee, J., Rosenberg, I., Mwamburi, D.M., and Qiu, W.Q. (2008). Amyloid-associated depression: a prodromal depression of Alzheimer disease? Arch. Gen. Psychiatry *65*, 542–550.

Swiecicki, L., Zatorski, P., Bzinkowska, D., Sienkiewicz-Jarosz, H., Szyndler, J., and Scinska, A. (2009). Gustatory and olfactory function in patients with unipolar and bipolar depression. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry *33*, 827–834.

Tahiri, N., Dreyfuss, L., and Nicod, H. (2009). Cross cultural study: how do consumers describe products? - Comparison of sensory profiles done by 4 consumer panels in France, Italy, Portugal and China (8th Pangborn Sensory Science Symposium).

Tateno, A., Sakayori, T., Higuchi, M., Suhara, T., Ishihara, K., Kumita, S., Suzuki, H., and Okubo, Y. (2015). Amyloid imaging with [(18)F]florbetapir in geriatric depression: early-onset versus late-onset. Int. J. Geriatr. Psychiatry *30*, 720–728.

van Tol, M.-J., van der Wee, N.J.A., van den Heuvel, O.A., Nielen, M.M.A., Demenescu, L.R., Aleman, A., Renken, R., van Buchem, M.A., Zitman, F.G., and Veltman, D.J. (2010). Regional brain volume in depression and anxiety disorders. Arch. Gen. Psychiatry *67*, 1002–1011.

de la Torre, J.C. (2010). The vascular hypothesis of Alzheimer's disease: bench to bedside and beyond. Neurodegener. Dis. *7*, 116–121.

Trivedi, M.H., Rush, A.J., Wisniewski, S.R., Nierenberg, A.A., Warden, D., Ritz, L., Norquist, G., Howland, R.H., Lebowitz, B., McGrath, P.J., et al. (2006). Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. Am. J. Psychiatry *163*, 28–40.

Uher, R., and McGuffin, P. (2008). The moderation by the serotonin transporter gene of environmental adversity in the aetiology of mental illness: review and methodological analysis. Mol. Psychiatry *13*, 131–146.

Vaish, A., Grossmann, T., and Woodward, A. (2008). Not all emotions are created equal: The negativity bias in social-emotional development. Psychol. Bull. *134*, 383–403.

Venstrom, D., and Amoore, J.E. (1968). Olfactory Threshold, in Relation to Age, Sex or Smoking. J. Food Sci. *33*, 264–265.

Visser, P.J., Verhey, F.R., Ponds, R.W., Kester, A., and Jolles, J. (2000). Distinction between preclinical Alzheimer's disease and depression. J. Am. Geriatr. Soc. *48*, 479–484.

Vu, N.Q., and Aizenstein, H.J. (2013). Depression in the elderly: brain correlates, neuropsychological findings, and role of vascular lesion load. Curr. Opin. Neurol. *26*, 656–661.

Walker, J.C., Hall, S.B., Walker, D.B., Kendal-Reed, M.S., Hood, A.F., and Niu, X.-F. (2003). Human odor detectability: new methodology used to determine threshold and variation. Chem. Senses *28*, 817–826.

Wallbott, H.G. (1998). Bodily expression of emotion. Eur. J. Soc. Psychol. *28*, 879–896.

Wang, H.W., Wysocki, C.J., and Gold, G.H. (1993). Induction of olfactory receptor sensitivity in mice. Science *260*, 998–1000.

Wang, L., Chen, L., and Jacob, T. (2004). Evidence for peripheral plasticity in human odour response. J. Physiol. *554*, 236–244.

Weber, S.T., and Heuberger, E. (2008). The impact of natural odors on affective states in humans. Chem. Senses *33*, 441–447.

Wegener, B.-A., Croy, I., Hähner, A., and Hummel, T. (2018). Olfactory training with older people: Olfactory training. Int. J. Geriatr. Psychiatry *33*, 212–220.

Widom, C.S., DuMont, K., and Czaja, S.J. (2007). A prospective investigation of major depressive disorder and comorbidity in abused and neglected children grown up. Arch. Gen. Psychiatry *64*, 49–56.

Willner, P., Scheel-Krüger, J., and Belzung, C. (2013). The neurobiology of depression and antidepressant action. Neurosci. Biobehav. Rev. *37*, 2331–2371.

Wilson, T.D. (2004). Strangers to ourselves: discovering the adaptive unconscious (Cambridge, Mass London: Belknap).

Wilson, R.S., Arnold, S.E., Schneider, J.A., Boyle, P.A., Buchman, A.S., and Bennett, D.A. (2009). Olfactory Impairment in Presymptomatic Alzheimer's Disease. Ann. N. Y. Acad. Sci. *1170*, 730–735.

Wrobel, B.B., and Leopold, D.A. (2004). Smell and taste disorders. Facial Plast. Surg. Clin. N. Am. *12*, 459–468, vii.

Xu, J., Xu, H., Liu, Y., He, H., and Li, G. (2015). Vanillin-induced amelioration of depression-like behaviors in rats by modulating monoamine neurotransmitters in the brain. Psychiatry Res. *225*, 509–514.

Yeshurun, Y., and Sobel, N. (2010). An odor is not worth a thousand words: from multidimensional odors to unidimensional odor objects. Annu. Rev. Psychol. *61*, 219–241, C1-5.

Youngentob SL, Kent PF. 1995. Enhancement of odorant-induced mucosal activity patterns in rats trained on an odorant identification task. Brain Res 670: 82–88.

Yousem, D.M., Geckle, R.J., Bilker, W.B., McKeown, D.A., and Doty, R.L. (1996). Posttraumatic olfactory dysfunction: MR and clinical evaluation. Am. J. Neuroradiol. *17*, 1171–1179.

Yuan, T.-F., and Slotnick, B.M. (2014). Roles of olfactory system dysfunction in depression. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry *54*, 26–30.

Zajonc, R.B. (1980). Feeling and thinking: Preferences need no inferences. Am. Psychol. *35*, 151–175.
Zald, D.H., and Pardo, J.V. (2000). Functional neuroimaging of the olfactory system in humans. Int. J. Psychophysiol. Off. J. Int. Organ. Psychophysiol. *36*, 165–181.

Zatorre, R.J., and Jones-Gotman, M. (1991). Human olfactory discrimination after unilateral frontal or temporal lobectomy. Brain J. Neurol. *114 (Pt 1A)*, 71–84.

Zatorre, R.J., Jones-Gotman, M., and Rouby, C. (2000). Neural mechanisms involved in odor pleasantness and intensity judgments. NeuroReport Rapid Commun. Neurosci. Res. *11*, 2711–2716.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Depression, olfaction and quality of life: a mutual relationship. *(Revue acceptée pour publication dans le journal "Brain sciences »)*

brain sciences

MDPI

Review

Depression, Olfaction, and Quality of Life: A Mutual Relationship

Marion Rochet [1], Wissam El-Hage [1,2], Sami Richa [3], François Kazour [1,4] and Boriana Atanasova [1,*]

[1] UMR 1253, iBrain, Université de Tours, Inserm, 37200 Tours, France; marion.rochet@etu.univ-tours.fr (M.R.); wissam.elhage@univ-tours.fr (W.E.-H.); francoiskazour@hotmail.com (F.K.)

[2] CHRU de Tours, Clinique Psychiatrique Universitaire, 37044 Tours, France

[3] Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Saint-Joseph University, P.O. Box 17-5208, 11-5076 Beirut, Lebanon; richasami@hotmail.com

[4] Psychiatric Hospital of the Cross, 60096 Jal Eddib, Lebanon

* Correspondence: atanasova@univ-tours.fr; Tel.: +33-2-47-36-73-05

Received: 13 April 2018; Accepted: 3 May 2018; Published: 4 May 2018

Abstract: Olfactory dysfunction has been well studied in depression. Common brain areas are involved in depression and in the olfactory process, suggesting that olfactory impairments may constitute potential markers of this disorder. Olfactory markers of depression can be either state (present only in symptomatic phases) or trait (persistent after symptomatic remission) markers. This study presents the etiology of depression, the anatomical links between olfaction and depression, and a literature review of different olfactory markers of depression. Several studies have also shown that olfactory impairment affects the quality of life and that olfactory disorders can affect daily life and may be lead to depression. Thus, this study discusses the links between olfactory processing, depression, and quality of life. Finally, olfaction is an innovative research field that may constitute a new therapeutic tool for the treatment of depression.

Keywords: depression; olfaction; markers; quality of life; therapeutic tool

1. Introduction

Depression and olfactory dysfunction induce long-term impairments that affect individuals and have a major impact on subjects' social skills, relationships, wellbeing, and quality of life [1,2]. Major depression is one of the two most debilitating diseases according to the World Health Organization (2010). Depression affects 8 to 12% of the world's population [3]. In France, 9 million people experience at least one depressive episode during their lifetime (INPES, National Institute for Prevention and Health Education). Olfactory dysfunctions are present in 22% of individuals aged between 25 and 75 years old [4]. In these situations, the impact of this olfactory impairment on patients' life is often neglected. However, olfaction provides people with valuable input from the chemical environment around them. Smell can also impact different psychological aspects of the subject's life by forming positive and

negative emotional memories related to smell. It can also affect the social abilities and the interpersonal relationships of the individual. When the olfactory input is distorted, disability and decreased quality of life are reported [5].

In the last two decades, several studies have investigated olfactory dysfunction in depression. Several reasons are behind the study of olfaction in depression. First, the rapid expansion of structural and functional imagery techniques that uncover overlapping brain areas involved in olfactory processing and depression. These regions are mainly the orbitofrontal cortex, the anterior and posterior cingulate cortices, the insula, the amygdala, the hippocampus, and the thalamus [6–8].

Second, olfactory stimuli are encoded and may activate emotional memory. This could be explained by the close anatomical links between the olfactory system and the brain circuits involved in memory [9] and emotion [10]. These two cognitive functions are frequently altered in depression [11]. Third, olfactory dysfunction may induce symptoms of depression, due to the impact of odors on emotions, mood, or behaviors [12]. Indeed, a recent systematic review has shown a reciprocity and a close association between olfactory impairment and depression [13]. Thus, depressed patients have lower olfactory performance than healthy controls, and patients with olfactory dysfunction have symptoms of depression that worsen with the severity of olfactory impairment. Fourth, bilateral olfactory bulbectomy in rodents induces changes in behavior, as well as in the endocrine, immune, and neurotransmitter systems. These changes are similar to those seen in patients with major depression [14,15]. These alterations are reversed by antidepressants, suggesting that the dysfunctions seen in depression could be related to alterations in the olfaction system. However, these findings cannot be replicated in humans. Nevertheless, studies showed that olfactory bulb volume differs significantly between depressed and non-depressed individuals and seems to be a promising marker for depression [16]. Fifth, stress, a triggering factor of depression in vulnerable subjects, induces behavior similar to some symptoms of depression, as well as decreased cell proliferation or neurogenesis, both in the hippocampus and in the olfactive bulbs [17]. Finally, it has been suggested in human [18–21] and animal studies [22–24] that olfaction can be used as a therapeutic tool for depression.

The exact relationship between depression and olfactory dysfunction is still unclear, even if both disorders coexist and affect quality of life, social and professional integration, as well as family balance [25]. Several reviews have studied olfactory perception in depression [26,27], the relationship between olfactory loss and quality of life [28,29], and between depression and quality of life [1]. In the present review, we overview the links between depression, olfaction, and quality of life of patients in order to understand the relationship between olfactory function and depression, and to determine if olfactory loss affects patients' quality of life. In addition, we discuss the possible use of olfactory stimulation as a promising therapeutic tool to potentiate the antidepressant effect of medication.

2. Depression

Depression is a multifactorial disease involving multiple etiologies, with the contribution of biological, genetic, and environmental factors [30].

From a biological perspective, depression is associated to a monoaminergic deficiency in the brain [31]. Indeed, the role of monoaminergic neurotransmitters (noradrenaline, serotonin, and dopamine) has been demonstrated in the control of mood and cognitive functions. Neurotransmitter-based drug treatments accelerate clinical improvement, but resistance to antidepressants implies the involvement of other etiologies. One hypothesis is the inhibition of hippocampal neurogenesis, since long-term use of antidepressants leads to an

increase of adult hippocampal neurogenesis [32]. A decrease in hippocampal volume has been demonstrated in depression [33] at the earliest stages of the disease and was correlated with patients' cognitive impairment [34]. Brain abnormalities have also been observed in the orbitofrontal cortex, anterior cingulate cortex [35], and the amygdala [36]. It has been shown that amygdala volume is reduced in untreated depressed patients, but increases with treatment [37].

As for the genetic etiologies of depression, studies show contradicting results. A meta-analysis suggested that depression is a familial disorder and with an estimated heritability of 31 to 42% [38]. For instance, a functional polymorphism of the serotonin transporter gene would change the impact of stressful life events on depression [39]. However, another meta-analysis was not able to show any association between the serotonin transporter genotype and depression [40]; and a genome-wide association study could not clearly identify the involvement of several genes in depression [41].

Concerning the psychological perspective, Beck [42] proposed a model based on the fact that negative life events may trigger depressive episodes. Therefore, certain life experiences can modify the psychological functioning of the individual and induce emotional instability. Kendler et al. [43] proposed the kindling-sensitization hypothesis where negative life events that were initially unable to trigger a depressive episode later gained a capacity to trigger a recurring episode.

Pathophysiology of depression is complex and remains partially elucidated. According to the latest edition of the Diagnostic and Statistical Manual (DSM-5, [44]), a major depressive episode is diagnosed, when (i) five (or more) of the following symptoms are present during the same two-week period: depressed mood most of the day, markedly diminished interest or pleasure in all, or almost all, activities most of the day, nearly every day, significant weight loss when not dieting or weight gain, insomnia or hypersomnia, psychomotor agitation or retardation, fatigue or loss of energy, feelings of worthlessness or excessive or inappropriate guilt, diminished ability to think or concentrate and recurrent thoughts of death; and (ii) a change from previous functioning with at least one of the two major symptoms of depression: depressed mood or loss of interest or pleasure. These symptoms are associated with significant clinical distress or impairment in social, occupational, or other important areas of functioning. It was shown that depression alters aspects of information processing, including perception and attention, memory processes (e.g., preferential recall of negative information rather than positive one), and interpretation of ambiguous information [11]. Recent literature explored the presence of depression-associated sensorial biases, particularly at the olfactory level by investigating the state (disappearance of olfactory alterations in clinically improved patients) and the trait (persistent olfactory alterations after clinical improvement) olfactory markers of major depression [27,45–48].

3. Olfaction

3.1. Functioning of Olfactory Perception

The olfactory information (i.e., the chemical molecule), will first settle at the level of the olfactory receptors, within the olfactory epithelium. There are two ways for volatile chemical molecules to reach the olfactory epithelium. The first is the orthonasal pathway (so-called "direct" pathway) and takes place during inspiration through the nose. The second is the retronasal pathway (so-called "indirect" pathway) and takes place during mastication through the mouth. The binding of the molecule on specific olfactory neuroreceptors, triggers an action potential on these cells [49]. The information then reaches the olfactory bulb, located at the base of the frontal lobe [2]. The olfactory bulb sends projections via the lateral olfactory tract to different brain areas, such as the olfactory tubercle, the anterior olfactory nucleus, the

piriform cortex, the lateral entorhinal cortex, or the ventral tenia tectae [50], allowing olfactory information to reach different brain levels (e.g., the thalamus, hypothalamus, or hippocampus). Indeed, the olfactory system is connected to the limbic system through the amygdala, the piriform cortex, the anterior cingulate cortex, the insula, and the orbitofrontal cortex [7]. These connections may explain how odors an induce mood changes [51] and impact cognitions and behaviors [52].

3.2. Evaluation of Olfactory Functions

Various olfactory tests are available for the evaluation of olfactory function. Psychophysical measures have been used to establish a link between measurable parameters (i.e., product concentration, chemical composition) and the qualitative (i.e., odor's identification, odor's naming) and quantitative (i.e., perception of odor's intensity) characteristics of the evoked stimulus. It is, thus, possible to evaluate parameters, such as the odor's intensity, familiarity, or hedonic level by using scales of measurements. The psychophysical tests provide a quantitative measure of sensory function by using the verbal response of the subject as an indicator of the olfactory perception. Generally, the psychophysical tests include investigation of odor detection threshold, odor discrimination, and identification. Standardized tests have been developed to evaluate these three olfactory functions. They were validated with several hundred healthy participants (men and women) of different ages. Doty et al. [53] has developed the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT), an olfactory evaluation tool in the form of a scratch 'n sniff test. This test can measure individuals' odor identification ability. The Sniffin' Stick Test created by Hummel et al. [54] evaluates odor detection threshold, odor discrimination, and identification ability. This test is formed of several odorous pens (sticks). For the olfactory threshold test, stick triplets with increasing odor concentrations are presented to the subject. In every triplet, only one stick contains the odorant (2-phenyl ethyl alcohol). The subject is asked to identify in every triplet the pen that contains the odorant, the other two being without odor. The discrimination test is done with the following presentation of 16 odorous pen triplets. In this test, the subject has to detect if the pen with the odorant is different from the other two. Finally, during the odor identification test, 12 or 16 odorous pens are presented to the subject. Using a multiple forced-choice task, odors are identified from a list of four descriptors for each odor. A final score evaluates the overall olfactory capacity of the subject and determines whether the individual is normosmic, hyposmic, or anosmic.

Occasionally, devices called olfactometers are used to carry out the psychophysical measures while providing a better control of the delivery conditions of the odorant. It allows the delivery of a precise concentration of the odorant at the entrance of the nostrils via a controlled airflow. It is also possible with this device to have either unilateral or bilateral nostril stimulations. This tool seems to be more appropriate in situations where the control of odors' concentration is important, like in olfactory threshold measures.

The psychophysical tests described above are easy to administer, to transport, are not expensive, and provide a rapid time of analysis (between 5 and 40 min depending on the test). They are the most used in the clinical field. However, the psychophysical evaluation of the olfactory functions demands an active participation of the subject. To avoid this inconvenience neurophysiological techniques are used to measure the human electrophysiologic response to an odorant stimulus. They include odor event-related potentials (OERPs) and a summated potential recorded from the surface of the olfactory epithelium (the electro-olfactogram, EOG). Many other techniques have also been developed, including electroencephalographic testing, measurement of psychogalvanic skin response to olfactory stimuli, measurement of respiratory, cardiovascular, papillary, and oculomotor reflexes [55]. More recently, structural and

functional imaging technologies (positron emission tomography, single photon emission tomography, and high-resolution structural magnetic resonance imaging) were developed in order to study the central pattern associated to the olfactory perception.

In summary, a number of techniques and tools are available to explore the olfactory function, each having its own advantages and disadvantages. It is important to note that all these methods (psychophysical, neurophysiological, and neuroimaging techniques) are complementary because they do not measure the same olfactory parameters, function, and process. Some authors described and compared the existing methods and techniques (see [55,56]).

The methods described above can be used to study olfactory function and to detect the presence of olfactory disorders. Olfactory disorders are divided into quantitative and qualitative disorders. Quantitative olfactory disorders are hyposmia, hyperosmia, or anosmia [50]. They are defined, respectively, as a decrease, an increase, or a complete loss of olfactory perception. Qualitative olfactory disorders are parosmia (bad perception of smell) and fantosmia (an olfactory hallucination, or perception of odors that are not present within the olfactory field) [57]. Two thirds of cases of anosmia and hyposmia are due to either an upper respiratory tract infection, a brain trauma, or to nasal pathologies that damage the olfactory neuroepithelium [58]. Moreover, it has been demonstrated that olfactory perception is altered in patients with neurodegenerative diseases. Indeed, olfactory disorders are seen in 85 to 90% of patients with Alzheimer and Parkinson diseases. However, these patients are rarely aware of their olfactory impairment.

4. What Is the Link between Olfaction and Depression?

4.1. Anatomical Link

Several brain areas play a role in olfactory perception and are involved in the etiology of depression. First, the olfactory bulb transmits olfactory information to other brain areas, like the amygdala, the hippocampus, and the anterior angular cortex [50]. It has been shown that bilateral olfactory bulbectomy in rodents causes changes to the immune and endocrine systems similar to those seen in depression [15]. Indeed, bilateral destruction of olfactory bulbs leads to alteration in serotonin and dopamine concentration [14]. Bilateral olfactory bulbectomy can also induce behavioral changes, such as a reduction in sexual behavior [59], an odd food-motivated behavior [60], a decrease in anxiety-like behavior [61], and an increase in depression-like behavior [15,62]. In addition, a study found a reduced volume of the olfactory bulb in depressed patients [63]. A study using a rat model of depression, with unpredictable chronic mild stress (UCMS), has observed a reduced amount of olfactory receptor neurons in olfactory epithelium [64]. These results may explain some of the impairment in olfactory sensitivity observed in depressed patients.

A recent study showed that in a murine model that mimics the hyperactivation of the HPA axis (and thus causes a phenotype of depression), olfactory function, and also adult neurogenesis at the subventricular zone and the dentate gyrus, were affected [48]. In this study, mice receiving chronic administration of corticosterone had deficits in their olfactory acuity, fine odor discrimination, and olfactory memory. In addition, cell proliferation in the subventricular zone and the dentate gyrus (two niches of adult neurogenesis), and the survival of new neurons in the dentate gyrus and olfactory bulbs, were decreased by corticosterone administration. Antidepressant treatment (fluoxetine) allowed a return to normal olfactory function and adult neurogenesis [48]. Therefore, the link between olfaction and depression can also be explained by the decrease in neurogenesis.

Other areas, such as the amygdala or hippocampus, also have a role in olfaction and depression. Indeed, the hippocampus is involved in odor storage tasks [65] and in depressive symptoms, such as deficits in autobiographical memory [66]. In addition, studies have shown decreases in hippocampal volume associated to depression [33]. It has been shown that the amygdala of healthy individuals is activated during the evaluation of intensity, hedonic aspect and memory of odor-related emotions [67].

The amygdala would be hyper-activated in depression [68].

The orbitofrontal cortex is also implicated in the link between olfaction and depression. It is involved in attention, emotional, and cognitive processes of depression. On one hand, the ventromedial part is involved in rumination, anxiety, and sensitivity to pain, and is hyper-activated in depressed patients. On the other hand, the dorsal part is involved in psychomotor retardation, apathy, attention disorders, and working memory, and hypoactive in depressed patients [69]. The role of this cortex is crucial in olfaction, but is still controversial in depression [70,71]. Some authors consider that an unpleasant stimulus activates the left part of this cortex and a pleasant stimulus activates the right side [71], but other authors have shown that the activation of the orbitofrontal cortex is not a function of positive or negative valence of odorants [72]. The orbitofrontal cortex is involved in the identification of odors and in olfactory memorization [71,73].

The cingulate cortex is involved in both olfactory function and depression. In depression, the volume of its anterior part is diminished [35,74]. This would be partly responsible for the increased recurrence of depressive episodes [75]. As for its role in olfaction, the activation of this brain area depends on the hedonic valence of the odor [76].

The insula participates in the evaluation of emotional states and more particularly of the bodily sensations during an emotional experience [77]. A study showed that the insular cortex contributes to odor quality coding by representing the taste-like aspects of food odors [78]. The insula has higher levels of activity in resting states, increasing the inability of depressed patients to disengage from externally-cued events, and leading to pathological self-focused mental ruminative behaviors [79].

Finally, the habenula is affected by olfactory bulb input and is involved in the regulation of psychomotor and psychosocial behaviors [57]. Its metabolic activity is increased in animal models of depression [80]. The role of the habenula is the transfer of olfactory information to other brain areas [81]. It is activated in response to emotionally-negative stimuli [82]. According to Oral et al. [83] habenula plays a decisive role in the link between olfactory disorders and depression since a bilateral bulbectomy induces a structural degeneration by apoptosis of the habenula, leading to the appearance of the main symptoms of depression. A summary of the brains areas involved in olfaction and depression is presented in Table 1.

4.2. Olfaction: A Marker of Depression?

Over the years, several studies have focused on the impact of depression on olfactory functions like detection thresholds, identification, and discrimination capabilities, and the assessment of hedonicity or intensity. The strong link between depression and olfaction has allowed researchers to espouse the hypothesis that a reduced olfactory capacity may be a marker of depression [45,84]. Two types of olfactory markers have been proposed: (i) the state olfactory markers where olfactory impairments disappear after antidepressant treatment; and (ii) the trait olfactory marker, where olfactory impairments persist after clinical remission.

Most studies have shown that the detection threshold of depressed subjects was increased compared to controls [27,63,85,86]. However, some authors reported an unchanged olfactory threshold [87–89]. Few studies investigated the olfactory threshold in remitted patients after antidepressant treatment and showed conflicting results. Gross-Isseroff et al. [90]

have demonstrated an increase of olfactory odor sensitivity in remitted patients suggesting that this could be due to antidepressant treatment. Another study observed a significant negative correlation between olfactory sensitivity and depressive symptoms [91]. Pause et al. [86] reported remission of odor threshold impairment in depressed patients after antidepressant treatment. All these observations suggest that the reduced olfactory sensitivity may be a marker of depression. However, further studies are needed to confirm whether this olfactory function is restored by antidepressant treatment.

Some studies have shown that depression is associated with a lower olfactory identification capacity [92–94]. Two studies reported that depressed subjects had a lower identification capacity of the components of a complex odorant environment (binary iso-intense mixtures), during the major depressive episode [46,95]. Naudin et al. [46] also showed that the olfactory alteration persists after clinical improvement reflecting olfactory trait markers of depression. The majority of studies have demonstrated that olfactory identification capacities are not altered in depression [46,85,87–89,91,96–100]. In summary, odor identification function didn't seem to be altered in depression when standardized olfactory tests were used. Moreover, it has been proposed that an odor identification parameter could be used to differentiate between depressed patients and Alzheimer's disease (AD) patients since comparative studies showed that this function is altered in AD, but not in depression (for review, see [8]).

Concerning odor hedonic perception, only two studies have shown unchanged scores between depressed patients and healthy controls [89] before or after antidepressant treatment [92]. For the majority of the investigations, this parameter is influenced by depressive state [46,47,85,86,95,101]. Atanasova et al. [95] showed that depressed patients would perceive unpleasant odors as more unpleasant (negative olfactory alliesthesia), while pleasant odorants would be perceived as less pleasant (olfactory anhedonia) in comparison to controls. Naudin et al. [46] reported that this hedonic olfactory bias concerns a highly emotional odorant and that it vanishes after antidepressant treatment. Therefore, it is considered as an olfactory state marker of depression. In contrast to these observations, other studies revealed that depressed patients over-evaluate the hedonic perception of odors [85,86]. Lombion-Pouthier et al. [85] suggested that this over-evaluation could be due to modifications in the orbitofrontal cortex observed in depression (this structure is also applied in hedonic perception of odor).

Several studies investigated changes in olfactory intensity rating in depression [85,86,92,95,102,103]. Only one showed that depressed patients perceived pleasant stimuli as less intense and unpleasant stimuli as more intense than controls [95]. However, the majority of the studies did not find any associations between that hedonic value of odors and changes in the perception of odor intensity.

As for the perception of familiarity, studies show contradictory results. Some authors could not find any change in familiarity ratings associated with depression [47,102,103], whereas others found lower familiarity ratings in depressed patients compared to controls [46]. Future studies are needed to clarify this aspect of olfaction. The edibility perception of odors has not been studied in depression. However, knowing that eating disorders are frequently observed in depression, this parameter should be a subject for future investigation.

Studies show that odor discrimination abilities are not different in depressed patients compared to controls [63,84,92,95]. These same studies found similar results with respect to odor intensity assessment capabilities. A summary of the studies exploring the deficits in the different olfactory functions in depressed patients and in clinically-improved patients are presented in Table 2.

Table 1. Brain areas involved in the processing of olfaction and depression.

Brain Areas	Olfaction		Depression	
	Observations	**References**	**Observations**	**References**
Olfactory bulb	• Transmission of olfactory information to other brain areas	Brand, 2001 [50]	• A bulbectomy causes changes (molecular and behavioral) similar to those of depression • Reduced volume observed in depression	Song and Leonard, 2005 [15] Negoias et al. 2010 [63]
• Amygdala	Activation during the evaluation of intensity, hedonic aspect and emotional memory related to odors	Pouliot and Jones-Gotman, 2008 [67]	• Hyperactivated in depression	Drevets, 2003 [68]
Hippocampus	• Role in odor storage tasks	Kesner et al. 2002 [65]	• Deficit in autobiographical memory • Reduced volume observed in depression	Lemogne et al. 2006 [66] Campbell et al. 2004 [33]
Orbitofrontal cortex	• Controversial data: left part activated by unpleasant stimulus and right part activated by pleasant stimulus vs. activation not dependent of hedonic valence • Identification of odors and memorization	Grabenhorst et al. 2011 [72] Zald and Pardo, 1997 [71] Zald et al. 2002 [73]	• Ventromedian part (hyperactivated) involved in rumination anxiety and sensitivity to pain and dorsal part (hypoactivated) psychomotor retardation, apathy, attention disorders, and working memory	Rogers et al. 2004 [69]
Cingulate cortex	• Activation dependent of hedonic valence of the odor	• Fulbright et al. 1998 [76]	Reduced volume of anterior part: partly responsible for the increased recurrence of depressive episodes	Phillips et al. 2003 [74] van Tol et al. 2010 [35] Bhagwagar et al. 2008 [75]
Insula	• Odor quality coding	Veldhuizen et al. 2010 [78]	• Increased of activity during states of rest can be involved in inabilitiy to disengage from external events and lead to rumination	Sliz and Hayley, 2012 [79]
Habenula	• Transfer olfactory information to other brain areas • Activated in response to emotionally-negative stimuli	Da Costa et al. 1997 [81] Hikosaka et al. 2008 [82]	• Metabolic activity increased	Shumake et al. 2003 [80]

Table 2. Summary of publications on olfactory function in depression.

Study	Number of Patients Female (f)/Male (m)	Mean Age ± Standard Deviation	Measures and Tools	Conclusions

Swiecicki et al. (2009) [89]	D: 46 (f) C: 30 (f)	D: 38.2 ± 1.6 C: 35.4 ± 2.1	One testing session Sniffin' Stick Test: • Odor threshold • Odor identification • Odor characterization: pleasant/unpleasant/neutral	• Intact odor threshold • Intact identification abilities • Intact odor hedonicity
Scinska et al. (2008) [88]	D: 25 (17/7) C: 60 (38/22)	D: 67.2 ± 1.2 C: 66.7 ± 0.9	One testing session Sniffin' Stick Test: • Odor threshold (n-butanol) • Odor identification	• Intact odor threshold • Intact identification abilities
Postolache et al. (1999) [87]	D: 24 C: 24	D: 42.8 ± 9.7 C: 42.1 ± 11.8	One testing session • Odor threshold: single stair-case procedure (PEA) • Identification: L-UPSIT and R-UPSIT	• Intact odor threshold • Intact identification abilities
Negoias et al. (2010) [63]	D: 21 (17/4) C: 21 (15/6)	D: 36.9 ± 10.1 C: 39.6 ± 11.4	One testing session Sniffin' Stick test: • Odor threshold (PEA) • Odor discrimination • Odor identification	• Modified odor threshold • Intact odor discrimination ability • Intact odor identification ability
Lombion-Pouthier et al. (2006) [85]	D: 49 (35/14) C: 58 (36/22)	D: 43.4 ± 17.5 C: 38.4 ± 13.9	One testing session Olfactory test (Ezus) • Odor sensibility • Detection/evaluation abilities (16 odors) • Odor Identification • Intensity rating • Hedonic rating	• Modified odor threshold • Intact detection/evaluation abilities • Intact identification abilities • Intact odor intensity • Modified odor hedonicity
Pause et al. (2001) [86]	D: 24 (15/9) C: 25 (15/9)	D: 48.4 ± 13.2 C: 44.2 ± 12.6	Two testing sessions (S1 and S2) • Odor threshold (PEA and eugenol) • Subjective odors rating (intensity and hedonicity, 10 odors)	• Modified odor threshold (S1) • Modified odor hedonicity (S1) and intact odor intensity (S1/S2)

Study	Number of Patients Female (f)/Male (m)	Mean Age ± Standard Deviation	Measures and Tools	Conclusions
Pentzek et al. (2007) [99]	C: 20 (15/5) C: 30 (24/6)	D: 73.4 ± 5.6 C: 77.1 ± 6.8	One testing session Sniffin' Stick Test • Odor identification	• Intact identification abilities
McCaffrey et al. (2000) [	D: 20 (11/9) A: 20 (13/7)	D: 67.55 ± 7.29 A: 74.15 ± 7.86	One testing session • Pocket Smell Test	• Intact identification abilities
Solomon et al. (1998) [100]	D: 20 (13/7) A: 20 (12/8)	D: 69.4 ± 7.7 A: 74.5 ± 7.7	One testing session • Pocket Smell test	• Intact identification abilities
Kopala et al. (1994) [97]	D: 21 (13/8) C: 77 (47/30)	D: 37.0 ± 9.6 C: 32.5 ± 11.1	One testing session UPSIT • Odor identification	• Intact identification abilities
Amsterdam et al. (1987) [	D: 51 (34/17) C: 51 (34/17)	D: 43 ± 13 (f); 49 ± 14 (m) C: age-matched	One testing session UPSIT • Odor identification	• Intact identification abilities
Naudin et al. (2012) [46]	D: 20 (12/6) C: 54 (36/18)	D: 50.1 ± 13.3 C: 49.5 ± 12.5	Two testing sessions (during acute phase of depression and after 6 weeks of antidepressant treatment) • Eight odors (four pleasant, two unpleasant, two neutral) • • Hedonic rating • Familiarity rating • • Identification of single odors • Odor intensity discrimination • Odor identification abilities in binary mixture (one • pleasant/one unpleasant)	Modified odor hedonicity (S1) and improvement in (S2) Modified odor familiarity (S1, S2 for vanillin) • Intact identification abilities of single odors (S1, S2) • Modified odor intensity discrimination (S1, S2) Modified identification abilities in binary mixture) (S1, S2)
Zucco and Bollini (2011) [94]	Mild D: 12 (6/6) Severe D: 12 (6/6) C: 12 (6/6)	Mild D: 41.3 ± 6.4 Severe D: 41.9 ± 6.2 C: 39.8 ± 7.1	One testing session • Odor identification • • Odor recognition memory (10 targets odors/30 • distractors odors)	Modified odor identification abilities Modified odor recognition memory

Table 2. *Cont.*

Study	Number of Patients Female (f)/Male (m)	Mean Age ± Standard Deviation	Measures and Tools	Conclusions
Atanasova et al. (2010) [95]	D: 30 (12/18) C: 30 (12/18)	D: 34.6 ± 11.1 C: 33.4 ± 9.9	One testing session • Two odors: vanillin/butyric acid • Intensity rating • Odor intensity discrimination • Odor identification in binary mixture • Hedonics rating (single/binary mixture) • Odor discrimination	• Modified odor intensity • Modified odor intensity discrimination • Modified identification abilities in binary mixture • Modified odor hedonicity • Intact odor discrimination ability for unpleasant odor and modified for pleasant odor
Clepce et al. (2010) [92]	D: 37 (21/16) C: 37 (21/16)	D: 48.3 ± 11.9 (m); 47.5 ± 11.3 (f) C: age-matched	Two testing sessions (during acute phase of depression and six months after the 1st phase) Sniffin' Stick Test: • Odor identification • Hedonics and intensity rating	• Modified odor identification abilities (S1) • Intact odor hedonicity and intensity (S1, S2)
Pollatos et al. (2007) [91]	D: 48 (34/14)	28.2 ± 5.8	One testing session Sniffin' Stick test: • Odor threshold • Odor discrimination	• Modified odor threshold • Intact odor quality discrimination
Croy et al. (2014) [27]	D: 27 (f) C: 28 (f)	D: 38.5 ± 10.6 C: 353 ± 10.3	Two testing sessions (before and after therapy) Sniffin' Stick test: • Odor threshold • Odor discrimination • Odor identification	• Intact odor threshold (S1, S2) • Modified odor discrimination (S1, S2) • Intact odor identification (S1, S2)
Atanasova et al. (2012) [101]	D: 30 (12/18) C: 30 (12/18)	D: 36.6 ± 11.1 C: 33.4 ± 9.9	One testing session • Odor: vanillin/butyric acid • Hedonicity	• Modified odor hedonicity
Study	**Number of Patients Female (f)/Male (m)**	**Mean Age ± Standard Deviation**	**Measures and Tools**	**Conclusions**

Table 2. *Cont.*

Naudin et al. (2014) [47]	D: 22 (16/6) C: 41 (24/17)	D: 33,2 ± 11.2 C: 34 ± 11	Two testing sessions (one during acute phase of depression and 100 days ± 64 after the 1st phase) • Eight odors • Hedonicity, Familiarity and emotion' intensity rating	• Modified odor hedonicity (S1; restore in S2), intact odor familiarity (S1, S2) and modified intensity of emotion (S1)
Naudin et al. (2014) [102]	D: 20 (15/5) A: 20 (14/6) C: 24 (17/9)	D: 64.9 ± 11.2 A: 73.0 ± 11.2 C: 67.0 ± 12.7	One testing session (in elderly) • Eight odors: four familiar and four unfamiliar • Odor recognition memory • Pleasantness, intensity, familiarity	• Modified odor recognition memory for D and A • Intact odors pleasantness, intensity and familiarity perception for D and A
Gross-Isseroff et al. (1994) [90]	D: 9 (8/1) C: 9 (8/1)	D: 49 ± 4.6 C: 49.1 ± 4.8	Three testing sessions (1st: acute phase of depression; 2nd: three weeks after the 1st and 3rd: sox weeks after the 1st) • Odors threshold (androsteron and isoamylacetate)	• Intact odor threshold (1st and 2nd sessions) and modified odor threshold (3rd session)
Serby et al. (1990) [93]	D: 9 (m) C: 9 (m)	D: 50–59 years old C: age-matched	One testing phase • UPSIT (identification abilities) • Odor threshold (geraniol)	• Modified odor identification abilities • Intact odor threshold
Thomas et al. (2002) [103]	D: 16 C: 16	*i.i.*	• Odor threshold • Intensity and familiarity ratings	• Intact odor threshold • Intact intensity and familiarity ratings abilities
Postolache et al. (2002) [104]	SAD: 14 (7/7) C: 16 (9/7)	SAD: 42.3 ± 11.5 C: 39.0 ± 10.0	One testing session • Odor threshold	• Intact odor threshold
Oren et al. (1995) [105]	SAD: 21 (16/9) C: 21 (16/9)	SAD: 38 ± 9 C: 38 ± 9	One testing session • Odor identification	• Intact odor identification abilities
Kamath et al. (2017) [106]	BPI: 43 (28/15) BPII: 48 (29/19) D: 134 (97/34) Anxiety: 48 (36/12) C: 72 (30/42)	BPI: 43.66 ± 15.6 BPII: 44.85 ± 15.6 D: 50.31 ± 14.87 Anxiety: 48.78 ± 17.12 C: 50.50 ± 18.09	One testing session • UPSIT (identification abilities) • Sniffin' Stick Test: Discrimination abilities and odor threshold	• Modified odor identification abilities (BPI, D) Intact discrimination abilities and odor threshold

A: Alzheimer patients; C: control group; D: depressed patients; SAD: seasonal affective disorder; *i.i.*: incomplete information; BP: bipolar depression; PEA: phenyl ethyl alcohol; UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test, S1: testing session during acute phase of depression, S2: testing session during remission and/or after therapy.

Olfactory impairments were also described in other psychiatric, disorders like schizophrenia [107], bipolar disorder [108], or posttraumatic stress disorder [109]. However, there are very few studies comparing olfactory dysfunction in depression and other affective disorders. When assessing olfactory thresholds and identification abilities, Swiecicki et al. [89] could not find any difference between patients with unipolar and bipolar depression. However, a recent study [106], showed that impairment in odor identification may be seen in mood disorders (major depressive and bipolar I disorder), with a more pronounced impairment associated to psychotic depression features. On the other hand, global olfactory dysfunction observed in schizophrenia may not be a feature of other neuropsychiatric conditions [106]. Olfactory markers of differentiation were also described in depression and Alzheimer's disease [8]. Future investigations are needed in order to investigate potential markers of differentiation between other neuropsychiatric disorders.

5. Quality of Life: Definition and Evaluation

The World Health Organization, defined the quality of life as "the perception of an individual of his place in existence, in the context of the culture and the system of values in which he lives, in relation to its objectives, expectations, norms and concerns. It is a very broad concept influenced in a complex way by the physical health of the subject, his psychological state, his level of independence, his social relations as well as his relation to the essential elements of its environment". Questionnaires have been created to assess the quality of life, like the Questionnaire of Olfactory Disorders [25]. This questionnaire was developed to assess the impact of olfactory disorders in daily life and is composed of 52 statements divided into three areas: (1) "negative statement", which provides information on the degree of suffering of the respondent; (2) "positive statement", that gives information on the way respondents cope with their olfactory disorders; and (3) "socially desired". This third area allows the evaluator to assess the credibility of participants' responses. Indeed, it helps knowing if the participant is trying to give a certain impression or socially desirable answers.

Other questionnaires used to assess quality of life include the "Short Form 36 Health Survey", "The General Well Being Schedule" [110], "The 90-item symptom checklist" [111], and "The Nottingham Health Profile" [112]. In these different questionnaires, several areas, like general health, vitality, depression, anxiety, sleep, and pain are evaluated. However, sensory functions, like taste and olfaction, are not evaluated. A study by MacDowell et al. [113] compared the reliability, validity, and duration needed for several of these instruments. They concluded that most of these tools perform adequately for survey research purposes.

This is a non-exhaustive list of standardized questionnaires used to assess quality of life, but researchers may prefer to use other non-standardized questionnaires targeting specific fields of research (olfactory disorders, etc.). For example, some studies used a self-report where participants had to write their feeling about their loss of olfaction [5,114].

6. Impact of Olfactory Disorders on Quality of Life

It is interesting to focus on the impact of olfactory loss (partial or total, reversible or not) on the diet in general. Individuals with olfactory disorders report having a more complicated alimentation because of the important link between smell and taste. Patients with olfactory disorders (69%, n = 239) had lower ratings of food since the beginning of their disorder [115]. This lower rating leads to a decrease in appetite in 56% (n = 278) [114], 32% (n = 72) [116] and 27% of subjects (n = 50) [117]. All the subjects included in these studies had olfactory disorders and the results were obtained through self-reporting questionnaires and the Multi-Clinic Smell and Taste Questionnaire [118].

Individuals sometimes develop coping strategies: they can increase the taste by adding salt, sugar, or spices [5,28]. Moreover, 3 to 20% of individuals with olfactory disorders report eating more than before, while from 20 to 36% report eating less [115]. The presence of olfactory dysfunction causes difficulty in maintaining a healthy balanced diet. Individuals with olfactory disorders also have difficulties cooking food because they have difficulties to detect burning food. They may burn or stale food because of their olfactory impairment [5,114,119,120]. They also have difficulties to detect gas leaks or smoke odors [120].

In addition, patients are no longer able to detect their own body odor (sweating, bad breath) [114] and report problems of hygiene. This can lead in some cases to excessive showers in order to have a higher self-confidence. For some individuals, this is the most negative effect of olfactory loss [116,117]. Between 1/4 and 1/3 of patients with olfactory disorders report having social difficulties related to hygiene problems [117,121]. Indeed, an individual with olfactory disorders is socially vulnerable if he is not able to smell his body odor or odors of others. This places him in an uncomfortable situation and increases the risk of social isolation.

Olfactory disturbance interferes with professional life in 3 to 8% of cases [116,117]. Temmel et al. [114] reported that 8% of participants with olfactory disorders had problems in their professional lives. The impact of an olfactory disorder on professional life depends on the type profession: people who work in oenology, in gastronomy, in the perfume industry, or even nurses or firefighters, can have major impairments in their professional lives [28]. A loss of smell can also be problematic in this kind of situation and add major concerns for the future professional. All of this can lead to anxiety, mood disturbances, and depression [58]. Olfactory disorders that cause food disturbance (whether cooking or eating) can also constitute factors that affect mood and lead to anhedonia [28].

Several studies have shown the impact of olfaction on social and family relations [122,123] such as the mother-child bond [124] and men-women relationships (i.e., in reproduction, avoidance of consanguinity, selection of partner) [125,126]. For example, olfaction is involved in the detection of fear signals. In a study by Ackerl et al. [122], women watched a terrifying movie while wearing axillary pads. A neutral film was presented the next day as control. Other women then had to smell and categorize the axillary pads obtained after the presentation of the terrifying film and those obtained after the presentation of the neutral film. As a result, women were able to distinguish between the pads of fear and those of non-fear. These results assume the existence of an odor of fear, present in perspiration and detectable by other individuals. Such behaviors may be also affected by olfactory disorders, but further studies still need to be done in this area.

7. Olfaction: A New Therapeutic Tool?

7.1. Animal Model and Odorants

Studies in animals have shown effects of odors on the emotional state. Komiya et al. [24] have demonstrated the anti-stress effects of lemon oil vapor on mice during behavioral tests (elevated plus maze and forced swim tests). The mechanism hypothesis is that lemon essential oil vapor affects the response to dopaminergic activity by modulating serotoninergic activity and/or GABA-benzodiazepines receptor complex.

In another study, Xu et al. [23] showed the effect of vanillin on the depressive-like behavior of non-bulbectomized and bulbectomized groups of rats. This was a comparative study of the effects of vanillin on depressive-like behavior rats induces by two ways: chronic unpredictable mild stress (CUMS) and olfactory bulbectomy. Results showed a significant decrease of depressive-like behavior for the CUMS group exposed to vanillin and the CUMS group exposed to fluoxetine. No changes were observed for the bulbectomy group exposed to vanillin. These results suggest that vanillin may have an effect on the symptoms of depression

if the olfactory pathway is intact [23]. A study on Mongolian gerbil (which has more neuroendocrine similarity with humans than mice and rats) highlighted the anxiolytic effect of lavender odor. The authors showed that after chronic exposure to this odor, the anxiolytic effects were almost similar to those obtained after exposure to diazepam [22], but the mechanisms were not completely elucidated. Another study on rats demonstrated the antidepressant effect of lemon odor during behavioral tests (forced swim test and open field test) [127]. Lemon odor significantly reduced the depressive-like behavior. Further studies on the effects of odors on affective states in animal models are needed in order to understand the underlying mechanisms of these effects.

However, it is important to note that the cited studies have used bulbectomy to develop an animal model of depression. Their validity was, however criticized (for review, see [128]). Therefore, it is important to be careful before applying the findings obtained in animal models onto human subjects.

7.2. Use of Odors in Humans

Some studies have highlighted the sedative [129] and the anxiolytic effects [130,131] of odors in humans. Lehrner et al. [129] showed that participants exposed to the ambient odors of orange essential oils had lower levels of anxiety compared to control participants. The same authors extended their observations by using lavender odor [131]. The objective of this last study was to compare the effect of odor to the effect of music in the waiting room of a dental office. The results showed that the lavender odor had a more pronounced anxiolytic effect compared to music and control conditions. Indeed, studies showed that lavender acts post-synaptically and modulates the activity of cyclic adenosine monophosphate (cAMP). A reduction in cyclic adenosine monophosphate activity is associated with sedation [132].

Studies in humans have highlighted the interest of using odors as therapeutic tool. In a study by Hummel et al. [21], participants with olfactory loss (various origins: post-infectious, post-traumatic or idiopathic) followed a 12-week olfactory training program. At the end of this training, measurements of olfactory function were performed and it appeared that repeated daily olfactory stimulation improved the olfactory function of participants.

Haehner et al. [19] has proposed olfactory training in patients with Parkinson's disease. They used the same protocol as Hummel et al. [21]. The results of the study showed that olfactory training produced an increased olfactory sensitivity for the four odors used during the training, but also an overall increase of the olfactory function, whereas no anti-Parkinsonian treatment allowed this type of result.

Finally, a recent study highlighted the effects of olfactory training on symptoms of depression [20]. In this study, the subjects followed an olfactory training over a period of five months or had to perform Sudoku daily for the control group. The odors used were the same as in Hummel's study presented previously [21]. The results showed a significant decrease in the depression score (obtained with the Beck Depression Inventory) for the group who followed the five-month olfactory training compared to the group who performed Sudoku daily.

The mechanisms of action of odors' effects on depression are not known yet. However, several hypotheses were developed: the volatile odorant compound could act as a pharmacological agent and enter the bloodstream. In such a situation, its effects will be dependent on the concentration of the compound [133]. Studies are still needed to understand the mechanisms of action of odors on behavior in animals or humans.

8. Conclusions

We have shown here the links between the olfactory system, depression, and quality of life. Different brain areas are involved in both depression and olfaction, and patients with depression regularly suffer from an impaired sense of smell. Further studies are needed to confirm that only olfactory threshold and hedonic perception are altered in depression while the odor identification capabilities are preserved. In the future, it is important to study the olfactory perception of depressed patients in a more natural environment reflecting everyday life and using more complex sensory (olfactory and gustatory) stimuli. These investigations could explain the role of olfactory impairment in the eating disorders frequently observed in depression.

In this review, we have also demonstrated that the presence of olfactory disorders can lead to a decrease in the quality of life of patients in several areas: food, social life, and work. Previous studies have demonstrated that other perceptual deficits affecting gustation [134], vision [135], or audition [136] may lead to depression by decreasing quality of life. There are no comparative studies investigating the importance of different perceptual sensory deficits on depressed patients' quality of life. However, it is known that all senses participate in some sensory experiences like food intake. Such sensory experience will involve vision, audition, and kinesthesis, as well as the chemosensory modalities of olfaction, gustation, and chemesthesis that underlies flavor perception. However, sensory deficits are only partially assessed in some of the questionnaires evaluating the quality of life. Future improvement of the existing questionnaires are needed to create the tools suitable to the real problems of the clinical populations with olfactory deficits. Moreover, current clinical practice does not take into account olfactory impairments in depressed patients; olfactory deficits are not described in depression clinical criteria defined in DSM-5 [44]. The present review confirms the presence of sensory impairments and, specifically, the olfactory ones in the clinical spectrum of depression patients, and suggests that simple and inexpensive tools could be used to improve olfactory deficits. Furthermore, the current literature provides emerging evidence that olfactory stimulation (olfactory training) may be a promising tool for future therapeutic prospects. As suggested by Hummel et al. [21], it would be interesting to study the effects of this stimulation over time in order to know if the changes observed during olfactory training persist in time or not. Finally, studying the precise mechanisms of action of olfactory training is a must, in order to develop better olfactory training methods and to deepen knowledge about the olfactory system, depression, and how they affect quality of life.

Author Contributions: M.R., B.A., W.E.-H., F.K. and S.R. wrote the paper.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Sivertsen, H.; Bjørkløf, G.H.; Engedal, K.; Selbæk, G.; Helvik, A.-S. Depression and Quality of Life in Older Persons: A Review. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* **2015**, *40*, 311–339. [CrossRef] [PubMed]
2. Doty, R. The Olfactory System and Its Disorders. *Semin. Neurol.* **2009**, *29*, 74–81. [CrossRef] [PubMed]
3. Andrade, L.; Caraveo-Anduaga, J.J.; Berglund, P.; Bijl, R.V.; De Graaf, R.; Vollebergh, W.; Dragomirecka, E.; Kohn, R.; Keller, M.; Kessler, R.C.; et al. The epidemiology of major depressive episodes: Results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *Int. J. Methods Psychiatr. Res.* **2003**, *12*, 3–21. [CrossRef] [PubMed]
4. Vennemann, M.M.; Hummel, T.; Berger, K. The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *J. Neurol.* **2008**, *255*, 1121–1126. [CrossRef] [PubMed]
5. Miwa, T.; Furukawa, M.; Tsukatani, T.; Costanzo, R.M.; DiNardo, L.J.; Reiter, E.R. Impact of olfactory impairment on quality of life and disability. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **2001**, *127*, 497–503. [CrossRef] [PubMed]
6. Höflich, A.; Baldinger, P.; Savli, M.; Lanzenberger, R.; Kasper, S. Imaging treatment effects in depression. *Rev. Neurosci.* **2012**, *23*, 227–252. [CrossRef] [PubMed]

7. Soudry, Y.; Lemogne, C.; Malinvaud, D.; Consoli, S.-M.; Bonfils, P. Olfactory system and emotion: Common substrates. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* **2011**, *128*, 18–23. [CrossRef] [PubMed]
8. Naudin, M.; Atanasova, B. Olfactory markers of depression and Alzheimer's disease. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2014**, *45*, 262–270. [CrossRef] [PubMed]
9. Savic, I.; Gulyas, B.; Larsson, M.; Roland, P. Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing. *Neuron* **2000**, *26*, 735–745. [CrossRef]
10. Anderson, A.K.; Christoff, K.; Stappen, I.; Panitz, D.; Ghahremani, D.G.; Glover, G.; Gabrieli, J.D.E.; Sobel, N. Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nat. Neurosci.* **2003**, *6*, 196–202. [CrossRef] [PubMed]
11. Kircanski, K.; Joormann, J.; Gotlib, I.H. Cognitive aspects of depression: Cognitive aspects of depression. *Wiley Interdiscip. Rev. Cogn. Sci.* **2012**, *3*, 301–313. [CrossRef] [PubMed]
12. Seo, H.-S.; Roidl, E.; Müller, F.; Negoias, S. Odors enhance visual attention to congruent objects. *Appetite* **2010**, *54*, 544–549. [CrossRef] [PubMed]
13. Kohli, P.; Soler, Z.M.; Nguyen, S.A.; Muus, J.S.; Schlosser, R.J. The Association between Olfaction and Depression: A Systematic Review. *Chem. Senses* **2016**, *41*, 479–486. [CrossRef] [PubMed]
14. Masini, C.V.; Holmes, P.V.; Freeman, K.G.; Maki, A.C.; Edwards, G.L. Dopamine overflow is increased in olfactory bulbectomized rats: An in vivo microdialysis study. *Physiol. Behav.* **2004**, *81*, 111–119. [CrossRef] [PubMed]
15. Song, C.; Leonard, B.E. The olfactory bulbectomised rat as a model of depression. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2005**, *29*, 627–647. [CrossRef] [PubMed]
16. Rottstaedt, F.; Weidner, K.; Strauß, T.; Schellong, J.; Kitzler, H.; Wolff-Stephan, S.; Hummel, T.; Croy, I. Size matters—The olfactory bulb as a marker for depression. *J. Affect. Disord.* **2018**, *229*, 193–198. [CrossRef] [PubMed]
17. Mineur, Y.S.; Belzung, C.; Crusio, W.E. Functional implications of decreases in neurogenesis following chronic mild stress in mice. *Neuroscience* **2007**, *150*, 251–259. [CrossRef] [PubMed]
18. Croy, I.; Hummel, T. Olfaction as a marker for depression. *J. Neurol.* **2017**, *264*, 631–638. [CrossRef] [PubMed]
19. Haehner, A.; Tosch, C.; Wolz, M.; Klingelhoefer, L.; Fauser, M.; Storch, A.; Reichmann, H.; Hummel, T. Olfactory Training in Patients with Parkinson's Disease. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e61680. [CrossRef] [PubMed]
20. Wegener, B.-A.; Croy, I.; Hähner, A.; Hummel, T. Olfactory training with older people: Olfactory training. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **2018**, *33*, 212–220. [CrossRef]
21. Hummel, T.; Rissom, K.; Reden, J.; Hähner, A.; Weidenbecher, M.; Hüttenbrink, K.-B. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *Laryngoscope* **2009**, *119*, 496–499. [CrossRef] [PubMed]
22. Bradley, B.F.; Starkey, N.J.; Brown, S.L.; Lea, R.W. Anxiolytic effects of *Lavandula angustifolia* odour on the Mongolian gerbil elevated plus maze. *J. Ethnopharmacol.* **2007**, *111*, 517–525. [CrossRef] [PubMed]
23. Xu, J.; Xu, H.; Liu, Y.; He, H.; Li, G. Vanillin-induced amelioration of depression-like behaviors in rats by modulating monoamine neurotransmitters in the brain. *Psychiatry Res.* **2015**, *225*, 509–514. [CrossRef] [PubMed]
24. Komiya, M.; Takeuchi, T.; Harada, E. Lemon oil vapor causes an anti-stress effect via modulating the 5-HT and DA activities in mice. *Behav. Brain Res.* **2006**, *172*, 240–249. [CrossRef] [PubMed]
25. Frasnelli, J.; Hummel, T. Olfactory dysfunction and daily life. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* **2005**, *262*, 231–235. [CrossRef] [PubMed]
26. Taalman, H.; Wallace, C.; Milev, R. Olfactory Functioning and Depression: A Systematic Review. *Front. Psychiatry* **2017**, *8*. [CrossRef] [PubMed]
27. Croy, I.; Symmank, A.; Schellong, J.; Hummel, C.; Gerber, J.; Joraschky, P.; Hummel, T. Olfaction as a marker for depression in humans. *J. Affect. Disord.* **2014**, *160*, 80–86. [CrossRef] [PubMed]
28. Croy, I.; Nordin, S.; Hummel, T. Olfactory Disorders and Quality of Life—An Updated Review. *Chem. Senses* **2014**, *39*, 185–194. [CrossRef] [PubMed]
29. Hummel, T.; Nordin, S. Olfactory disorders and their consequences for quality of life. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* **2005**, *125*, 116–121. [CrossRef]
30. El Hage, W.; Powell, J.F.; Surguladze, S.A. Vulnerability to depression: What is the role of stress genes in gene x environment interaction? *Psychol. Med.* **2009**, *39*, 1407–1411. [CrossRef] [PubMed]
31. Willner, P.; Scheel-Krüger, J.; Belzung, C. The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2013**, *37*, 2331–2371. [CrossRef] [PubMed]
32. Malberg, J.E.; Eisch, A.J.; Nestler, E.J.; Duman, R.S. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **2000**, *20*, 9104–9110. [CrossRef]

33. Campbell, S.; Marriott, M.; Nahmias, C.; MacQueen, G.M. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: A meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* **2004**, *161*, 598–607. [CrossRef] [PubMed]
34. Hickie, I.; Naismith, S.; Ward, P.B.; Turner, K.; Scott, E.; Mitchell, P.; Wilhelm, K.; Parker, G. Reduced hippocampal volumes and memory loss in patients with early- and late-onset depression. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* **2005**, *186*, 197–202. [CrossRef] [PubMed]
35. Van Tol, M.-J.; van der Wee, N.J.A.; van den Heuvel, O.A.; Nielen, M.M.A.; Demenescu, L.R.; Aleman, A.; Renken, R.; van Buchem, M.A.; Zitman, F.G.; Veltman, D.J. Regional brain volume in depression and anxiety disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* **2010**, *67*, 1002–1011. [CrossRef] [PubMed]
36. Kronenberg, G.; Tebartz van Elst, L.; Regen, F.; Deuschle, M.; Heuser, I.; Colla, M. Reduced amygdala volume in newly admitted psychiatric in-patients with unipolar major depression. *J. Psychiatr. Res.* **2009**, *43*, 1112–1117. [CrossRef] [PubMed]
37. Hamilton, J.P.; Siemer, M.; Gotlib, I.H. Amygdala volume in major depressive disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Mol. Psychiatry* **2008**, *13*, 993–1000. [CrossRef] [PubMed]
38. Sullivan, P.F.; Neale, M.C.; Kendler, K.S. Genetic epidemiology of major depression: Review and meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* **2000**, *157*, 1552–1562. [CrossRef] [PubMed]
39. Caspi, A.; Sugden, K.; Moffitt, T.E.; Taylor, A.; Craig, I.W.; Harrington, H.; McClay, J.; Mill, J.; Martin, J.; Braithwaite, A.; et al. Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* **2003**, *301*, 386–389. [CrossRef] [PubMed]
40. Risch, N.; Herrell, R.; Lehner, T.; Liang, K.-Y.; Eaves, L.; Hoh, J.; Griem, A.; Kovacs, M.; Ott, J.; Merikangas, K.R. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: A meta-analysis. *JAMA* **2009**, *301*, 2462–2471. [CrossRef] [PubMed]
41. Hek, K.; Demirkan, A.; Lahti, J.; Terracciano, A.; Teumer, A.; Cornelis, M.C.; Amin, N.; Bakshis, E.; Baumert, J.; Ding, J.; et al. A genome-wide association study of depressive symptoms. *Biol. Psychiatry* **2013**, *73*, 667–678. [CrossRef] [PubMed]
42. Beck, A.T. *Cognitive Therapy and the Emotional Disorders*; Meridian: New York, NY, USA, 1976; ISBN 978-1-101-65988-5.
43. Kendler, K.S.; Thornton, L.M.; Gardner, C.O. Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: An evaluation of the "kindling" hypothesis. *Am. J. Psychiatry* **2000**, *157*, 1243–1251. [CrossRef] [PubMed]
44. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*; American Psychiatric Publishing: Washington, UK, 2013.
45. Atanasova, B.; Graux, J.; El Hage, W.; Hommet, C.; Camus, V.; Belzung, C. Olfaction: A potential cognitive marker of psychiatric disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2008**, *32*, 1315–1325. [CrossRef] [PubMed]
46. Naudin, M.; El-Hage, W.; Gomes, M.; Gaillard, P.; Belzung, C.; Atanasova, B. State and trait olfactory markers of major depression. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e46938. [CrossRef] [PubMed]
47. Naudin, M.; Carl, T.; Surguladze, S.; Guillen, C.; Gaillard, P.; Belzung, C.; El-Hage, W.; Atanasova, B. Perceptive Biases in Major Depressive Episode. *PLoS ONE* **2014**, *9*. [CrossRef] [PubMed]
48. Siopi, E.; Denizet, M.; Gabellec, M.-M.; de Chaumont, F.; Olivo-Marin, J.-C.; Guilloux, J.-P.; Lledo, P.-M.; Lazarini, F. Anxiety- and Depression-Like States Lead to Pronounced Olfactory Deficits and Impaired Adult Neurogenesis in Mice. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **2016**, *36*, 518–531. [CrossRef] [PubMed]
49. Pevsner, J.; Snyder, S.H. Odorant-binding protein: Odorant transport function in the vertebrate nasal epithelium. *Chem. Senses* **1990**, *15*, 217–222. [CrossRef]
50. Brand, G. *L'olfaction: De la Molécule au Comportement*; SOLAL Editeurs: Marseille, France, 2001; ISBN 978-2-914513-12-8.
51. Delplanque, S.; Coppin, G.; Sander, D. Odor and Emotion. In *Springer Handbook of Odor*; Buettner, A., Ed.; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2017; pp. 101–102. ISBN 978-3-319-26930-6.
52. Parma, V.; Bulgheroni, M.; Tirindelli, R.; Castiello, U. Facilitation of action planning in children with autism: The contribution of the maternal body odor. *Brain Cogn.* **2014**, *88*, 73–82. [CrossRef] [PubMed]
53. Doty, R.L.; Shaman, P.; Dann, M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: A standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol. Behav.* **1984**, *32*, 489–502. [CrossRef]
54. Hummel, T.; Sekinger, B.; Wolf, S.R.; 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*, 39–52. [CrossRef] [PubMed]

55. Doty, R.; Kobal, G. Current trends in the measurement of olfactory function. In *Handbook of Olfaction and Gustation*; John Wiley & Sons: New York, NY, USA, 1995; pp. 191–225.
56. Atanasova, B.; Hernandez, N.; van Nieuwenhuijzen, P.; Belzung, C. Psychophysical, neurophysiological and neurobiological investigation of the olfactory process in humans: Olfactory impairment in some neuropsychiatric disorders. In *The Biology of Odors: Sources, Olfaction and Response*; Nova Science Publishers Incorp: Hauppauge, NY, USA, 2011; pp. 1–67.
57. Brand, G.; Schaal, B. L'olfaction dans les troubles dépressifs: Intérêts et perspectives. *L'Encéphale* **2016**. [CrossRef] [PubMed]
58. Deems, D.A.; Doty, R.L.; Settle, R.G.; Moore-Gillon, V.; Shaman, P.; Mester, A.F.; Kimmelman, C.P.; Brightman, V.J.; Snow, J.B. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **1991**, *117*, 519–528. [CrossRef] [PubMed]
59. Larsson, K. Impaired mating performances in male rats after anosmia induced peripherally or centrally. *Brain. Behav. Evol.* **1971**, *4*, 463–471. [CrossRef] [PubMed]
60. Kelly, J.P.; Leonard, B.E. Effects of chronic desipramine on waiting behaviour for a food reward in olfactory bulbectomized rats. *J. Psychopharmacol. (Oxf.)* **1996**, *10*, 153–156. [CrossRef] [PubMed]
61. Song, C.; Earley, B.; Leonard, B.E. The effects of central administration of neuropeptide Y on behavior, neurotransmitter, and immune functions in the olfactory bulbectomized rat model of depression. *Brain. Behav. Immun.* **1996**, *10*, 1–16. [CrossRef] [PubMed]
62. Kelly, J.P.; Wrynn, A.S.; Leonard, B.E. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: An update. *Pharmacol. Ther.* **1997**, *74*, 299–316. [CrossRef]
63. Negoias, S.; Croy, I.; Gerber, J.; Puschmann, S.; Petrowski, K.; Joraschky, P.; Hummel, T. Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. *Neuroscience* **2010**, *169*, 415–421. [CrossRef] [PubMed]
64. Li, Q.; Yang, D.; Wang, J.; Liu, L.; Feng, G.; Li, J.; Liao, J.; Wei, Y.; Li, Z. Reduced amount of olfactory receptor neurons in the rat model of depression. *Neurosci. Lett.* **2015**, *603*, 48–54. [CrossRef] [PubMed]
65. Kesner, R.P.; Gilbert, P.E.; Barua, L.A. The role of the hippocampus in memory for the temporal order of a sequence of odors. *Behav. Neurosci.* **2002**, *116*, 286–290. [CrossRef] [PubMed]
66. Lemogne, C.; Piolino, P.; Friszer, S.; Claret, A.; Girault, N.; Jouvent, R.; Allilaire, J.-F.; Fossati, P. Episodic autobiographical memory in depression: Specificity, autonoetic consciousness, and self-perspective. *Conscious. Cogn.* **2006**, *15*, 258–268. [CrossRef] [PubMed]
67. Pouliot, S.; Jones-Gotman, M. Medial temporal-lobe damage and memory for emotionally arousing odors. *Neuropsychologia* **2008**, *46*, 1124–1134. [CrossRef] [PubMed]
68. Drevets, W.C. Neuroimaging abnormalities in the amygdala in mood disorders. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2003**, *985*, 420–444. [CrossRef] [PubMed]
69. Rogers, M.A.; Kasai, K.; Koji, M.; Fukuda, R.; Iwanami, A.; Nakagome, K.; Fukuda, M.; Kato, N. Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: A review of neuropsychological and imaging evidence. *Neurosci. Res.* **2004**, *50*, 1–11. [CrossRef] [PubMed]
70. Grabenhorst, F.; Rolls, E.T.; Margot, C. A hedonically complex odor mixture produces an attentional capture effect in the brain. *NeuroImage* **2011**, *55*, 832–843. [CrossRef] [PubMed]
71. Zald, D.H.; Pardo, J.V. Emotion, olfaction, and the human amygdala: Amygdala activation during aversive olfactory stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 4119–4124. [CrossRef] [PubMed]
72. Grabenhorst, F.; Rolls, E.T.; Margot, C.; da Silva, M.A.A.P.; Velazco, M.I. How pleasant and unpleasant stimuli combine in different brain regions: Odor mixtures. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **2007**, *27*, 13532–13540. [CrossRef] [PubMed]
73. Zald, D.H.; Mattson, D.L.; Pardo, J.V. Brain activity in ventromedial prefrontal cortex correlates with individual differences in negative affect. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 2450–2454. [CrossRef] [PubMed]
74. Phillips, M.L.; Drevets, W.C.; Rauch, S.L.; Lane, R. Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Biol. Psychiatry* **2003**, *54*, 515–528. [CrossRef]
75. Bhagwagar, Z.; Wylezinska, M.; Jezzard, P.; Evans, J.; Boorman, E.; Matthews, P.M.; Cowen, P.J. Low GABA concentrations in occipital cortex and anterior cingulate cortex in medication-free, recovered depressed patients. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2008**, *11*, 255–260. [CrossRef] [PubMed]
76. Fulbright, R.K.; Skudlarski, P.; Lacadie, C.M.; Warrenburg, S.; Bowers, A.A.; Gore, J.C.; Wexler, B.E. Functional MR imaging of regional brain responses to pleasant and unpleasant odors. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **1998**, *19*, 1721–1726. [PubMed]

77. Paulus, M.P.; Stein, M.B. An insular view of anxiety. *Biol. Psychiatry* **2006**, *60*, 383–387. [CrossRef] [PubMed]
78. Veldhuizen, M.G.; Nachtigal, D.; Teulings, L.; Gitelman, D.R.; Small, D.M. The Insular Taste Cortex Contributes to Odor Quality Coding. *Front. Hum. Neurosci.* **2010**, *4*. [CrossRef] [PubMed]
79. Sliz, D.; Hayley, S. Major Depressive Disorder and Alterations in Insular Cortical Activity: A Review of Current Functional Magnetic Imaging Research. *Front. Hum. Neurosci.* **2012**, *6*. [CrossRef] [PubMed]
80. Shumake, J.; Edwards, E.; Gonzalez-Lima, F. Opposite metabolic changes in the habenula and ventral tegmental area of a genetic model of helpless behavior. *Brain Res.* **2003**, *963*, 274–281. [CrossRef]
81. Da Costa, A.P.; Broad, K.D.; Kendrick, K.M. Olfactory memory and maternal behaviour-induced changes in c-fos and zif/268 mRNA expression in the sheep brain. *Brain Res. Mol. Brain Res.* **1997**, *46*, 63–76. [CrossRef]
82. Hikosaka, O.; Sesack, S.R.; Lecourtier, L.; Shepard, P.D. Habenula—Crossroad between the Basal Ganglia and the Limbic System. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **2008**, *28*, 11825–11829. [CrossRef] [PubMed]
83. Oral, E.; Aydin, M.D.; Aydin, N.; Ozcan, H.; Hacimuftuoglu, A.; Sipal, S.; Demirci, E. How olfaction disorders can cause depression? The role of habenular degeneration. *Neuroscience* **2013**, *240*, 63–69. [CrossRef] [PubMed]
84. Pause, B.M.; Raack, N.; Sojka, B.; Göder, R.; Aldenhoff, J.B.; Ferstl, R. Convergent and divergent effects of odors and emotions in depression. *Psychophysiology* **2003**, *40*, 209–225. [CrossRef] [PubMed]
85. Lombion-Pouthier, S.; Vandel, P.; Nezelof, S.; Haffen, E.; Millot, J.-L. Odor perception in patients with mood disorders. *J. Affect. Disord.* **2006**, *90*, 187–191. [CrossRef] [PubMed]
86. Pause, B.M.; Miranda, A.; Göder, R.; Aldenhoff, J.B.; Ferstl, R. Reduced olfactory performance in patients with major depression. *J. Psychiatr. Res.* **2001**, *35*, 271–277. [CrossRef]
87. Postolache, T.T.; Doty, R.L.; Wehr, T.A.; Jimma, L.A.; Han, L.; Turner, E.H.; Matthews, J.R.; Neumeister, A.; No, C.; Kroger, H.; et al. Monorhinal odor identification and depression scores in patients with seasonal affective disorder. *J. Affect. Disord.* **1999**, *56*, 27–35. [CrossRef]
88. Scinska, A.; Wrobel, E.; Korkosz, A.; Zatorski, P.; Sienkiewicz-Jarosz, H.; Lojkowska, W.; Swiecicki, L.; Kukwa, W. Depressive symptoms and olfactory function in older adults. *Psychiatry Clin. Neurosci.* **2008**, *62*, 450–456. [CrossRef] [PubMed]
89. Swiecicki, L.; Zatorski, P.; Bzinkowska, D.; Sienkiewicz-Jarosz, H.; Szyndler, J.; Scinska, A. Gustatory and olfactory function in patients with unipolar and bipolar depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2009**, *33*, 827–834. [CrossRef] [PubMed]
90. Gross-Isseroff, R.; Luca-Haimovici, K.; Sasson, Y.; Kindler, S.; Kotler, M.; Zohar, J. Olfactory sensitivity in major depressive disorder and obsessive compulsive disorder. *Biol. Psychiatry* **1994**, *35*, 798–802. [CrossRef]
91. Pollatos, O.; Albrecht, J.; Kopietz, R.; Linn, J.; Schoepf, V.; Kleemann, A.M.; Schreder, T.; Schandry, R.; Wiesmann, M. Reduced olfactory sensitivity in subjects with depressive symptoms. *J. Affect. Disord.* **2007**, *102*, 101–108. [CrossRef] [PubMed]
92. Clepce, M.; Gossler, A.; Reich, K.; Kornhuber, J.; Thuerauf, N. The relation between depression, anhedonia and olfactory hedonic estimates—A pilot study in major depression. *Neurosci. Lett.* **2010**, *471*, 139–143. [CrossRef] [PubMed]
93. Serby, M.; Larson, P.; Kalkstein, D. Olfactory sense in psychoses. *Biol. Psychiatry* **1990**, *28*, 830. [CrossRef]
94. Zucco, G.M.; Bollini, F. Odour recognition memory and odour identification in patients with mild and severe major depressive disorders. *Psychiatry Res.* **2011**, *190*, 217–220. [CrossRef] [PubMed]
95. Atanasova, B.; El-Hage, W.; Chabanet, C.; Gaillard, P.; Belzung, C.; Camus, V. Olfactory anhedonia and negative olfactory alliesthesia in depressed patients. *Psychiatry Res.* **2010**, *176*, 190–196. [CrossRef] [PubMed]
96. Amsterdam, J.D.; Settle, R.G.; Doty, R.L.; Abelman, E.; Winokur, A. Taste and smell perception in depression. *Biol. Psychiatry* **1987**, *22*, 1481–1485. [CrossRef]
97. Kopala, L.C.; Good, K.P.; Honer, W.G. Olfactory hallucinations and olfactory identification ability in patients with schizophrenia and other psychiatric disorders. *Schizophr. Res.* **1994**, *12*, 205–211. [CrossRef]
98. McCaffrey, R.J.; Duff, K.; Solomon, G.S. Olfactory dysfunction discriminates probable Alzheimer's dementia from major depression: A cross-validation and extension. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* **2000**, *12*, 29–33. [CrossRef] [PubMed]
99. Pentzek, M.; Grass-Kapanke, B.; Ihl, R. Odor identification in Alzheimer's disease and depression. *Aging Clin. Exp. Res.* **2007**, *19*, 255–258. [CrossRef] [PubMed]
100. Solomon, G.S.; Petrie, W.M.; Hart, J.R.; Brackin, J.; Henry, B. Olfactory Dysfunction Discriminates Alzheimer's Dementia from Major Depression. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* **1998**, *10*, 64–67. [CrossRef] [PubMed]
101. Atanasova, B.; Gaillard, P.; Minier, F.; Belzung, C.; El-Hage, W. Hedonic Olfactory Perception in Depression: Relationship between Self-Evaluation and Autonomic Response. *Psychology* **2012**, *3*, 959–965. [CrossRef]

102. Naudin, M.; Mondon, K.; El-Hage, W.; Desmidt, T.; Jaafari, N.; Belzung, C.; Gaillard, P.; Hommet, C.; Atanasova, B. Long-term odor recognition memory in unipolar major depression and Alzheimer's disease. *Psychiatry Res.* **2014**, *220*, 861–866. [CrossRef] [PubMed]
103. Thomas, H.J.; Fries, W.; Distel, H. Evaluation of olfactory stimuli by depressed patients. *Nervenarzt* **2002**, *73*, 71–77. [CrossRef] [PubMed]
104. Postolache, T.T.; Wehr, T.A.; Doty, R.L.; Sher, L.; Turner, E.H.; Bartko, J.J.; Rosenthal, N.E. Patients with Seasonal Affective Disorder Have Lower Odor Detection Thresholds Than Control Subjects. *Arch. Gen. Psychiatry* **2002**, *59*, 1119–1122. [CrossRef] [PubMed]
105. Oren, D.A.; Schwartz, P.J.; Turner, E.H.; Rosenthal, N.E. Olfactory function in winter seasonal affective disorder. *Am. J. Psychiatry* **1995**, *152*, 1531–1532. [PubMed]
106. Kamath, V.; Paksarian, D.; Cui, L.; Moberg, P.J.; Turetsky, B.I.; Merikangas, K.R. Olfactory processing in bipolar disorder, major depression, and anxiety. *Bipolar Disord.* **2018**. [CrossRef] [PubMed]
107. Striebel, K.M.; Beyerstein, B.; Remick, R.A.; Kopala, L.; Honer, W.G. Olfactory identification and psychosis. *Biol. Psychiatry* **1999**, *45*, 1419–1425. [CrossRef]
108. Krüger, S.; Frasnelli, J.; Bräunig, P.; Hummel, T. Increased olfactory sensitivity in euthymic patients with bipolar disorder with event-related episodes compared with patients with bipolar disorder without such episodes. *J. Psychiatry Neurosci.* **2006**, *31*, 263–270. [PubMed]
109. Vasterling, J.J.; Brailey, K.; Sutker, P.B. Olfactory identification in combat-related posttraumatic stress disorder. *J. Trauma. Stress* **2000**, *13*, 241–253. [CrossRef] [PubMed]
110. McDowell, I. *Measuring Health*; Oxford University Press: Oxford, UK, 2006; ISBN 978-0-19-516567-8.
111. Derogatis, L.R.; Unger, R. Symptom Checklist-90-Revised. In *The Corsini Encyclopedia of Psychology*; Weiner, I.B., Craighead, W.E., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2010; ISBN 978-0-470-47921-6. 112. Wiklund, I.; Romanus, B.; Hunt, S.M. Self-assessed disability in patients with arthrosis of the hip joint. Reliability of the Swedish version of the Nottingham Health Profile. *Int. Disabil. Stud.* **1988**, *10*, 159–163. [CrossRef] [PubMed]
113. McDowell, I. Measures of self-perceived well-being. *J. Psychosom. Res.* **2010**, *69*, 69–79. [CrossRef] [PubMed]
114. Temmel, A.F.P.; Quint, C.; Schickinger-Fischer, B.; Klimek, L.; Stoller, E.; Hummel, T. Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **2002**, *128*, 635–641. [CrossRef] [PubMed]
115. Ferris, A.M.; Duffy, V.B. Effect of olfactory deficits on nutritional status. Does age predict persons at risk? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1989**, *561*, 113–123. [CrossRef] [PubMed]
116. Blomqvist, E.H.; Brämerson, A.; Stjärne, P.; Nordin, S. Consequences of olfactory loss and adopted coping strategies. *Rhinology* **2004**, *42*, 189–194. [PubMed]
117. Nordin, S.; Hedén Blomqvist, E.; Olsson, P.; Stjärne, P.; Ehnhage, A.; NAF2S2 Study Group. Effects of smell loss on daily life and adopted coping strategies in patients with nasal polyposis with asthma. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* **2011**, *131*, 826–832. [CrossRef] [PubMed]
118. Nordin, S.; Brämerson, A.; Murphy, C.; Bende, M. A Scandinavian adaptation of the Multi-Clinic Smell and Taste Questionnaire: Evaluation of questions about olfaction. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* **2003**, *123*, 536–542. [CrossRef]
119. Croy, I.; Negoias, S.; Novakova, L.; Landis, B.N.; Hummel, T. Learning about the functions of the olfactory system from people without a sense of smell. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e33365. [CrossRef] [PubMed]
120. Santos, D.V.; Reiter, E.R.; DiNardo, L.J.; Costanzo, R.M. Hazardous events associated with impaired olfactory function. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **2004**, *130*, 317–319. [CrossRef] [PubMed]
121. Brämerson, A.; Johansson, L.; Ek, L.; Nordin, S.; Bende, M. Prevalence of olfactory dysfunction: The skövde population-based study. *Laryngoscope* **2004**, *114*, 733–737. [CrossRef] [PubMed]
122. Ackerl, K.; Atzmueller, M.; Grammer, K. The scent of fear. *Neuro Endocrinol. Lett.* **2002**, *23*, 79–84. [PubMed]
123. Prehn-Kristensen, A.; Wiesner, C.; Bergmann, T.O.; Wolff, S.; Jansen, O.; Mehdorn, H.M.; Ferstl, R.; Pause, B.M. Induction of empathy by the smell of anxiety. *PLoS ONE* **2009**, *4*, e5987. [CrossRef] [PubMed]
124. Schaal, B.; Montagner, H.; Hertling, E.; Bolzoni, D.; Moyse, A.; Quichon, R. Les stimulations olfactives dans les relations entre l'enfant et la mère. *Reprod. Nutr. Dév.* **1980**, *20*, 843–858. [CrossRef] [PubMed]
125. Gelstein, S.; Yeshurun, Y.; Rozenkrantz, L.; Shushan, S.; Frumin, I.; Roth, Y.; Sobel, N. Human tears contain a chemosignal. *Science* **2011**, *331*, 226–230. [CrossRef] [PubMed]
126. Stevenson, R.J. An initial evaluation of the functions of human olfaction. *Chem. Senses* **2010**, *35*, 3–20. [CrossRef] [PubMed]

127. Komori, T.; Fujiwara, R.; Tanida, M.; Nomura, J. Potential antidepressant effects of lemon odor in rats. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* **1995**, *5*, 477–480. [CrossRef]
128. Harkin, A.; Kelly, J.P.; Leonard, B.E. A review of the relevance and validity of olfactory bulbectomy as a model of depression. *Clin. Neurosci. Res.* **2003**, *3*, 253–262. [CrossRef]
129. Lehrner, J.; Eckersberger, C.; Walla, P.; Pötsch, G.; Deecke, L. Ambient odor of orange in a dental office reduces anxiety and improves mood in female patients. *Physiol. Behav.* **2000**, *71*, 83–86. [CrossRef] 130. Diego, M.A.; Jones, N.A.; Field, T.; Hernandez-Reif, M.; Schanberg, S.; Kuhn, C.; McAdam, V.; Galamaga, R.; Galamaga, M. Aromatherapy positively affects mood, EEG patterns of alertness and math computations. *Int. J. Neurosci.* **1998**, *96*, 217–224. [CrossRef] [PubMed]
131. Lehrner, J.; Marwinski, G.; Lehr, S.; Johren, P.; Deecke, L. Ambient odors of orange and lavender reduce anxiety and improve mood in a dental office. *Physiol. Behav.* **2005**, *86*, 92–95. [CrossRef] [PubMed]
132. Lis-Balchin, M.; Hart, S. Studies on the mode of action of the essential oil of Lavender (*Lavandula angustifolia* P. Miller). *Phytother. Res.* **1999**, *13*, 540–542. [CrossRef]
133. Herz, R.S. Aromatherapy facts and fictions: A scientific analysis of olfactory effects on mood, physiology and behavior. *Int. J. Neurosci.* **2009**, *119*, 263–290. [CrossRef] [PubMed]
134. Maheswaran, T.; Abikshyeet, P.; Sitra, G.; Gokulanathan, S.; Vaithiyanadane, V.; Jeelani, S. Gustatory dysfunction. *J. Pharm. Bioallied Sci.* **2014**, *6*, S30–S33. [CrossRef] [PubMed]
135. Ribeiro, M.V.M. R.; Hasten-Reiter Júnior, H.N.; Ribeiro, E.A.N.; Jucá, M.J.; Barbosa, F.T.; Sousa-Rodrigues, C.F. de Association between visual impairment and depression in the elderly: A systematic review. *Arq. Bras. Oftalmol.* **2015**, *78*, 197–201. [CrossRef] [PubMed]
136. Mosaku, K.; Akinpelu, V.; Ogunniyi, G. Psychopathology among a sample of hearing impaired adolescents. *Asian J. Psychiatry* **2015**, *18*, 53–56. [CrossRef] [PubMed]



© 2018 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

ANNEXE 2. L'état affectif de l'individu influence-t-il la perception sensorielle et émotionnelle. *(Résumé de communication orale présentée au colloque Substances odorantes et sapides : du plaisir des sens aux effets toxicologiques, Dijon, Mai 2018)*

L'état affectif de l'individu influence-t-il la perception sensorielle et émotionnelle ?

ROCHET Marion[1,2] (marion.rochet@etu.univ-tours.fr); EL-HAGE, Wissam[1,3] ; DREYFUSS Lise[2,4] ; ATANASOVA Boriana[1,2] (atanasova@univ-tours.fr)

[1] : UMR 1253, iBrain, Université de Tours, Inserm, 37200 Tours
[2] : UFR Sciences et Techniques, Université de Tours, 37200 Tours
[3] CHRU de Tours, Clinique Psychiatrique Universitaire, 37000 Tours
[4] : BIOFORTIS Sensory & Consumer, 44800 Saint Herblain

L'état affectif, notamment la dépression, impacte directement l'individu au niveau physiologique, émotionnel et comportemental. Cette étude pilote a pour but de mettre en évidence l'influence de l'état affectif de l'individu sur ses perceptions sensorielles et émotionnelles. Soixante sujets (18 hommes) ont été inclus dans l'étude (moyenne d'âge = 32,3 ± 18). L'évaluation de l'état affectifs (auto-questionnaire sur les symptômes de la dépression, QIDS) des sujets a permis de les répartir en deux groupes : un groupe témoin (TEM ; n=32 ; 17 hommes ; moyenne d'âge = 34 ± 11) et un groupe présentant des symptômes dépressifs mineurs (DLM ; n=28 ; 6 hommes ; moyenne d'âge : 33 ± 11,2). Tous les participants ont été évalués quant à leur niveau d'anxiété (échelle d'anxiété, STAI), de plaisir (échelle SHAPS) et d'alexithymie (TAS-20). Pour étudier l'impact de l'état affectif du sujet sur la perception émotionnelle, 3 stimuli ont été utilisés : 2 odeurs alimentaires (fraise et ail) et une madeleine (stimulus multi-sensoriel). Les sujets ont ainsi évalué, pour chaque stimulus, les émotions et les traits de personnalité qu'ils ont ressenti lors de la perception, en utilisant une méthode innovante de mesure des émotions : la méthode Sense'n Feel™ (Biofortis). Cette méthode non-verbale permet d'éviter certains biais retrouvés dans d'autres méthodes, notamment le biais de désirabilité sociale. Les résultats obtenus vont dans le sens de l'hypothèse de départ pour 2 produits sur les 3 sélectionnés. En effet, pour la madeleine, les résultats ont montré une différence significative pour l'émotion Joie/Gaieté ($p=0,002$) et l'émotion « Attendrissement » ($p=0,011$) ainsi que pour les traits de personnalités « Magique » ($p<0,001$) et Raffiné ($p<0,007$) entre les groupes DLM et TEM dans le sens d'une réaction affective moindre pour le groupe DLM. Des résultats allant dans le même sens ont été également retrouvés pour l'odeur de fraise (« Joie/gaieté », $p<0.001$; « Magique », $p<0,001$; « Chaleureux/Joyeux », $p<0,001$ et « Apaisant/Calme », $p<0,001$). Nous n'avons pas obtenu de différences significatives pour l'odeur d'ail. De plus, nos résultats ont mis en avant que le groupe DLM présentait des scores d'alexithymie significativement plus élevé que ceux du groupe TEM ($p<0.001$).

Cette étude pilote a permis de montrer que l'état affectif d'un sujet et plus particulièrement la présence de symptômes dépressifs mineurs peut diminuer la perception émotionnelle positive des stimuli sensoriels. Ces résultats méritent d'être validés sur une population de personnes dépressives avec plusieurs autres stimuli sensoriels. Ils pourraient par la suite être utilisés pour expliquer, en partie, les troubles alimentaires fréquemment observés dans les pathologies affectives, et pourront aider à l'amélioration de la qualité de vie des patients.

Mots clés : olfaction, émotion, perception, dépression

ANNEXE 3. Perception émotionnelle et sensorielle et symptômes dépressifs, quels liens ? *(Résumé de communication orale présentée au 31e Colloque Biotechnocentre, Seillac, 11 et 12 octobre 2018).*

Perception émotionnelle et sensorielle et symptômes dépressifs, quels liens ?

Rochet Marion [1,2] ; El-Hage Wissam [1,3], Dreyfuss Lise [2,4], Atanasova Boriana [1,2] .
[1,] : UMR, iBrain, Université de Tours, Inserm, 37200 Tours
[2] : UFR Sciences et techniques, Université de Tours, 37200 Tours
[3] : CHRU de Tours, Clinique Psychiatrique Universitaire, 37000 Tours
[4] : BIOFORTIS Sensory & Consumer, 44800 Saint Herblain

L'état affectif, notamment la dépression, impacte l'individu au niveau physiologique, émotionnel et comportemental. Cette étude pilote a pour but de mettre en évidence l'influence de l'état affectif de l'individu sur ses perceptions sensorielles et émotionnelles. Soixante sujets ont été inclus dans l'étude (moyenne d'âge = 32,3 ± 18). L'évaluation de l'état affectifs (auto-questionnaire sur les symptômes de la dépression, QIDS) des sujets a permis de les répartir en deux groupes : un groupe témoin (TEM; n=32 ; 17 hommes; moyenne d'âge = 34 ± 11) et un groupe présentant des symptômes dépressifs mineurs (DLM ; n=28 ; 6 hommes ; moyenne d'âge : 33± 11,2). Tous les participants ont été évalués quant à leur niveau d'anxiété, de plaisir et d'alexithymie. Pour étudier l'impact de l'état affectif du sujet sur la perception émotionnelle, 3 stimuli ont été utilisés (2 odeurs alimentaires et une madeleine (stimulus multi-sensoriel)). Les sujets ont ainsi évalué, pour chaque stimulus, les émotions et les traits de personnalité qu'ils ont ressenti lors de la perception, en utilisant une méthode innovante de mesure des émotions : la méthode Sense'nFeel™ (Biofortis). Cette méthode non-verbale permet d'éviter certains biais retrouvés dans d'autres méthodes, notamment le biais de désirabilité sociale. Les résultats obtenus vont dans le sens de l'hypothèse de départ pour 2 produits sur les 3 sélectionnés. En effet, pour la madeleine, les résultats ont montré une différence significative pour l'émotion Joie/Gaieté ($p=0,002$) et l'émotion Attendrissement ($p=0,011$) ainsi que pour les traits de personnalités Magique ($p<0,001$) et Raffiné ($p<0,007$) entre les groupes DLM et TEM dans le sens d'une réaction affective moindre pour le groupe DLM. Des résultats allant dans le même sens ont été également retrouvés pour l'odeur de fraise. Nous n'avons pas obtenu de différences significatives pour l'odeur d'ail. Cette étude pilote a permis de montrer que l'état affectif d'un sujet et plus particulièrement la présence de symptômes dépressifs mineurs peut diminuer la perception émotionnelle positive des stimuli sensoriels. Ces résultats méritent d'être validés sur une population de personnes dépressives avec plusieurs autres stimuli sensoriels. Ils pourraient par la suite être utilisés pour expliquer, en partie, les troubles alimentaires fréquemment observés dans les pathologies affectives, et pourront aider à l'amélioration de la qualité de vie des patients.

ANNEXE 4. Olfaction, dépression et qualité de vie : des liens souvent méconnus. *(Résumé de communication orale présentée aux Journées scientifiques de l'odorat, Nancy, 14 et 15 décembre 2018).*

Olfaction, dépression et qualité de vie : des liens souvent méconnus

Marion ROCHET [1], Boriana ATANASOVA [1], Wissam EL-HAGE [1,2]

[1] UMR 1253, iBrain, Université de Tours, Inserm, Tours
[2] CHRU de Tours, Pôle de Psychiatrie, CIC 1415, Inserm, Tours

Résumé :

Des troubles olfactifs au niveau périphérique (seuil de perception) et au niveau central (identification des odeurs, aspect hédonique) ont été mis en évidence dans la dépression. Des aires cérébrales communes sont impliquées à la fois dans la dépression et dans les processus olfactifs, suggérant que les troubles olfactifs constitueraient de potentiels marqueurs de cette pathologie. Les marqueurs olfactifs de la dépression peuvent être soit des marqueurs d'état (présent uniquement lors des phases symptomatiques) soit des marqueurs de traits (persistants après la rémission symptomatique).

De l'étiologie de la dépression en passant par les liens anatomiques entre olfaction et dépression, nous passerons en revue la littérature afin de mettre en avant les différents marqueurs olfactifs de la dépression. Plusieurs études ont également montré que les troubles olfactifs affectent la qualité de vie de l'individu et peuvent conduire à la dépression. Nous discuterons des liens entre les processus olfactifs, la dépression et la qualité de vie.

Enfin, l'olfaction est un domaine de recherche innovateur dans le domaine clinique. Ce sens pourrait constituer un nouvel outil thérapeutique complémentaire pour le traitement de la dépression. Nous présenterons donc l'entraînement sensoriel mis au point dans notre laboratoire. Ce projet a pour objectif d'étudier les effets d'un entraînement olfactif de 3 mois sur la perception olfactive, la perception émotionnelle mais également sur l'état affectif des participants en fonction du temps, en comparaison aux effets observés lors d'un entraînement visuel.

Mots clés : Olfaction, dépression, marqueurs, qualité de vie, entrainement olfactif, outil thérapeutique

ANNEXE 5. Perception émotionnelle : influence de l'état affectif.

(Communication affichée au 30e Colloque Biotechnocentre, Seillac, 12 et 13 octobre 2017).

Perception émotionnelle : influence de l'état affectif

Marion Rochet [1,2], Lise Dreyfuss [2,3], Wissam El-Hage [1,2], Boriana Atanasova [1,2]

[1] : Inserm U930, Imagerie et Cerveau, Equipe 4 Troubles Affectifs, 37200 Tours; [2] : UFR Sciences et Techniques, Université de Tours, 37200 Tours.
[3] : BIOFORTIS Sensory & Consumer, 44800 Saint Herblain; [4] : Pôle de Psychiatrie, Clinique Psychiatrique Universitaire, CHRU de Tours, 37200 Tours

Introduction

La dépression est classée parmi les deux pathologies les plus invalidantes selon l'OMS. Il a été montré une atténuation de la réactivité émotionnelle aux stimuli à valence positive dans la dépression (Bylsma *et al.*, 2008). **Cette étude a pour but d'étudier l'influence de l'état affectif (et plus particulièrement l'influence des symptômes dépressifs) sur la perception sensorielle et émotionnelle de l'individu en utilisant une nouvelle méthode de mesure des émotions: la méthode Sense'n Feel™.** L'hypothèse posée est que les sujets présentant des symptômes de la dépression aient des réactions émotionnelles moindres que les sujets sains.

Matériel et Méthode

- Participants : 28 sujets avec des symptômes dépressifs, DLM (âge moyen = 33 ± 11,2; 6 hommes) & 32 sujets sains , TEM (âge moyen = 34 ± 11; 17 hommes)
- Stimuli : 4 odeurs (fraise, ail, beurre rance et amande amère) et 1 madeleine

Evaluations

Echelles psychométriques

- Auto-questionnaire courts sur les symptômes de la dépression (QIDS-SR16) (Rush *et al.*, 2003)
- Echelle d'Alexithymie de Toronto à 20 items (TAS-20) (Parker *et al.*, 1995)
- Echelle de plaisir Snaith-Hamilton (SHAPS) (Snaith *et al.*, 1995)
- Echelle d'anxiété Etat-Trait forme Y (STAI Forme Y) (Bruchon-Scheweitzer *et al.*, 1993)

Méthode Sense'n Feel *(développée par Biofortis)*



- 10 planches de photos suscitant une émotion et 10 planches de photos suscitant un trait de personnalité.
- Echelle à 7 points

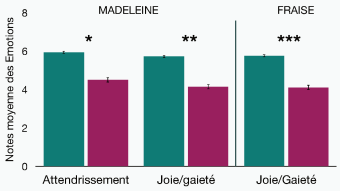
Résultats (1)

CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES PARTICIPANTS

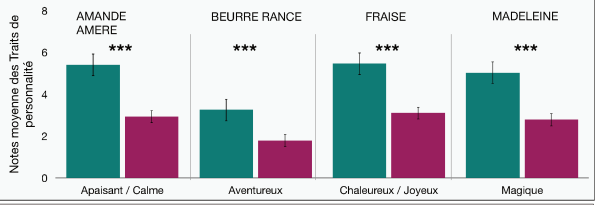
Echelle psychométrique	Sujets avec des symptômes dépressifs (n=28)	Sujets témoins (n=32)	p-value *
QIDS, moyenne ± EC	8,9 ± 1,5	2,7 ± 1,5	< 0,001
TAS-20, moyenne ± EC	52,9 ± 9,6	44,2 ± 8,7	< 0,001
SHAPS, moyenne ± EC	0,93 ± 1	0,81 ± 1,3	0,7
STAI, moyenne ± EC	37,2 ± 11,3	36,6 ± 16,8	0,9

** : Test de Student*

Résultats (2)



Légende :
DLM : sujets présentant des symptômes dépressifs (*n=28*)
TEM : sujets témoins (*n=32*)



Discussion

Les résultats obtenus ont démontré une diminution de l'intensité émotionnelle perçue pour 4 stimuli (tous, sauf l'odeur de l'ail), chez les sujets DLM par rapport aux témoins. L'hypothèse de départ est validée. De manière générale cela concerne des émotions (ou traits de personnalité) à valence positive, cela rejoignant ainsi les données de la littérature (Bylsma *et al.*, 2008). Les résultats ont également démontré que la méthode Sense'n Feel™, est sensible quant à l'état affectif de l'individus. Ces observations pourraient être utilisées pour approfondir les connaissances de la physiopathologie de la dépression et plus particulièrement une meilleure compréhension de l'influence de l'état affectif de l'individu sur sa perception émotionnelle et olfactive. Cela permettra, à long terme, d'améliorer le quotidien et/ou le suivis des personnes ayant des troubles affectifs tel que la dépression.

ANNEXE 6. Extrait du questionnaire de la méthode Sense'n Feel™ pour les planches « Émotions ».

Nous vous demandons d'exprimer ce que vous ressentez pour l'odeur testée. En effet, chacune des planches suivantes exprime une ou plusieurs émotions. Il faudra dire si la ou les émotions exprimée(s) par chaque planche d'images corresponde(nt) à la/les émotion(s) que vous ressentez en sentant l'odeur.
Pour chaque planche, entourez la case qui correspond le mieux à votre réponse :

1. Ne correspond pas du tout à ce que je ressens
2. Ne correspond pas à ce que je ressens
3. Correspond assez peu à ce que je ressens
4. Correspond moyennement à ce que je ressens
5. Correspond plutôt bien à ce que je ressens
6. Correspond bien à ce que je ressens
7. Correspond tout à fait à ce que je ressens

E1. Ressentez-vous cette/ces émotions en sentant cette odeur ?

1	2	3	4	5	6	7

Pas du tout — Tout à fait

E2. Ressentez-vous cette/ces émotions en sentant cette odeur ?

1	2	3	4	5	6	7

Pas du tout — Tout à fait

E3. Ressentez-vous cette/ces émotions en sentant cette odeur ?

1	2	3	4	5	6	7

Pas du tout — Tout à fait

E4. Ressentez-vous cette/ces émotions en sentant cette odeur ?

1	2	3	4	5	6	7

Pas du tout — Tout à fait

ANNEXE 7. Extrait du questionnaire de la méthode Sense'n Feel™ pour les planches « Traits de personnalité ».

Nous vous demandons maintenant d'imaginer quelle serait la personnalité de l'odeur testée. Pour cela, nous allons vous présenter 10 planches d'images qui véhiculent un ou plusieurs trait(s) de personnalité. Il vous faudra à chaque fois nous dire si selon vous la planche d'images illustre les traits de personnalité que vous attribueriez à cette odeur.

Pour chaque planche, cochez la case qui correspond le mieux à votre réponse :

1. N'illustre pas du tout les traits de personnalité de cette odeur
2. N'Illustre pas les traits de personnalité de cette odeur
3. Illustre assez peu les traits de personnalité de cette odeur
4. Illustre moyennement les traits de personnalité de cette odeur
5. Illustre plutôt bien les traits de personnalité de cette odeur
6. Illustre bien les traits de personnalité de cette odeur
7. Illustre tout à fait les traits de personnalité de cette odeur

P1. Est-ce que cette planche d'images illustre un des traits de personnalité de l'odeur?

1	2	3	4	5	6	7

Pas du tout — Tout à fait

P2. Est-ce que cette planche d'images illustre un des traits de personnalité de l'odeur?

1	2	3	4	5	6	7

Pas du tout — Tout à fait

P3. Est-ce que cette planche d'images illustre un des traits de personnalité de l'odeur?

1	2	3	4	5	6	7

Pas du tout — Tout à fait

ANNEXE 8. Etude préliminaire concernant la sélection des odeurs pour l'entraînement olfactif.

- ***Odeurs utilisées***

Dans cette étude préliminaire, 41 sujets ont été recruté ($M_{âge}$ = 40,9 ± 3,7 ; 22 femmes). Les sujets ont évalué l'intensité et l'hédonicité de 39 odeurs (voir tableau ci-dessous) sur une échelle en 7 points. Le tableau suivant présente l'ensemble des odeurs utilisées, leur concentration et le solvant utilisé pour les dilutions. Elles ont été présentées aux participants dans des flacons marrons codés de 30 mL, contenant 2mL de solutions.

Tableau 8.1 : *Présentation des odeurs utilisées dans l'étude préliminaire. En gras : les 28 odeurs sélectionnées pour l'entraînement olfactif (Etude 2).*

Odeur	Dilution	Solvant	Fournisseur de l'odeur
Fraise des bois	1/2	Eau	Meilleur du chef
Tomate			
Caramel beurre			
Mangue			
Cassis			
Abricot			
Lychee			
Praliné			
Menthe Verte			
Fleur d'oranger			
Noisette			
Réglisse			
Crème brulée			
Pain grillée			
Banane			
Framboise			
Melon			
Pomme verte			
Violette			
Poire			
Café			
Miel			
Pizza			
Kiwi			
Noix de coco			
Caramel			
Tiramisu			
Pin		Huile minérale	
Amande amère			
Basilic			
Barbe à papa	Pure	Eau	
Vanille			

Anis			
Clémentine		Huile minérale	
Pamplemousse			
Rose	12,5 mL/L		Sigma
Clou de girofle	0,25 mL/L		
Eucalyptus	10m L/L		
Citron	0,25 mL/L		

- ***Résultats des tests statistiques concernant l'intensité et l'hédonicité des odeurs***

Concernant l'intensité perçue, les résultats de l'ANOVA ont mis en évidence une différence significative entre les odeurs ($F=4,5$; $ddl=38$; $p<0,01$). Le tableau suivant correspond aux résultats du test de Tukey.

Tableau 8.2 : *Comparaison de l'intensité perçue pour les différentes odeurs (test de Tukey). Les moyennes avec les mêmes lettres sont significativement non différentes.*

Odeurs	**Note d'intensité moyenne (EC)**	**Groupe**						
Pamplemousse	4,29 (1,19)	A						
Clémentine	4,33 (1,27)	A	B					
Vanille	4,37 (1,72)	A	B	C				
Poire	4,45 (1,69)	A	B	C	D			
Barbe à papa	4,54 (1,99)	A	B	C	D			
Anis	4,58 (1,69)	A	B	C	D			
Fraise des bois	4,58 (1,66)	A	B	C	D			
Framboise	4,70 (1,57)	A	B	C	D	E		
Caramel	4,87 (1,87)	A	B	C	D	E	F	
Noix de coco	5,00 (1,41)	A	B	C	D	E	F	
Violette	5,00 (1,79)	A	B	C	D	E	F	
Café	5,04 (1,68)	A	B	C	D	E	F	
Mangue	5,12 (1,96)	A	B	C	D	E	F	G
Crème brulée	5,12 (1,39)	A	B	C	D	E	F	G
Eucalyptus	5,20 (1,41)	A	B	C	D	E	F	G
Rose	5,20 (1,35)	A	B	C	D	E	F	G
Pin	5,25 (2,00)	A	B	C	D	E	F	G
Lychee	5,25 (1,75)	A	B	C	D	E	F	G
Pomme verte	5,33 (1,49)	A	B	C	D	E	F	G
Kiwi	5,33 (1,68)	A	B	C	D	E	F	G
Basilic	5,45 (1,93)	A	B	C	D	E	F	G
Clou de girofle	5,50 (1,25)	A	B	C	D	E	F	G
Melon	5,54 (1,66)	A	B	C	D	E	F	G
Réglisse	5,54 (1,55)	A	B	C	D	E	F	G
Abricot	5,58 (1,55)	A	B	C	D	E	F	G
Cassis	5,66 (1,71)	A	B	C	D	E	F	G
Miel	5,83 (1,49)	A	B	C	D	E	F	G
Amande amère	5,95 (1,82)	A	B	C	D	E	F	G
Pain grillé	6,12 (1,89)		B	C	D	E	F	G
Caramel beurre	6,12 (1,62)		B	C	D	E	F	G
Tiramisu	6,12 (1,11)		B	C	D	E	F	G

Citron	6,16 (1,55)			C		D		E		F		G
Banane	6,16 (1,12)			C		D		E		F		G
Noisette	6,20 (1,69)					D		E		F		G
Fleur d'oranger	6,25 (1,67)					D		E		F		G
Menthe verte	6,50 (1,41)							E		F		G
Pizza	6,54 (1,69)									F		G
Tomate	6,58 (1,50)									F		G
Praliné	6,91 (1,17)											G

Les résultats de l'ANOVA ont mis en évidence une différence significative entre les odeurs pour la note d'hédonicité ($F=10,2$; $ddl=37$; $p<0,001$). Le tableau ci-dessous représente les résultats obtenus avec le test de Tukey.

Tableau 8.3 : *Comparaison des notes hédoniques des différentes odeurs (test de Tukey). Les moyennes avec les mêmes lettres sont significativement non différentes.*

Odeurs	**Note hédonique moyenne (EC)**	**Groupe**										
Rose	2,98 (1,88)	A										
Tomate	3,12 (1,91)	A	B									
Miel	3,71 (2,25)	A	B	C								
Clou de girofle	3,90 (2,06)	A	B	C	D							
Pizza	3,93 (2,31)	A	B	C	D	E						
Kiwi	4,46 (1,92)	A	B	C	D	E	F					
Basilic	4,61 (2,32)	A	B	C	D	E	F	G				
Pain grille	4,81 (2,33)		B	C	D	E	F	G	H			
Citron	5,15 (2,32)			C	D	E	F	G	H	I		
Noix de coco	5,24 (1,98)			C	D	E	F	G	H	I		
Noisette	5,27 (2,29)			C	D	E	F	G	H	I		
Pin	5,37 (2,30)			C	D	E	F	G	H	I	J	
Réglisse	5,44 (1,91)			C	D	E	F	G	H	I	J	
Crème brulée	5,46 (2,25)				D	E	F	G	H	I	J	
Fleur d'oranger	5,49 (2,29)				D	E	F	G	H	I	J	
Abricot	5,49 (1,82)				D	E	F	G	H	I	J	
Praliné	5,61 (2,66)				D	E	F	G	H	I	J	
Café	5,63 (1,96)				D	E	F	G	H	I	J	
Eucalyptus	5,66 (1,71)					E	F	G	H	I	J	
Anis	5,66 (2,38)					E	F	G	H	I	J	
Tiramisu	5,68 (1,97)						F	G	H	I	J	
Barbe à papa	5,71 (2,15)						F	G	H	I	J	
Lychee	5,88 (2,00)						F	G	H	I	J	K
Melon	5,95 (2,16)						F	G	H	I	J	K
Mangue	6,05 (2,19)						F	G	H	I	J	K
Cassis	6,05 (2,40)						F	G	H	I	J	K
Violette	6,24 (2,32)							G	H	I	J	K
Amande amère	6,51 (2,19)								H	I	J	K
Caramel	6,55 (1,83)									I	J	K
Poire	6,59 (1,80)									I	J	K
Vanille	6,59 (1,58)									I	J	K
Fraise des bois	6,66 (1,62)									I	J	K
Banane	6,73 (1,53)									I	J	K
Pamplemousse	6,76 (2,21)									I	J	K
Clémentine	6,81 (1,50)									I	J	K

Menthe verte	6,85 (1,77)	I J K
Pomme verte	7,07 (1,39)	J K
Framboise	7,61 (1,43)	K

ANNEXE 9. Entraînement olfactif.

Le tableau suivant présente les différentes odeurs que les participants devaient sentir par jour. Un code couleur a été mis en place afin de faciliter l'entraînement olfactif : les flacons d'une même couleur correspondaient aux odeurs à sentir sur une journée. Par exemple, le premier jour de l'entraînement olfactif, les sujets devaient sentir les odeurs des flacons « orange » soit les odeurs d'eucalyptus, de noix de coco, de cassis et de violette.

Tableau 9.1 *: Présentations des odeurs à sentir en fonction des jours de la semaine.*

Flacons orange (jour 1)	**Flacons bleu (jour 2)**	**Flacons vert (jour 3)**	**Flacons Rouge (jour 4)**	**Flacons rose (jour 5)**	**Flacons jaune (jour 6)**	**Flacons violet (jour 7)**
Eucalyptus	Pin	Pain grillé	Amande amère	Pomme verte	Fleur d'oranger	Café
Noix de coco	Kiwi	Rose	Melon	Citron	Noisette	Miel
Cassis	Abricot	Réglisse	Litchi	Caramel	Clou de girofle	Framboise
Violette	Tiramisu	Caramel au beurre	Basilic	Mangue	Banane	Crème brulée

ANNEXE 10. Carnet de suivis pour l'entraînement sensoriel (olfactif et visuel)

La figure suivante présente les premières pages du carnet de suivis pour l'entraînement olfactif.

<u>Figure 10.1 :</u> Carnet de suivis pour l'entraînement olfactif.



Semaine 1

JOUR 1

ODEURS DU JOUR :

ODEUR 1	ODEUR 2	ODEUR 3	ODEUR 4
●	●	●	●

HEDONICITE : Veuillez indiquer par une note sur 10 l'hédonicité pour chaque odeurs (avec 0 je n'aime pas du tout cette odeur et 10 J'aime énormément cette odeur)

ODEUR 1	ODEUR 2	ODEUR 3	ODEUR 4
/10	/10	/10	/10

JOUR 2

ODEURS DU JOUR :

ODEUR 1	ODEUR 2	ODEUR 3	ODEUR 4
●	●	●	●

INTENSITE : Veuillez indiquer par une note sur 10 l'intensité de chacune des odeurs (avec 0 l'odeur est très faible et 10 l'odeur est très forte)

ODEUR 1	ODEUR 2	ODEUR 3	ODEUR 4
/10	/10	/10	/10

JOUR 3

ODEURS DU JOUR :

ODEUR 1	ODEUR 2	ODEUR 3	ODEUR 4
●	●	●	●

FAMILIARITE : Veuillez indiquer par une note sur 10 la familiarité de chacune des odeurs (avec 0 Je ne connais pas du tout et 10 je connais très bien)

ODEUR 1	ODEUR 2	ODEUR 3	ODEUR 4
/10	/10	/10	/10

JOUR 4

ODEURS DU JOUR :

ODEUR 1	ODEUR 2	ODEUR 3	ODEUR 4
●	●	●	●

COMESTIBILITE : Veuillez noter sur 10 la comestibilité de l'odeur (0 : pas du tout comestible et 10 tout à fait comestible)

ODEUR 1	ODEUR 2	ODEUR 3	ODEUR 4
/10	/10	/10	/10

JOUR 5

ODEURS DU JOUR :

ODEUR 1	ODEUR 2	ODEUR 3	ODEUR 4
●	●	●	●

EMOTIONS : Veuillez noter sur 10 l'émotion ressentie (0 pas du tout d'émotions ressentie et 10 Forte émotion ressentie)

ODEUR 1	ODEUR 2	ODEUR 3	ODEUR 4
/10	/10	/10	/10

JOUR 6

ODEURS DU JOUR :

ODEUR 1	ODEUR 2	ODEUR 3	ODEUR 4
●	●	●	●

IDENTIFICATION : Veuillez identifier l'odeur (ou noter ce à quoi elle vous fait penser)

ODEUR 1	ODEUR 2	ODEUR 3	ODEUR 4

JOUR 7

ODEURS DU JOUR :

ODEUR 1	ODEUR 2	ODEUR 3	ODEUR 4
●	●	●	●

HEDONICITE : Veuillez indiquer par une note sur 10 l'hédonicité pour chaque odeurs (avec 0 je n'aime pas du tout cette odeur et 10 J'aime énormément cette odeur)

ODEUR 1	ODEUR 2	ODEUR 3	ODEUR 4

BILAN SEMAINE 1

Avez-vous suivi l'entraînement correctement durant la semaine ?

❑ OUI ❑ NON

Si NON, combien de fois avez-vous manqué de sentir les odeurs :

❑ 1/2 Journée ❑ 1 Jour ❑ 2 jours ❑ 3 jours ❑ Plus de 3 jours ❑ Toute la semaine ❑ Autre : ....

Durant cette semaine, est-ce qu'il a eu des facteurs qui ont gêné votre odorat ?

❑ OUI ❑ NON

Si OUI, lesquels (exemple : obstruction des voies nasales) ; réponse facultative ?

.....

La figure suivante présente les premières pages du carnet de suivis pour l'entraînement visuel.

Figure 10.2 : ***Carnet de suivis de l'entraînement visuel.***



Semaine 1

JOUR 1

IMAGES DU JOUR :

IMAGE 1	IMAGE 2	IMAGE 3	IMAGE 4
1	2	3	4

HEDONICITE : Veuillez indiquer par une note sur 10 l'hédonicité pour chaque image (avec 0 je n'aime pas du tout cette image et 10 J'aime énormément cette image)

IMAGE 1	IMAGE 2	IMAGE 3	IMAGE 4
/10	/10	/10	/10

JOUR 2

IMAGES DU JOUR :

IMAGE 1	IMAGE 2	IMAGE 3	IMAGE 4
1	2	3	4

DOMINANCE : Veuillez indiquer par une note sur 10 la dominance que vous ressentez pour chacune des images (avec 0 : dominance faible et 10 : dominance très forte)

IMAGE 1	IMAGE 2	IMAGE 3	IMAGE 4
/10	/10	/10	/10

JOUR 3

IMAGES DU JOUR :

IMAGE 1	IMAGE 2	IMAGE 3	IMAGE 4
1	2	3	4

FAMILIARITE : Veuillez noter sur 10 la familiarité de chacune des images (avec 0 Je ne connais pas du tout et 10 je connais très bien)

IMAGE 1	IMAGE 2	IMAGE 3	IMAGE 4
/10	/10	/10	/10

JOUR 4

IMAGES DU JOUR :

IMAGE 1	IMAGE 2	IMAGE 3	IMAGE 4
1	2	3	4

EXCITATION/EVEIL : Veuillez noter sur 10 l'excitation/l'éveil que l'image vous procure (0 : pas du tout d'excitation/d'éveil et 10 : forte excitation/éveil)

IMAGE 1	IMAGE 2	IMAGE 3	IMAGE 4
/10	/10	/10	/10

JOUR 5

IMAGES DU JOUR :

IMAGE 1	IMAGE 2	IMAGE 3	IMAGE 4
1	2	3	4

EMOTIONS : Veuillez noter sur 10 l'émotion ressentie (0 pas du tout d'émotions ressentie et 10 Forte émotion ressentie)

IMAGE 1	IMAGE 2	IMAGE 3	IMAGE 4
/10	/10	/10	/10

JOUR 6

IMAGES DU JOUR :

IMAGE 1	IMAGE 2	IMAGE 3	IMAGE 4
1	2	3	4

HEDONICITE : Veuillez identifier par une note sur 10 l'hédonicité pour chaque images (avec 0 je n'aime pas du tout cette et image et 10 j'aime énormément).

IMAGE 1	IMAGE 2	IMAGE 3	IMAGE 4
/10	/10	/10	/10

JOUR 7

IMAGES DU JOUR :

IMAGE 1	IMAGE 2	IMAGE 3	IMAGE 4
1	2	3	4

DOMINANCE : Veuillez indiquer par une note sur 10 la dominance que vous ressentez pour chacune des images (avec 0 : dominance faible et 10 : dominance très forte)

IMAGE 1	IMAGE 2	IMAGE 3	IMAGE 4
/10	/10	/10	/10

BILAN SEMAINE 1

Avez-vous suivi l'entraînement correctement durant la semaine ?

❑ OUI ❑ NON

Si NON, combien de fois avez-vous manqué de regarder les images :

❑ ½ journée ❑ 1 jour ❑ 2 jours ❑ 3 jours ❑ Plus de 3 jours ❑ Toute la semaine ❑ Autre : .....

Durant cette semaine, est-ce qu'il a eu des facteurs qui ont gêné votre vision ?

❑ OUI ❑ NON

Si OUI, lesquels (exemple : conjonctivite ...) ; réponse facultative ?

.....

ANNEXE 11. Tableau récapitulatif des scores aux échelles psychométriques de chacun des groupes au cours du temps.

Tableau 11.1 : *Scores aux échelles psychométriques des 4 groupes de sujets : moyennes (EC).*

Questionnaire	Groupe	T0	T1	T2
		Moyenne (EC)	Moyenne (EC)	Moyenne (EC)
QIDS	TEM-EO	2,9 (1,4)	3,4 (2,5)	2,9 (1,9)
	TEM-EV	3,4 (1,5)	4,2 (2,5)	3,3 (3,7)
	DLM-EO	8,7 (2,4)	8,2 (2,7)	6,4 (2,7)
	DLM-EV	8,3 (2,5)	6,6 (2,7)	6,2 (3,1)
SHAPS	TEM-EO	1,1 (1,4)	0,8 (1,3)	0,5 (0,9)
	TEM-EV	0,9 (1)	0,8 (1)	0,5 (0,7)
	DLM-EO	1,9 (2)	1,4 (1,5)	0,7 (0,9)
	DLM-EV	1,4 (0,9)	1 (1,2)	1,4 (1,9)
STAI	TEM-EO	28,8 (6,1)	30,6 (9,6)	29,1 (6,1)
	TEM-EV	31,7 (7,9)	32,1 (12,2)	30,9 (9,6)
	DLM-EO	32,9 (8,9)	30,2 (18,1)	33,8 (13,1)
	DLM-EV	36,1 (8,9)	36 (8,2)	40,2 (9)
TAS-20	TEM-EO	44,4(10,1)	45,2 (12,8)	42,7 (11,2)
	TEM-EV	51,5(13,2)	50,8 (13,6)	45,2 (12,7)
	DLM-EO	51 (10,1)	41,1 (10)	44,2 (11,7)
	DLM-EV	51,4 (9,7)	43,4 (22,7)	40,2 (24,2)
DIE	TEM-EO	14 (4,4)	12,9 (4,4)	12,2 (4,4)
	TEM-EV	16,5 (5,7)	16,7 (7,1)	14,3 (6,2)
	DLM-EO	19 (4,5)	18,4 (4,4)	14,2 (4,5)
	DLM-EV	17,7 (5,6)	15,1 (8,7)	13,6 (8,5)
DDE	TEM-EO	11,9 (3,9)	15 (5,2)	13,5 (4,4)
	TEM-EV	14,3 (5,2)	14,8 (5,2)	12,5 (5,3)
	DLM-EO	15,6 (4,9)	13,8 (4,4)	13,6 (5,1)
	DLM-EV	15,6 (4,6)	13,4 (7,3)	11,8 (7,6)
PE	TEM-EO	18,4 (4,9)	17,2 (5,3)	16,9 (5)
	TEM-EV	20,7 (9,9)	19,3 (5,3)	18,4 (4,9)
	DLM-EO	16,3 (4,1)	17,6 (3,5)	16,4 (4,9)
	DLM-EV	18,1 (4,2)	14,9 (8)	14,8 (9,8)

ANNEXE 12. Tableau récapitulatif des scores du Sniffin stick test de chacun des groupes au cours du temps.

Le tableau suivant présente pour les 4 groupes de sujets, les moyennes et les écarts-types (EC) obtenus au Sniffin Stick Test : seuil de détection, identification et discrimination.

Tableau 12.1 : *Scores obtenus au Sniffin Stick Test des 4 groupes de sujets.*

Test Olfactif	Groupe	T0	T1	T2
		Moyenne (EC)	Moyenne (EC)	Moyenne (EC)
Seuil de détection	TEM-EO	10,2 (3,1)	9,5 (3,1)	9,9 (3,1)
	TEM-EV	9,9 (3,1)	8,7 (3,9)	8,8 (3,5)
	DLM-EO	9 (3,7)	8,8 (2,7)	9,8 (3,6)
	DLM-EV	10,9 (2,4)	9,3 (3)	8,5 (2,5)
Identification	TEM-EO	14 (1,6)	14,1 (1,6)	14,3 (1,6)
	TEM-EV	13,6 (1,5)	14,1 (1,3)	13,8 (1,7)
	DLM-EO	13,7 (1,6)	14,6 (1,2)	14,6 (1,2)
	DLM-EV	14,2 (1,2)	14,1 (0,9)	14,6 (0,9)
Discrimination	TEM-EO	13,5 (1,5)	13,1 (2,1)	13,5 (1,5)
	TEM-EV	11,4 (2,4)	11,9 (2,1)	12,5 (1,9)
	DLM-EO	12,5 (2,1)	12,3 (3)	12,6 (1,5)
	DLM-EV	12,1 (2,2)	11,5 (2,1)	12,1 (1,8)
TDI	TEM-EO	37,7 (3,8)	36,7 (4,2)	38,2 (3,9)
	TEM-EV	34,9 (4,8)	34,7 (5,6)	35,1 (5)
	DLM-EO	35,3 (4,9)	30,7 (5)	32,4 (5,2)
	DLM-EV	37,3 (3,8)	34,8 (4,1)	35,2 (4,1)

ANNEXE 13. Tableaux récapitulatifs des scores moyens (EC) pour chaque groupe, chaque stimulus et chaque temps concernant les paramètres olfactifs hédonicité, familiarité, intensité et émotion.

Tableau 13.1 : *Notes moyennes (EC) d'hédonicité par groupe, par stimulus, et par temps.*

Groupe	Stimuli	T0	T1	T2
		Moyenne (EC)	Moyenne (EC)	Moyenne (EC)
TEM EO	BENZ	7,3 (1,4)	7,3 (1,6)	7,5 (1,2)
	BUT	2,7 (1)	2,7 (1,5)	2,6 (1,1)
	FRAISE	7,1 (1,4)	7 (1,4)	7,1 (1,4)
	MAD	7,7 (1,4)	8 (1,1)	8,1 (1,2)
TEM EV	BENZ	6,6 (1,5)	7,4 (1,1)	7,2 (1,2)
	BUT	2,9 (1,3)	3,1 (1,9)	2,5 (1,3)
	FRAISE	7 (1,8)	7,7 (1,4)	7,6 (1,4)
	MAD	7,9 (1,4)	8 (1,6)	7,7 (1,6)
DLM EO	BENZ	7,1 (1,3)	6,1 (2,1)	6,9 (1,2)
	BUT	2,7 (1,4)	2,3 (1,3)	1,9 (1,1)
	FRAISE	6,7 (1,4)	7,3 (0,6)	7,4 (1)
	MAD	7,4 (1,5)	8,1 (1,1)	7,9 (1,1)
DLM EV	BENZ	7,1 (1,5)	7,6 (1,2)	7,4 (1,2)
	BUT	2,1 (1,1)	2,4 (1,8)	2,6 (1,3)
	FRAISE	7,4 (1,5)	7,3 (1,8)	6,9 (1,5)
	MAD	7,7 (1,4)	7,5 (1,8)	6,8 (1,9)

Tableau 13.2 : *Notes moyennes (EC) de familiarité par groupe, par stimulus et par temps.*

Groupe	Stimuli	T0	T1	T2
		Moyenne (EC)	Moyenne (EC)	Moyenne (EC)
TEM EO	BENZ	7,4 (1 ,7)	7,4 (1,8)	7,7 (1,4)
	BUT	4,2 (2,3)	4,3 (2,2)	4,3 (2,2)
	FRAISE	6,4 (1,9)	6,8 (1,8)	6,8 (1,9)
	MAD	8,6 (0,6)	8,7 (0,7)	8,6 (0,7)
TEM EV	BENZ	6,6 (1,8)	7,8 (1,1)	7,7 (1,2)
	BUT	3,7 (1,6)	4,1 (1,3)	4,1 (1,4)
	FRAISE	6,9 (0,9)	7,1 (1,4)	6,9 (1,8)
	MAD	8,7 (0,6)	8,4 (0,8)	8,3 (0,8)
DLM EO	BENZ	7,6 (1,2)	5,5 (2,1)	6,4 (1,6)
	BUT	4 (2)	3,3 (1,5)	3,4 (1,4)
	FRAISE	6,9 (1,6)	6,5 (1,7)	6,6 (1,6)
	MAD	8,3 (1,2)	8,2 (1,3)	8,3 (0,9)
DLM EV	BENZ	7 (1,8)	7,9 (1,4)	7,6 (1,5)
	BUT	5,2 (2,4)	4 (2,1)	4,8 (1,9)
	FRAISE	7 (2,1)	7,5 (1,3)	7,2 (1,3)
	MAD	8,6 (0,8)	8,5 (0,7)	8,5 (0,8)

Tableau 13.3 : *Notes moyennes (EC) d'intensité par groupe, par stimulus et par temps.*

Groupe	Stimuli	T0	T1	T2
		Moyenne (EC)	**Moyenne (EC)**	**Moyenne (EC)**
TEM EO	BENZ	6,5 (1)	6,2 (1,3)	6,3 (0,9)
	BUT	6,2 (1,3)	5,9 (1,6)	6,5 (1,3)
	FRAISE	6,5 (1,2)	6,4 (1,2)	6,4 (1,1)
TEM EV	BENZ	5,8 (1,6)	7,2 (0,9)	7,1 (1,2)
	BUT	5,4 (1,4)	6,3 (1,6)	6,7 (1,7)
	FRAISE	6,8 (1,2)	6,8 (1,2)	6,4 (1,3)
DLM EO	BENZ	6,3 (1,2)	5,9 (1,3)	6,4 (1,2)
	BUT	6,1 (1,4)	6,3 (1,5)	6,4 (1,7)
	FRAISE	6,3 (1,2)	5,8 (1,3)	6,1 (1,2)
DLM EV	BENZ	6,5 (1,8)	6,5 (1,2)	6,3 (1,3)
	BUT	6,8 (1,4)	6,9 (1,9)	6,8 (1,5)
	FRAISE	6,5 (1)	6,8 (1,4)	6,4 (1,2)

Tableau 13.4 : *Notes moyennes (EC) d'émotion par groupe, par stimulus et par temps.*

Groupe	Stimuli	T0	T1	T2
		Moyenne (EC)	Moyenne (EC)	Moyenne (EC)
TEM EO	BENZ	7,1 (1,6)	7 (1,8)	7,5 (1,5)
	BUT	3,5 (1,3)	3,1 (1,5)	3,3 (1,4)
	FRAISE	6,8 (1,3)	6,9 (1,4)	7,1 (1,2)
	MAD	7,2 (1,7)	7,6 (1,6)	7,9 (1,4)
TEM EV	BENZ	6,9 (1,3)	7,2 (1,6)	7,1 (1,2)
	BUT	3,5 (1,3)	2,9 (1,3)	3,1 (1,5)
	FRAISE	7,2 (1,5)	7,5 (1,4)	7,3 (1,3)
	MAD	7,9 (0,9)	7,5 (1,6)	7,7 (1,5)
DLM EO	BENZ	7,1 (1,3)	5,9 (1,8)	6,4 (1,2)
	BUT	3,6 (1,5)	2,5 (0,9)	2,6 (1,3)
	FRAISE	6,7 (1,6)	6,8 (0,8)	7,4 (1,3)
	MAD	7,3 (1,3)	7,4 (1,4)	7,6 (1,2)
DLM EV	BENZ	7,2 (1,5)	7,5 (1,3)	7,2 (1,2)
	BUT	3,5 (1,8)	3,1 (1,7)	3,2 (1,1)
	FRAISE	7,2 (1,4)	7,3 (1,7)	7,2 (1,6)
	MAD	7,2 (1,4)	7,4 (1,8)	6,6 (2)

ANNEXE 14. Tableau récapitulatif des scores obtenus à l'aide de la méthode Sense'n Feel™.

Tableau 14.1 : *Notes moyennes (EC) pour les planches « émotions » de la méthode Sense'n Feel™ par groupe, par stimulus et par temps.*

Groupe	Stimulus	Emotion	T0	T1	T2
			MOYENNE (EC)	MOYENNE (EC)	MOYENNE (EC)
TEM EO	**BENZ**	Attendrissement	3,8 (2)	4,4 (2)	4,7 (1,8)
		Colère	1,8 (1,4)	1,8 (1,5)	1,6 (0,8)
		Confiance	3,1 (1,3)	3,4 (1,4)	3,4 (1,8)
		Curiosité	2,9 (1,8)	3,2 (1,4)	3 (1,8)
		Dégout	1,6 (1,3)	1,7 (1,4)	1,3 (0,7)
		Désir	4 (2,1)	4,3 (2)	4,4 (1,8)
		Gêne	1,7 (1,2)	1,8 (1,7)	1,1 (0,4)
		Joie	4,1 (2,1)	4,5 (1,7)	5,1 (1,6)
		Surprise	3 (1,7)	3,8 (1,9)	4,2 (1,9)
		Tristesse	1,8 (1,1)	1,8 (1,3)	1,4 (0,8)
	BUT	Attendrissement	1,2 (0,7)	1,1 (0,3)	1 (0,2)
		Colère	1,9 (0,7)	3,6 (1,6)	3,7 (1,7)
		Confiance	1,5 (1,2)	1,4 (0,6)	1,2 (0,4)
		Curiosité	2,3 (1,5)	2,7 (1,4)	2,6 (1,5)
		Dégout	5,8 (1,6)	6 (1,8)	6,2 (1,1)
		Désir	1,5 (1,1)	1,4 (0,9)	1,1 (0,3)
		Gêne	4,1 (1,8)	4,7 (1,7)	4,6 (1,9)
		Joie	1,4 (0,7)	1,4 (0,7)	1,2 (0,5)
		Surprise	1,9 (1,4)	2 (1,5)	2,1 (1,3)
		Tristesse	2,7 (1,5)	2,7 (1,6)	3,3 (1,7)
	FRAISE	Attendrissement	4 (1,8)	4,7 (1,7)	4,9 (1,7)
		Colère	1,2 (0,5)	1,5 (1,1)	1,4 (0,6)
		Confiance	2,6 (1,7)	3,3 (1,7)	2,9 (1,7)
		Curiosité	2,5 (1,8)	2,4 (1,2)	2,7 (1,6)
		Dégout	1,2 (0,5)	1,3 (0,9)	1,1 (0,4)
		Désir	4,9 (1,6)	4,7 (2)	5,3 (1,5)
		Gêne	1,2 (0,5)	1,3 (0,9)	1,2 (0,5)
		Joie	4,4 (1,6)	5,1 (1,6)	5,4 (1,4)
		Surprise	3,1 (1,5)	3,7 (1,3)	4,2 (1,7)
		Tristesse	1,3 (1)	1,1 (0,7)	1,2 (0,5)
	MADELEINE	Attendrissement	5,2 (1,8)	5,4 (1,7)	5,4 (1,7)
		Colère	1,2 (0,6)	1,3 (0,7)	1,3 (0,6)
		Confiance	3,2 (1,8)	3,2 (1,9)	3,4 (1,9)

		Curiosité	2,4 (1,7)	2,4 (1,3)	2,6 (1,8)
		Dégout	1,2 (1)	1,2 (0,6)	1,1 (0,6)
		Désir	4,5 (2,2)	4,6 (2,1)	4,9 (1,9)
		Gêne	1,1 (0,3)	1,3 (0,9)	1,1 (0,3)
		Joie	5,5 (1,4)	5,5 (1,2)	5,4 (1,4)
		Surprise	3,7 (1,9)	3,7 (1,7)	4,1 (1,8)
		Tristesse	1,4 (1,3)	1,7 (1,3)	1,1 (0,4)
TEM EV	**BENZ**	Attendrissement	4,9 (1,6)	5 (1,5)	4,7 (1,9)
		Colère	2 (1,2)	2,3 (1,5)	2,2 (1,7)
		Confiance	4,2 (1,6)	3,7 (1,9)	3,7 (1,5)
		Curiosité	2,9 (1,4)	4,3 (1,7)	3,9 (1,9)
		Dégout	1,6 (1,4)	1,5 (0,9)	1,9 (1,4)
		Désir	3,8 (2,4)	4,2 (1,9)	3,9 (2,1)
		Gêne	1,6 (0,9)	1,8 (1,1)	1,9 (1,6)
		Joie	4,6 (1,6)	4,6 (1,8)	4,7 (1,5)
		Surprise	3,8 (2)	3,8 (1,7)	3,7 (1,8)
		Tristesse	1,8 (1,2)	2,4 (1,6)	2,2 (1,6)
	BUT	Attendrissement	1,6 (0,9)	1,6 (1,2)	1,3 (0,9)
		Colère	3,5 (1,4)	3,5 (1,8)	4,1 (1,5)
		Confiance	1,6 (0,9)	1,8 (1,1)	1,3 (0,7)
		Curiosité	2,4 (1,5)	2,8 (1,5)	2,1 (0,9)
		Dégout	5,7 (1,9)	5,9 (2,2)	5,9 (2)
		Désir	1,6 (1,5)	1,7 (1,5)	1,6 (1,5)
		Gêne	4 (2,1)	4,6 (1,8)	5,1 (1,5)
		Joie	1,8 (1,4)	2,2 (1,6)	1,9 (1,5)
		Surprise	2,5 (1,9)	2,2 (1,2)	2,3 (1,7)
		Tristesse	3,2 (1,9)	3,1 (1,7)	3,9 (1,9)
	FRAISE	Attendrissement	4,9 (1,5)	5,1 (1,3)	5,1 (1,8)
		Colère	2,2 (1,7)	2,4 (1,6)	2,3 (1,4)
		Confiance	4 (1,7)	3,8 (1,8)	3,4 (1,5)
		Curiosité	3,1 (1,9)	3,9 (1,8)	3,8 (1,9)
		Dégout	1,9 (1,8)	2,2 (1,8)	1,8 (1,7)
		Désir	4,7 (2,4)	5,3 (1,8)	4,7 (2,1)
		Gêne	1,9 (1,4)	2,1 (1,4)	2,2 (1,6)
		Joie	1,9 (1,8)	5,1 (1,5)	4,6 (2,2)
		Surprise	3,4 (1,6)	4,4 (1,8)	3 (1,9)
		Tristesse	1,9 (1,8)	2,1 (1,6)	2,1 (1,5)
	MADELEINE	Attendrissement	5,4 (1,5)	5,9 (1)	5,5 (1,5)
		Colère	1,7 (1,7)	2 (1,7)	2,1 (1,9)
		Confiance	4,4 (1,8)	4,6 (1,8)	3,8 (1,9)

		Curiosité	2,9 (1,8)	3,7 (1,9)	3,4 (2,2)
		Dégout	1,4 (1,1)	1,3 (0,9)	1,4 (1,3)
		Désir	4,5 (2,2)	4,3 (2,1)	4,5 (2,1)
		Gêne	1,2 (0,5)	1,6 (1)	1,5 (0,7)
		Joie	4,8 (1,7)	5,4 (1,8)	5,1 (2)
		Surprise	3,7 (1,7)	3,9 (2)	3,9 (1,9)
		Tristesse	2,2 (2,2)	2,3 (1,9)	3,4 (1,9)
DLM EO	**BENZ**	Attendrissement	3,8 (2)	3,1 (1,9)	3,5 (2)
		Colère	2,1 (1,5)	2,7 (1,4)	2,3 (1,3)
		Confiance	2,8 (1,8)	2,9 (1,5)	3,2 (1,2)
		Curiosité	3,7 (2)	3,4 (1,7)	3,6 (2)
		Dégout	1,9 (1,6)	2,1 (1,9)	1,6 (1,1)
		Désir	4,2 (2)	3,3 (1,9)	4,6 (1,5)
		Gêne	2,1 (1,7)	1,9 (1,5)	1,9 (1,3)
		Joie	3,5 (2,1)	3,5 (1,9)	4,2 (2)
		Surprise	3,4 (1,9)	3,4 (1,9)	4,2 (1,7)
		Tristesse	2,5 (1,9)	2,7 (1,8)	2,8 (1,8)
	BUT	Attendrissement	1,3 (0,8)	1,5 (1,1)	1,7 (1)
		Colère	4 (1,8)	4,4 (1,5)	3,6 (1,7)
		Confiance	1,5 (0,6)	1,9 (1,5)	1,6 (1,1)
		Curiosité	2,5 (1,7)	2,6 (1,7)	2,6 (1,7)
		Dégout	6,1 (0,9)	6,3 (0,9)	6,3 (1,3)
		Désir	1,5 (1,3)	1,2 (0,4)	1,4 (0,7)
		Gêne	4 (2,3)	4,9 (1,7)	4,3 (1,9)
		Joie	1,4 (0,8)	1,8 (1,2)	1,4 (0,7)
		Surprise	1,9 (1,3)	1,8 (1,1)	2,2 (1,3)
		Tristesse	2,9 (1,9)	3,3 (1,7)	3,4 (1,6)
	FRAISE	Attendrissement	4,8 (1,7)	4,7 (1,9)	4,6 (1,5)
		Colère	1,8 (1,2)	2 (1,4)	1,6 (0,9)
		Confiance	3,1 (1,6)	2,9 (1,7)	3,1 (1,4)
		Curiosité	2,9 (1,9)	3,3 (1,9)	3,4 (1,5)
		Dégout	1,5 (1,1)	1,4 (0,8)	1,3 (0,6)
		Désir	5,5 (1,6)	5 (1,7)	4,9 (1,6)
		Gêne	2 (1,5)	1,9 (1,7)	1,6 (0,9)
		Joie	4,7 (1,9)	4,5 (1,8)	4,7 (1,7)
		Surprise	3,9 (2)	3,8 (2)	4,4 (1,5)
		Tristesse	1,9 (1,6)	1,7 (1,5)	2,4 (1,6)
	MADELEINE	Attendrissement	5,1 (1,5)	5 (1,9)	5,5 (1,5)
		Colère	1,5 (1,3)	1,9 (1,4)	1,8 (1,5)

		Confiance	2,9 (1,6)	3,4 (1,7)	3,8 (1,8)
		Curiosité	2,8 (1,9)	3,1 (1,9)	3,6 (1,8)
		Dégout	1,4 (0,8)	1,3 (1)	1,4 (1,1)
		Désir	4,7 (2,3)	4,7 (1,7)	4,9 (1,9)
		Gêne	1,5 (1,2)	1,4 (1,1)	1,1 (1,1)
		Joie	5,3 (1,4)	5,3 (1,5)	5,5 (1,1)
		Surprise	4,1 (1,9)	4 (2,1)	4,1 (1,8)
		Tristesse	2,5 (1,9)	2,6 (1,6)	2,4 (1,6)
DLM EV	**BENZ**	Attendrissement	4,6 (1, 9)	5,2 (1,6)	5,1 (1,9)
		Colère	1,8 (1,4)	1,8 (1,1)	1,8 (1,2)
		Confiance	3,6 (2)	3,6 (1,5)	3,8 (1,5)
		Curiosité	4,1 (1,7)	3,6 (1,8)	4,3 (1,5)
		Dégout	1,8 (1,6)	1,6 (0,9)	1,5 (1,2)
		Désir	4,3 (2)	4,2 (2,4)	4,4 (1,9)
		Gêne	1,8 (1,6)	1,6 (1,1)	1,6 (1)
		Joie	4,6 (1,8)	5,6 (1,2)	5 (1,3)
		Surprise	4,4 (1,7)	4,3 (1,6)	4,5 (1,8)
		Tristesse	2,3 (1,7)	1,9 (1,3)	2 (1,1)
	BUT	Attendrissement	1,3 (0,8)	1 (0)	1,3 (0,6)
		Colère	3,4 (1,7)	4,4 (1,9)	3,4 (1,6)
		Confiance	1,3 (0,6)	1,6 (1,3)	1,4 (0,7)
		Curiosité	2,4 (1,4)	2,6 (1,3)	3,1 (3,1)
		Dégout	6,4 (0,7)	6,6 (0,5)	6,5 (0,7)
		Désir	1,7 (1,6)	1,3 (1,3)	1,3 (0,5)
		Gêne	4,8 (1,9)	5 (1,6)	4,8 (1,5)
		Joie	1,1 (0,3)	1,4 (0,6)	1,1 (0,3)
		Surprise	2,1 (1,7)	2,2 (1,6)	2,1 (1,4)
		Tristesse	3,2 (1, 8)	3,5 (1,6)	3,6 (1,8)
	FRAISE	Attendrissement	4,8 (2,1)	5 (2,1)	5 (1,7)
		Colère	1,9 (1,3)	1,6 (0,8)	1,6 (0,7)
		Confiance	3,1 (1,7)	3,9 (1,7)	3,3 (1,7)
		Curiosité	2,8 (1,6)	3,6 (1,7)	4,2 (0,7)
		Dégout	1,3 (0,6)	1,5 (1)	1,8 (1,2)
		Désir	5,6 (1,7)	5,5 (1,9)	5 (2,1)
		Gêne	2,1 (1,7)	1,3 (0,6)	1,8 (0,9)
		Joie	4,8 (2,2)	5,4 (1,8)	5,6 (1,1)
		Surprise	4,3 (2,1)	4,8 (1,9)	4,1 (1,6)
		Tristesse	2,2 (2)	1,4 (1,1)	1,5 (0,7)
	MADELEINE	Attendrissement	5,8 (1,1)	5,7 (1,7)	5 (1,8)

		Colère	2 (1,8)	1,8 (1,4)	2 (1,1)
		Confiance	4 (1,9)	3,9 (1,6)	4 (1,6)
		Curiosité	3,2 (1,9)	3,6 (1,5)	4,3 (1,7)
		Dégout	1,6 (1,7)	1,3 (1,1)	2 (1,6)
		Désir	4,5 (2,1)	5 (1,7)	4,4 (2)
		Gêne	1,5 (1)	1,5 (1,3)	1,5 (0,9)
		Joie	5,2 (1,8)	6,1 (1,2)	5,3 (1,3)
		Surprise	3,8 (1,9)	4,4 (1,8)	4,8 (2,1)
		Tristesse	2,3 (1,9)	1,6 (1)	2,3 (1,5)

Tableau 14.2 : *Notes moyennes (EC) pour les planches « traits de personnalité » de la méthode Sense'n Feel™ par groupe, par stimulus et par temps.*

GROUPE	STIMULUS	TRAIT DE PERSONNALITE	T0	T1	T2
			MOYENNE (EC)	MOYENNE (EC)	MOYENNE (EC)
TEM EO	**BENZ**	Apaisant	4,3 (1,9)	3,8 (1,7)	4,6 (1,8)
		Aventureux	2,7 (1,3)	2,9 (1,6)	2,9 (1,5)
		Chaleureux	4,4 (2)	4,4 (1,8)	4,7 (1,9)
		Doux	4,6 (2,5)	4,7 (1,9)	5,5 (1,6)
		Étouffant	1,5 (1,2)	1,6 (1)	1,2 (0,5)
		Glamour	3,3 (2,2)	3,7 (2)	3,5 (1,9)
		Magique	3,4 (1,9)	3,8 (1,8)	4,3 (2,3)
		Raffiné	3,4 (2,1)	3,3 (1,8)	3,6 (1,7)
		Secret	3,9 (1,4)	2,8 (1,7)	2,6 (1,6)
		Tonique	1,5 (1,9)	3,2 (1,5)	4 (1,9)
	BUT	Apaisant	1,5 (1,1)	1,1 (0,4)	1,2 (0,9)
		Aventureux	2,5 (1,6)	1,7 (1)	2 (1,4)
		Chaleureux	1,7 (1,1)	1,6 (1)	1,6 (0,9)
		Doux	1,5 (0,9)	1,1 (0,3)	1,2 (0,4)
		Étouffant	4,9 (1,7)	4,9 (1,7)	5,2 (1,5)
		Glamour	1,3 (0,6)	1,3 (0,8)	1,1 (0,5)
		Magique	2,5 (1,4)	1,7 (0,8)	1,7 (1,3)
		Raffiné	1,3 (0,8)	1,1 (0,4)	1,5 (0,9)
		Secret	3,4 (1,6)	2,9 (1,3)	3,2 (1,4)
		Tonique	1,4 (0,7)	1,3 (0,7)	1,4 (0,8)
	FRAISE	Apaisant	4,1 (1,7)	4,3 (1,9)	4,1 (2)
		Aventureux	2,8 (1,6)	2,6 (1,4)	2,4 (1,3)
		Chaleureux	4,6 (1,7)	4,5 (1,5)	4,5 (1,9)
		Doux	5,1 (1,9)	4,9 (1,9)	5 (1,8)
		Etouffant	1,2 (0,5)	1,6 (1,1)	1,2 (0,4)
		Glamour	3,4 (2)	4,2 (2,3)	4,7 (2,2)
		Magique	4,2 (1,7)	4,4 (1,6)	4,2 (1,8)

		Raffiné	3,5 (1,8)	3,3 (1,9)	4 (2)
		Secret	2,4 (1,8)	2,2 (1,1)	2,2 (1,5)
		Tonique	3,7 (1,9)	3,5 (1,8)	4,2 (1,9)
	MADELEINE	Apaisant	4,4 (1,8)	4,1 (1,7)	4,7 (1,8)
		Aventureux	2,9 (1,5)	2,5 (1,5)	2,8 (1,4)
		Chaleureux	5,4 (1,4)	5,3 (1,5)	5,5 (1,5)
		Doux	5,7 (1,8)	5,9 (1,5)	5,8 (1,7)
		Etouffant	1,4 (1,1)	1,1 (0,4)	1,2 (0,7)
		Glamour	2,7 (2,1)	3,1 (2,1)	3,4 (1,9)
		Magique	3,8 (2,2)	3,6 (2)	3,4 (1,9)
		Raffiné	2,8 (1,9)	3,2 (1,9)	3 (1,9)
		Secret	1,9 (1,2)	1,9 (1)	2,1 (1,4)
		Tonique	3,8 (1,8)	4,1 (1,8)	4,4 (2)
TEM EV	BENZ	Apaisant	4,7 (1,7)	4,4 (2)	4,2 (1,8)
		Aventureux	3,4 (1,8)	3,1 (1,7)	3,6 (1,9)
		Chaleureux	5,1 (1,1)	4,6 (1,7)	4,2 (1,8)
		Doux	5,6 (1,3)	5,2 (1,7)	4,9 (2,1)
		Etouffant	1,5 (1)	2 (1,6)	1,9 (1,4)
		Glamour	3,8 (2,1)	3,4 (1,8)	3,8 (2)
		Magique	4,6 (1,5)	4,4 (1,9)	4,1 (2,1)
		Raffiné	4,2 (1,9)	3,5 (1,5)	3,7 (1,6)
		Secret	3,2 (1,6)	3,1 (1,9)	3,9 (1,9)
		Tonique	4,1 (1,7)	3,5 (1,8)	3,9 (1,9)
	BUT	Apaisant	1,3 (0,5)	1,5 (0,9)	1,5 (0,9)
		Aventureux	1,7 (1)	2,1 (1,5)	1,9 (1,1)
		Chaleureux	1,9 (1,6)	2,3 (1,7)	1,9 (1,6)
		Doux	1,3 (0,5)	1,8 (1,8)	1,3 (0,9)
		Etouffant	5,1 (1,8)	4,2 (2,1)	4,4 (1,9)
		Glamour	1,2 (0,5)	1,6 (1,1)	1,4 (1)
		Magique	1,6 (1,2)	2 (1,5)	1,7 (1,4)
		Raffiné	1,3 (0,7)	2 (1,1)	1,2 (0,4)
		Secret	2,4 (1,2)	2,6 (1,5)	2,9 (1,6)
		Tonique	1,3 (0,7)	1,7 (1,3)	1,4 (0,7)
	FRAISE	Apaisant	4,4 (1,7)	4,4 (2)	4,2 (1,9)
		Aventureux	3,3 (1,8)	2,9 (1,6)	2,6 (1,8)
		Chaleureux	4,5 (1,6)	4 (1,8)	4,5 (1,8)
		Doux	5,2 (1,6)	5,4 (1,6)	5,1 (2)
		Etouffant	1,7 (1,6)	2,2 (1,8)	2,2 (1,9)
		Glamour	4,4 (2,3)	4,5 (2)	4,4 (1,9)
		Magique	4,4 (1,6)	4,5 (2)	4,9 (2,1)
		Raffiné	4,1 (1,9)	4 (2,1)	3,8 (1,5)
		Secret	2,5 (1,6)	3,3 (1,9)	3,1 (1,9)
		Tonique	4,2 (2,2)	4 (1,9)	4 (2)
	MADELEINE	Apaisant	5,1 (1,5)	5,2 (1,7)	5 (1,7)
		Aventureux	2,6 (1,8)	2,8 (1,7)	3,2 (1,9)

		Chaleureux	4,7 (1,9)	5,1 (1,6)	5,4 (1,5)
		Doux	6,2 (1,3)	5,8 (1,5)	6,1 (1,2)
		Etouffant	1,7 (1,5)	1,7 (1,5)	1,8 (1,5)
		Glamour	3,1 (1,9)	2,8 (1,7)	3,6 (1,6)
		Magique	4,1 (1,6)	4,6 (1,8)	4,7 (2,1)
		Raffiné	3,6 (2)	3,2 (1,7)	3,3 (1,9)
		Secret	2,5 (1,5)	2,8 (1,7)	2,4 (1,8)
		Tonique	3,9 (1,8)	4,4 (1,9)	3,9 (1,9)
DLM EO	BENZ	Apaisant	3,5 (2,1)	3,6 (1,7)	4,2 (1,9)
		Aventureux	2,7 (1,7)	2,7 (1,4)	1,9 (1,7)
		Chaleureux	4 (2,1)	4 (1,9)	4,2 (1,5)
		Doux	4,1 (2,2)	3,5 (2,1)	4,8 (1,8)
		Etouffant	2,2 (1,8)	2,6 (1,9)	1,6 (1,1)
		Glamour	3,7 (2,1)	3,2 (1,9)	4,2 (2)
		Magique	3,8 (2,1)	3,7 (2,2)	4,3 (1,9)
		Raffiné	4 (2,2)	3,3 (1,9)	3,4 (1,6)
		Secret	3,5 (2,2)	3,3 (1,8)	3,1 (1,7)
		Tonique	2,9 (1,6)	3,2 (1,8)	3,6 (1,7)
	BUT	Apaisant	1,5 (1)	1,6 (1,1)	1,7 (0,9)
		Aventureux	2,3 (1)	2,3 (1,4)	2,1 (1,5)
		Chaleureux	2,9 (1,2)	1,9 (1,7)	1,4 (0,7)
		Doux	2,9 (1,4)	1,6 (1,1)	1,5 (0,9)
		Etouffant	5,1 (1,8)	4,7 (1,3)	4,6 (1,8)
		Glamour	1,7 (1,4)	1,3 (0,4)	1,4 (0,5)
		Magique	2,1 (1,3)	1,8 (1,1)	2,2 (1,3)
		Raffiné	1,6 (1,1)	1,5 (0,9)	1,4 (0,9)
		Secret	3,5 (1,8)	2,4 (1,4)	2,7 (1,8)
		Tonique	2,2 (1,6)	1,6 (0,8)	1,5 (1)
	FRAISE	Apaisant	4,1 (1,8)	3,3 (1,5)	3,9 (1,2)
		Aventureux	2,4 (1,3)	2,4 (1,4)	3,2 (1,4)
		Chaleureux	4,1 (1,8)	4,9 (1,5)	4,5 (1,4)
		Doux	4,9 (1,9)	5,3 (1,8)	4,8 (1,8)
		Etouffant	1,6 (1)	1,6 (1,1)	1,5 (1,1)
		Glamour	5,3 (1,7)	4,5 (1,8)	4,7 (1,6)
		Magique	4,5 (1,7)	4,4 (2)	4,7 (1,8)
		Raffiné	4,2 (1,6)	3,5 (1,9)	4,2 (1,7)
		Secret	2,4 (1,4)	2,2 (1,7)	3,1 (1,7)
		Tonique	3,8 (1,9)	4,4 (1,9)	3,9 (1,8)
	MADELEINE	Apaisant	4,3 (1,9)	4,3 (1,8)	5,1 (1,6)
		Aventureux	2,6 (1,7)	2,9 (1,6)	3,1 (1,7)
		Chaleureux	5,3 (1,4)	5,4 (1,7)	4,9 (1,8)
		Doux	5,9 (1,3)	5,2 (1,7)	5,5 (1,5)
		Etouffant	1,5 (1)	1,5 (1,1)	1,5 (1,2)
		Glamour	3,4 (2,1)	4,2 (1,9)	3,9 (2,1)
		Magique	4 (2,2)	4,2 (1,8)	3,6 (2,1)

		Raffiné	2,5 (1,7)	3,4 (1,9)	3,4 (1,7)
		Secret	2,1 (1,5)	2,2 (1,4)	2,2 (1,3)
		Tonique	4 (1,9)	4,5 (1,4)	4,8 (1,4)
DLM EV	BENZ	Apaisant	4,1 (1,9)	4,7 (1,6)	5,1 (1,6)
		Aventureux	3,7 (2,2)	3,4 (1,8)	4,1 (1,9)
		Chaleureux	5 (1,7)	4,8 (1,8)	5,6 (1,4)
		Doux	5,3 (1,6)	5,6 (1,6)	5,8 (1,7)
		Etouffant	2,1 (1,8)	1,8 (1,1)	2,2 (1,9)
		Glamour	3,6 (2)	4,2 (2,1)	4,4 (2)
		Magique	4,2 (2)	4,7 (1,7)	5,1 (1,8)
		Raffiné	3,7 (2,3)	3,9 (1,6)	3,9 (2)
		Secret	3,8 (1,8)	3,2 (1,6)	4,3 (1,6)
		Tonique	4,4 (1,8)	4,9 (1,9)	4,9 (1,6)
	BUT	Apaisant	1,2 (0,6)	1,6 (1,3)	1,3 (0,5)
		Aventureux	2,4 (1,6)	2,8 (1,7)	2,3 (1,7)
		Chaleureux	1,9 (1,7)	1,7 (1,1)	1,7 (0,9)
		Doux	1,2 (0,4)	1,2 (0,4)	1,1 (0,3)
		Etouffant	4,9 (1,7)	4,9 (1,5)	5,1 (1,8)
		Glamour	1,1 (0,4)	1,4 (0,8)	1,2 (0,4)
		Magique	1,4 (1,1)	2,3 (1,5)	1,8 (1,3)
		Raffiné	1,4 (1,1)	1,4 (0,6)	1,4 (0,8)
		Secret	2,2 (1,3)	3,1 (1,6)	3,1 (1,3)
		Tonique	1,4 (0,6)	1,2 (0,4)	1,2 (0,4)
	FRAISE	Apaisant	4,7 (2)	4,5 (1,8)	3,9 (1,6)
		Aventureux	3,3 (1,9)	3,3 (2,1)	3,2 (1,8)
		Chaleureux	4,3 (2,1)	4,7 (1,9)	4,5 (1,2)
		Doux	5,2 (2,2)	5,4 (1,7)	5,2 (1,6)
		Etouffant	1,8 (1,4)	1,7 (1,3)	2,1 (1,4)
		Glamour	4,6 (2,1)	4,9 (2,1)	5,1 (2)
		Magique	4,5 (1,9)	4,6 (1,6)	5,2 (1,6)
		Raffiné	4 (1,9)	3,9 (2,2)	4,6 (1,9)
		Secret	2,9 (2)	3,6 (2,1)	2,8 (1,3)
		Tonique	4,3 (1,9)	4,8 (1,8)	5 (1,5)
	MADELEINE	Apaisant	5 (1,9)	5,2 (1,6)	5,6 (2)
		Aventureux	3 (1,9)	3,1 (1,7)	3,4 (1,9)
		Chaleureux	5,4 (1,9)	5,6 (0,8)	5,2 (1,7)
		Doux	6,1 (1,1)	6 (1,2)	5,6 (1,5)
		Etouffant	2,1 (2,1)	1,8 (1,1)	2,1 (1,7)
		Glamour	3,4 (1,9)	4,2 (1,9)	3,9 (2,3)
		Magique	4,7 (1,6)	5,4 (1,3)	4,6 (1,4)
		Raffiné	3,5 (1,9)	4,4 (1,5)	3,6 (1,6)
		Secret	2,6 (1,6)	2,6 (1,3)	3,8 (1,5)
		Tonique	4,3 (1,9)	5,4 (1,7)	4,9 (1,7)

ANNEXE 15. Tableaux récapitulatifs des valeurs moyennes et écart-type (EC) pour l'étude 3.

Tableau 15.1 : *Notes moyennes d'hédonicité (EC) pour les odeurs et les trois groupes de sujets.*

Groupe	Cuir	Cannelle	Banane	Ananas	Rose	Poisson
TEM	3,2 (0,9)	3,7 (1,3)	4,3 (1)	4,1 (1,1)	4,4 (0,9)	1,9 (1,1)
DEP	3,3 (0,8)	3,8 (1,2)	3,2 (0,9)	3,8 (1,3)	3,6 (1,1)	1,6 (0,8)
ALZ	3,1 (0,9)	3,4 (0,8)	3,5 (1,2)	3,4 (1,1)	3,5 (0,9)	0,9 (0,9)

Tableau 15.2 : *Notes moyennes d'intensité (EC) pour les odeurs et les trois groupes de sujets.*

Groupe	Cuir	Cannelle	Banane	Ananas	Rose	Poisson
TEM	2,9 (0,7)	3,3 (0,7)	3,6 (0,5)	3,4 (0,7)	3,8 (0,8)	3,9 (0,9)
DEP	2,8 (0,7)	3,2 (0,7)	3,3 (0,6)	3,5 (0,6)	3,6 (0,9)	3,9 (0,9)
ALZ	2,7 (0,8)	2,9 (0,8)	3,3 (0,8)	3,3 (0,8)	3,3 (0,9)	3,5 (0,8)

Tableau 15. 3 : *Scores d'identification moyens (EC) pour les 6 odeurs et les 3 groupes de sujets.*

Groupe	Cuir	Cannelle	Banane	Ananas	Rose	Poisson	Score Identification
TEM	0,1 (0,3)	0,6 (0,5)	0,9 (0,3)	0,6 (0,5)	0,7 (0,5)	0,9 (0,2)	3,8 (1,2)
DEP	0,3 (0,4)	0,6 (0,5)	0,9 (0,3)	0,6 (0,5)	0,9 (0,3)	0,9 (0,3)	4 (1,2)
ALZ	0,5 (0,5)	0,3 (0,4)	0,4 (0,5)	0,4 (0,5)	0,6 (0,5)	0,6 (0,5)	2,6 (1,9)

Tableau 15. 4 : *Temps d'exploration (ms), Temps de fixation (ms), Nombre d'entrée et Latence d'entrée (ms) pour les 6 odeurs sur l'ensemble des sujets. : valeurs moyennes (EC).*

PARAMETRE	Cuir	Cannelle	Banane	Ananas	Rose	Poisson
Temps d'exploration	4389 (4383)	4285,3 (4045,3)	3721 (4060,7)	3716,6 (4334,3)	4124,8 (4236,2)	3178,6 (3580,1)
Temps de fixation	3223 (3589,9)	3081 (3207,3)	2734,9 (3188,7)	2438,7 (333,4)	3008,6 (3629,6)	2017,1 (2737,4)
Nombre d'entrée	9,9 (10,4)	11,21 (11,6)	9,2 (8,5)	8,2 (9,3)	9,1 (7,5)	7,4 (6,6)
Latence entrée	5053,9 (7960,5)	6399,8 (8492,4)	6930,7 (9740,2)	9031,4 (10892, 8)	6783,1 (9979,7)	8618,8 (10377,4)

Tableau 15. 5 : *Temps d'exploration (ms), Temps de fixation (ms), Nombre d'entrée et Latence d'entrée (ms) pour les 3 groupes : valeurs moyennes (EC).*

Groupe	Temps d'exploration		Temps de fixation		Nombre d'entrée		Latence d'entrée	
	Cible	**Compétiteur**	**Cible**	**Compétiteur**	**Cible**	**Compétiteur**	**cible**	**Compétiteur**
TEM	3372,1 (4768,8)	3062,1 (2384,2)	2755,7 (4308,6)	2308,2 (1966,9)	4,1 (4,4)	4,6 (2,8)	3120,3 (4159,4)	3299,9 (3734,9)
DEP	7811,6 (6212,2)	4741,7 (2366,1)	6618,3 (5795,4)	3728,5 (2090)	11 (9,9)	10,1 (7,5)	8016,5 (10248,4)	8683,9 (8225,9)
ALZ	4140,4 (3378,2)	4345 (2341,5)	2669,2 (2737,1)	2625 (2127,8)	16 (10,4)	15,8 (7,5)	10329,3 (11107,4)	10144,8 (8429,1)

Marion ROCHET

L'entrainement olfactif peut-il améliorer les performances olfactives et l'état émotionnel des sujets présentant des symptômes mineurs de dépression ? Identification « active » et « passive » des odeurs dans la dépression et la maladie d'Alzheimer.

L'objectif de ce travail était d'étudier l'intérêt de l'olfaction comme un outil potentiel d'amélioration de l'état affectif et comme un outil permettant de différencier la dépression et la maladie d'Alzheimer débutante. Nos travaux ont permis de mettre en évidence des profils d'altérations différents entre les patients dépressifs et ceux atteints de la maladie d'Alzheimer concernant l'identification « active » des odeurs, ainsi qu'une altération uniquement observée chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer concernant l'identification « passive » des odeurs ». Nos travaux ont ainsi confirmé les aspects bénéfiques d'un entraînement olfactif chez des sujets sains présentant des symptômes mineurs de dépression. De plus, ils apportent des éléments nouveaux sur les altérations olfactives chez les patients dépressifs et ceux atteints de la maladie d'Alzheimer. Des travaux supplémentaires seront nécessaires pour comprendre les différents mécanismes impliqués dans l'amélioration de l'olfaction et du tableau clinique après un entraînement olfactifs.
Mots-clés : dépression, olfaction, entraînement olfactif, symptômes mineurs de dépression, maladie d'Alzheimer.

The objective of this work was to study the interest of olfaction as a potential tool for improving the emotional state and as a tool for differentiating depression and early Alzheimer's disease. Our work made it possible to highlight different patterns of alterations between depressed patients and those suffering from Alzheimer's disease concerning the "active" identification of odors, as well as an alteration only observed in patients suffering from Alzheimer's disease concerning the "passive" identification of odors". Our work has thus confirmed the beneficial aspects of olfactory training in healthy subjects with minor symptoms of depression. In addition, they bring new elements to the olfactory alterations in depressed patients and those suffering from Alzheimer's disease. More work will be needed to understand the different mechanisms involved in improving olfaction and the clinical picture after olfactory training.

Keywords: depression, olfaction, odor training, minor symptoms of depression, Alzheimer's disease.