

---

## ÉDITORIAL

---

# L'ISTOLOGIE SE MET AU PARFUM DE L'OLFACTION OU COMMENT LES ODEURS NOUS FONT PARFOIS TOURNER LA TÊTE

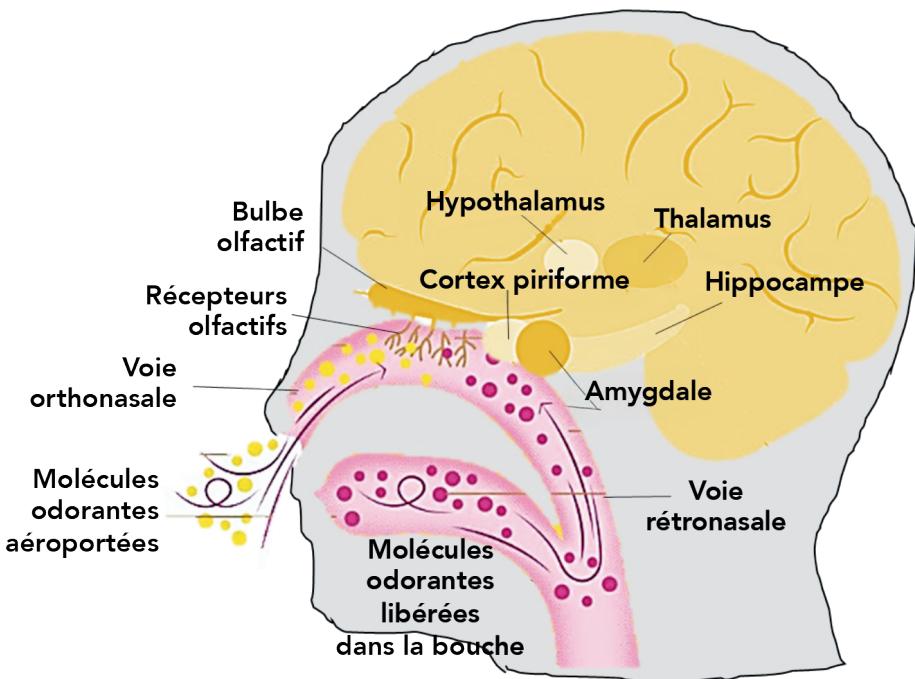
Anna BENCSIK & Nathalie ACCART

Grasse, capitale mondiale du parfum, accueille cette année le 38<sup>e</sup> congrès de l'Association Française d'Histotechnologie, sous le thème de « *l'histologie se met au parfum* ». L'occasion d'évoquer ici les notions de parfum, fragrance, odeur et ce sens remarquable qui garde encore bien des mystères, l'olfaction. L'histologie, discipline dédiée à l'étude des tissus biologiques, a joué et joue encore un rôle inattendu mais fascinant dans la compréhension des odeurs et de l'odorat. En explorant les structures microscopiques et les interactions chimiques, cette discipline contribue à percer les mystères des molécules odorantes et de leur perception. Et depuis la description du bulbe olfactif par Ramon y Cajal [1], bien des progrès ont été faits.

### **Parfum, fragrance, odeur, l'univers des molécules odorantes**

Il n'y a que relativement peu de temps que la science a pu établir les liens entre des caractéristiques physico-chimiques d'une molécule et une perception olfactive. Cette connaissance a d'ailleurs résolument changé le monde de la parfumerie, lui offrant même la possibilité d'accéder à des molécules de synthèse olfactivement intéressantes qui n'existent pas dans la nature.

Sans être exhaustif on peut retenir que pour être associée à une sensation odorante, une molécule doit d'abord être volatile. Ainsi seules les molécules qui n'auront pas un haut poids moléculaire pourront être aéroportées et atteindre les récepteurs olfactifs, situés au niveau de l'épithélium olfactif qui tapisse les fosses nasales (**Figure 1**). De façon importante, notons que les molécules odorantes peuvent y accéder non seulement directement depuis le nez par la voie orthonasale mais aussi depuis la bouche par la voie rétronasale.

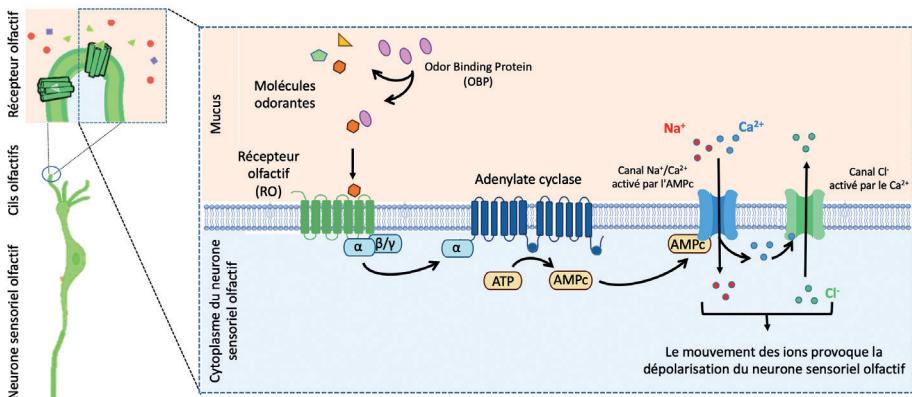


**Figure 1:** Représentation schématique de l'anatomie du système olfactif humain. Elle permet de visualiser le cheminement des molécules odorantes jusqu'aux récepteurs olfactifs qui se situent dans l'épithélium olfactif qui tapisse les fosses nasales. Inspiré de <https://www.universite-paris-saclay.fr/actualites/nez-olfaction-et-parfum-donner-un-sens-lodorat>. ©2025 Bencsik A. CC BY 4.0

Pour être décelées comme odorantes, ces molécules doivent aussi être capables de franchir le mucus qui tapisse l'épithélium olfactif et dans lequel baignent les prolongements nerveux aux cils couverts de récepteurs olfactifs, des neurones sensoriels de l'olfaction. Pour cela, ces molécules doivent être solubles dans l'eau. Elles peuvent aussi être lipophiles et prises en charge par des protéines de transport (protéines OBP Odorant-Binding Protein), solubles et présentes dans le mucus nasal, elles permettent leur acheminement jusqu'aux nombreux récepteurs olfactifs (ROs). En effet, la première étape permettant la perception et la distinction de molécules odorantes se situe dans le mucus, une fois que ces molécules se seront liées avec un RO exprimé à la surface des prolongements nerveux des neurones sensoriels de l'olfaction.

La liaison avec le récepteur mobilise à la fois des forces de Van Der Walls et des liaisons hydrogène, de sorte que, pour être associée à une odeur, la molécule doit posséder une partie hydrophile (qui correspond à des groupements polaires comme des groupements ester, hydroxyle, carbonyle, alcoxyle, etc), partie accepteuse ou donneuse de liaisons hydrogènes. On parle de groupements osmophores car ils sont responsables de l'odeur.

Le récepteur olfactif ainsi activé va créer un signal électrique par l'intermédiaire d'une production d'AMP cyclique (AMPC) qui contrôle les canaux ioniques responsables de la dépolarisation du neurone sensoriel olfactif (**Figure 2**).



**Figure 2:** Transduction du signal odorant. Les molécules odorantes sont transportées à travers le mucus par des protéines OBP qui se lient aux odorants. La liaison des molécules odorantes aux ROs des cils olfactifs active une deuxième voie de messager impliquant l'AMP cyclique (AMPC), qui conduit à l'ouverture des canaux cationiques membranaires et à la dépolarisation du neurone récepteur olfactif.

©2025 Bencsik A. CC BY 4.0

Mais ce n'est que la première étape de détection olfactive qui nécessite ensuite tout un traitement de l'information depuis ces neurones sensoriels jusqu'au cortex cérébral pour permettre la perception consciente de toutes les subtilités évocatrices de l'odeur, des parfums et autres fragrances : sa qualification – distinction d'une odeur à l'autre, l'intensité de sa perception, les évocations, les émotions suscitées, ses appréciations hédoniques, plaisantes, désagréables, voire repoussantes.

Avant de revoir plus précisément les processus anatomo-fonctionnels sous-jacents à la perception olfactive, soulignons dans ce paragraphe dédié aux substances odorantes, une particularité relative à la description et la classification des odeurs que la science n'a pas encore résolue. En effet, il n'existe pas de vocabulaire fixe, rigoureux ni universel capable de décrire des odeurs. Ce sens est fortement subjectif, car la reconnaissance des odeurs repose sur un processus psychologique lié à nos émotions, notre mémoire et notre culture. Cependant, de façon intéressante, la parfumerie a développé un langage descriptif propre, permettant de décrire les odeurs à l'aide d'une pyramide olfactive regroupant des « facettes » selon des critères pratiques, notamment la ténacité, qui correspond à la vitesse d'évaporation d'une substance odorante. Dans le jargon de la parfumerie, on distingue les notes de tête, de cœur et de fond :

**Notes de tête :** très fugaces, elles ne durent que 2 heures au maximum et sont qualifiées d'« hespéridé », « nouvelle fraîcheur », « aromatique », « marin » ou « aldehyde ». Elles caractérisent la première impression du parfum.

**Notes de cœur :** avec une ténacité moyenne, elles sont perceptibles jusqu'à 6 heures et constituent le sillage du parfum. Elles sont associées à des odeurs qualifiées de « fleuries », « vertes », « fruitées », « épicées », « boisées ».

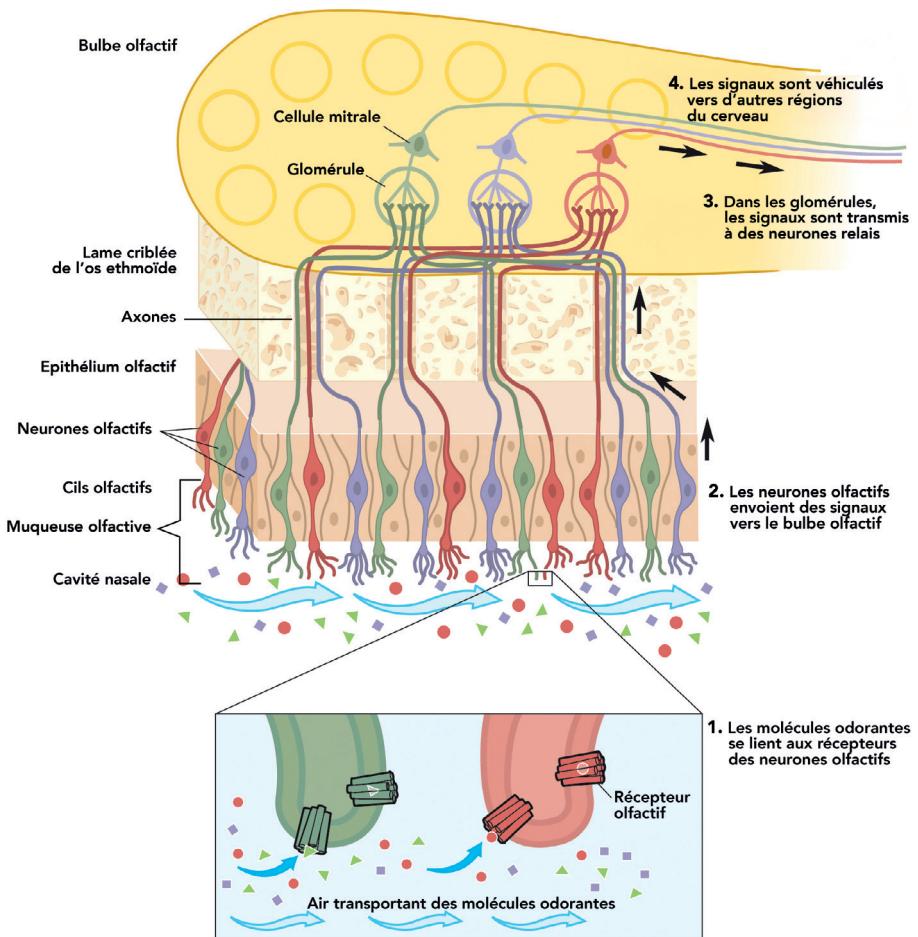
**Notes de fond :** avec une ténacité importante, elles sont perceptibles au-delà de 6 heures et peuvent durer de quelques semaines à plusieurs mois, définissant le caractère du parfum. On y trouve des odeurs « de fougères », « poudrées », « orientales », « ambrées », « gourmandes », « chypre », « cuir ».

Pour soutenir cette classification, des standards de molécules odorantes ont été proposés.

## Du nez au cerveau, le « cœur » du sens de l'olfaction

Nous l'avons vu plus haut, le système olfactif humain comprend en premier lieu les neurones sensoriels olfactifs situés dans l'épithélium olfactif de la cavité nasale. Ces neurones détectent les molécules odorantes et transmettent les signaux au bulbe olfactif via leurs axones (**Figure 3**).

Le bulbe olfactif, situé à la base du cerveau, traite ces signaux et les envoie aux neurones relais, les cellules mitrales. Les cellules mitrales projettent ensuite ces informations vers le cortex olfactif, l'amygdale et l'hippocampe, permettant la perception des odeurs et leur intégration dans les processus cognitifs et émotionnels. Le cortex olfactif, situé dans le lobe temporal, joue un rôle crucial dans la reconnaissance et la mémoire des odeurs.



**Figure 3 :** Schéma de principe de la détection de molécules odorantes par l'intermédiaire des ROs situés sur les cils olfactifs et baignant dans le mucus. Les différentes couleurs permettent d'illustrer la répartition des différents ROs. Les neurones olfactifs de même couleur portent le même récepteur olfactif et se rejoignent dans un même glomérule. D'après une figure originale du communiqué de presse : Le prix Nobel de physiologie ou de médecine 2004, 4 octobre 2004 [2].

Bien que les circuits anatomiques soient plutôt bien connus, il reste que l'olfaction est un des sens le plus compliqué à comprendre. Ce sens, le premier à être effectif au cours du développement, soutient la vie animale quotidienne en dirigeant des fonctions critiques, comme la capacité à se localiser et à sélectionner sa nourriture, aidant à éviter les dangers, guidant le choix des partenaires, influençant notre vie sociale. De plus, le système olfactif a la capacité de produire des émotions très puissantes, des sentiments, et des souvenirs, impactant également notre qualité de vie. En dépit de cela, l'olfaction a longtemps été mise de côté comparativement à d'autres sens, et a aussi sans doute manqué une occasion d'être étudiée de façon plus approfondie au moment où l'école de pensée Freudienne s'est développée. Dans les années 1880, Sigmund Freud (1856-1939) qui souffrait lui-même de rhinite chronique, s'était intéressé aussi à l'olfaction dans ses travaux mais en minimisant son importance. En effet il suivait l'idée selon laquelle, suite à la verticalisation de nos ancêtres, le nez de l'homme s'étant éloigné du sol (contrairement à d'autres mammifères), l'importance du rôle des odeurs dans le comportement humain en était d'autant réduite. Seuls deux cas traités par Freud étaient associés à l'odorat, celui de Miss Lucy R. victime d'anosmie causée par une rhinite purulente, se traduisant par des hallucinations olfactives traumatisantes et celui de l'Homme «aux rats», ayant un odorat surpassant tous les autres sens et participant à des comportements inhabituels pour un homme. Cependant, Freud n'explora jamais systématiquement le rapport de l'odorat avec l'hystérie, les névroses ou les psychoses pourtant au cœur de son travail. Sa relation avec Wilhelm Fliess (1858-1928), un oto-rhino-laryngologue obsédé par le nez, influença sans doute aussi fortement cette négligence. Fliess, qui croyait en un lien entre la muqueuse nasale et les organes génitaux féminins, opéra une des patientes de Freud, Emma Eckstein, avec des résultats désastreux. Freud, traumatisé par ces expériences, finit par rejeter les symptômes organiques d'Eckstein comme étant d'origine psychologique, négligeant ainsi le rôle de l'odorat dans ses théories [3].

## **Un nouvel élan pour l'odorat avec l'identification des récepteurs olfactifs**

Longtemps méconnu, le sens de l'odorat a connu de fascinantes avancées ces dernières décennies. Un tournant majeur dans la compréhension de cette perception a été possible grâce à la découverte des récepteurs olfactifs en 1991, soit plus de vingt ans après avoir marché sur la Lune ! En effet, d'énormes progrès découlent des travaux de Linda B. Buck (**Figure 4**) et Richard Axel, les découvreurs de la famille des gènes codant ces récepteurs olfactifs [4]. Ils ont été récompensés par le prix Nobel de physiologie ou médecine en 2004.



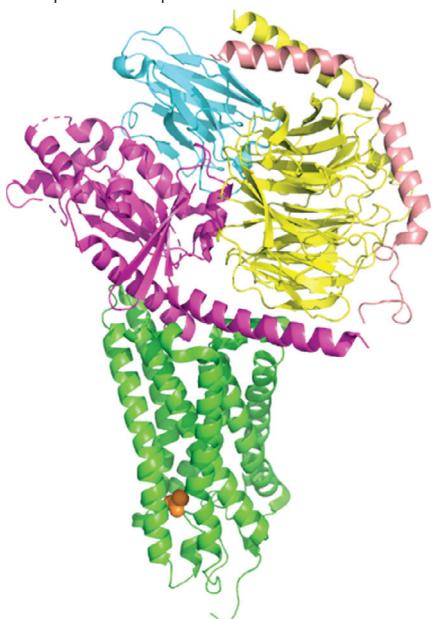
**Figure 4 :** Linda Buck dans son laboratoire de Fred Hutchinson Cancer Research Center à Seattle, Washington, 2003. (source : The Nobel Prize | Women who changed science | Linda Buck)

Linda Buck, (1947 – ) originaire de Seattle, a toujours eu une passion pour les sciences. Elle commence ses études en psychologie à l'université de Washington, obtenant son diplôme en 1975. Initialement intéressée par une carrière de psychothérapeute, elle change de voie pour se consacrer aux sciences biologiques et obtient un doctorat en immunologie en 1980 à l'université du Texas. Elle poursuit ses recherches post-doctorales à l'université Columbia, où elle rejoint le groupe de Richard Axel en 1982.

En 1985, elle se penche sur la question ardue et non résolue de la perception des odeurs, cherchant à comprendre comment les mammifères peuvent détecter une vaste gamme d'odeurs, près de 10 000... Quel mécanisme moléculaire pouvait assurer cette diversité et cette spécificité de la perception olfactive ? En toute logique, les neurones sensoriels présents dans le nez devaient exprimer des récepteurs différents qui généreraient des signaux différents dans le cerveau et il était rationnel de penser qu'il devait exister une famille de récepteurs de l'odorat. En l'absence totale d'informations concernant leur nombre, leur nature ou leur structure, elle opte pour une approche non biaisée concernant la structure et postule que les ROs seraient des protéines codées par une famille de gènes apparentés qui, de plus, seraient exprimés uniquement par les neurones sensoriels olfactifs. Malgré les défis, elle reste optimiste et persévérante, explorant différentes approches pour identifier ces récepteurs.

Avec une curiosité insatiable, elle a utilisé de façon très audacieuse des techniques innovantes sur son postulat de ROs codés par une grande famille de gènes apparentés. Les ROs appartiennent de fait à la très vaste famille des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) qui constitue la famille la plus nombreuse des récepteurs membranaires ( $> 800$  gènes représentant plus de 1% du génome humain) et qui jouent un rôle important dans la communication cellulaire. Sa détermination et son approche méthodique ont mené au bout de 3 ans à une découverte qui a transformé notre compréhension de l'odorat. Après des années de recherche, en 1991, avec Axel, elle publie une étude révolutionnaire dans la revue Cell, décrivant 18 récepteurs olfactifs [4]. Ce travail a permis d'initier une intense recherche dans les années qui ont suivi, démontrant qu'il existe une famille de 1000 récepteurs différents, que chaque neurone olfactif exprime un seul type de récepteur et que différentes odeurs sont détectées par des combinaisons différentes de récepteurs, pouvant générer plus d'un milliard de codes d'odeur !

Contrairement à ce qu'elle avait supposé en tant qu'immunologue, la diversité des récepteurs n'était pas le résultat de réarrangements génétiques ou de mutations somatiques. En réalité, il existe plus de 1000 gènes distincts, chacun codant pour un récepteur unique.



**Figure 5 :** Structure en ruban du récepteur olfactif OR51E2 (vert) complexé avec miniGs399 et un ligand d'acide propionique (orange). Source : Article récepteur olfactif de Wikipédia en anglais Michael7604 - CC BY-SA 4.0 – [6].

Depuis ces découvertes qui ont bouleversé le domaine de l'olfaction et contribué à son essor, on peut citer les récents travaux de recherche de Claire de March de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN), campus CNRS, Université Paris Saclay. En 2023, avec son équipe et en collaboration avec l'Université de Californie, elle a réussi la prouesse d'obtenir la première image de la structure du récepteur olfactif humain OR51E2 (**Figure 5**) [5]. Grâce à une approche de microscopie cryo-électronique, elle a obtenu une image en trois dimensions du récepteur, construite à partir de centaines de milliers de photos de la structure immobilisée par le froid, ce qui lui a valu le prix Irène Joliot Curie 2023.

Parmi ses nombreux travaux passionnants, elle s'est aussi intéressée à l'expression des ROs d'un Dénisovien (disparu depuis 30000 ans) et d'un Néandertalien (disparu il y a près de 40000 ans). Ses résultats suggèrent que les trois espèces avaient des perceptions olfactives sensiblement différentes [7]. Si l'homme de Neandertal montre un grand nombre de récepteurs semblables à ceux de Sapiens, la plupart ne sont pas fonctionnels, ce qui peut s'interpréter comme un sens olfactif plus faible que le nôtre. À l'inverse, le Dénisovien présentait des ROs semblant fonctionner comme les ROs modernes, mais différents, suggérant qu'ils auraient été sensibles aux odeurs sucrées (miel), aux parfums « balsamiques » de type vanille ou chocolat, aux odeurs épicées, moins sensibles aux notes florales mais jusqu'à 4 fois plus sensibles aux odeurs de soufre.

On estime que le nez humain est constitué d'environ 400 récepteurs olfactifs différents, capables de détecter entre dix mille et un trillion (un milliard de milliards) d'odeurs différentes. Les ROs activés créent un signal électrique traduisant l'activation de neurones olfactifs qui transmettent le signal jusqu'au cerveau, lequel l'interprète comme une odeur. Mais comment s'effectue cette relation entre les odeurs et leur perception ?

## Les mécanismes physiologiques

La complexité de ces mécanismes est inhérente à la diversité des molécules odorantes se liant à des ROs, activant alors des neurones pour créer des patterns d'activité neuronale reconnue dans le cerveau. Quels sont les mécanismes mis en jeu entre les odeurs et leur perception ?

- **Code combinatoire:** Le système olfactif des mammifères utilise une large famille de ROs pour les détecter et les discriminer à travers une myriade de molécules volatiles odorantes. Chaque RO peut reconnaître de multiples molécules odorantes, et chaque molécule odorante peut être reconnue par un groupe spécifique de ROs, menant à un système de codage combinatoire [8, 9]. L'observation plus récente que la plupart des odorants peuvent agir comme un agoniste ou un antagoniste d'un récepteur spécifique démontre la possibilité de générer un nombre presque infini de codes possibles, se traduisant potentiellement par un nombre presque infini d'odeurs. La découverte de ces antagonistes a permis de nouvelles approches très efficaces pour lutter contre les mauvaises odeurs. En bloquant naturellement l'activité du récepteur de mauvaise odeur, les antagonistes des récepteurs de mauvaise odeur réduisent temporairement et de manière réversible l'intensité perçue de la mauvaise odeur. L'extension du modèle combinatoire à l'antagonisme a suscité de nouvelles recherches sur l'identification des combinaisons d'antagonistes les plus efficaces et sur la façon de les administrer à des niveaux efficaces pour chaque type de molécules odorantes.

- **Liaison molécule odorante-récepteur:** Nous l'avons déjà évoqué, les molécules odorantes interagissent avec les ROs, qui sont des protéines transmembranaires couplées aux protéines G (GPCRs). L'interaction est influencée par la structure moléculaire et les propriétés physico-chimiques des molécules odorantes, comme la taille et l'hydrophobicité, qui jouent un rôle déterminant dans la liaison aux ROs [10, 11]. Des résidus d'acides aminés spécifiques dans les ROs sont essentiels pour la liaison des ligands et l'activation des récepteurs. L'activation des protéines G à leur tour stimule différentes voies de signalisation, comme par exemple celle de l'adénylate cyclase qui conduit à la production d'AMP cyclique (AMPc), ou l'activation de la phospholipase C (PLC) qui conduit à la libération de  $\text{Ca}^{2+}$  à partir des réserves intracellulaires et à l'activation de kinases en aval. De multiples axes d'activation et de signalisation existent, ce qui participe à cette diversité de sensations olfactives.
- **Spécificité et sensibilité:** Différents ROs ont des affinités variées pour différentes molécules odorantes. Les récepteurs de haute affinité déterminent les seuils de réponse comportementale pendant que les autres récepteurs contribuent à la complexité de la perception des odeurs en répondant à différentes concentrations et types de molécules odorantes [12, 13].
- **Organisation spatiale:** Les neurones sensitifs olfactifs exprimant des gènes de RO distincts sont spatialement organisés dans l'épithélium olfactif. Cet arrangement spatial et la projection de ces neurones olfactifs dans des glomérules spécifiques du bulbe olfactif créent une carte sensorielle qui aide à la discrimination des molécules odorantes [14, 15] (**Figure 3**).
- **Double rôle des ROs :** Les ROs non seulement détectent les odeurs dans l'épithélium nasal mais jouent aussi un rôle d'éducation dans la convergence des axones des neurones olfactifs dans un locus spécifique du bulbe olfactif. Ce rôle double lie la spécificité de perception des odeurs avec leur représentation interne dans la carte topographique [16].
- **Inhibition et excitation évoquées par les odeurs :** Chez la drosophile, l'inhibition et l'excitation évoquées par les odeurs dans les neurones sensoriels olfactifs uniques augmentent la capacité de codage des odeurs, fournissant un moyen d'encodage sensoriel efficace et contribuant à la différenciation des odeurs [17]. Le système olfactif démontre une très grande plasticité et peut être amélioré par un entraînement. Une focalisation consciente sur les odeurs et les facteurs environnementaux peuvent contribuer à cette amélioration [18, 19].

- **Une capacité de neurogénèse maintenue chez l'adulte :** Autre fait remarquable dans l'olfaction, il existerait une neurogenèse adulte dans le système olfactif qui permettrait la production continue de nouveaux neurones tout au long de la vie. Ces nouveaux neurones, générés principalement dans la zone sous-ventriculaire, migrent vers le bulbe olfactif où ils s'intègrent dans les circuits existants. Cette capacité de renouvellement neuronal contribuerait ainsi à la plasticité du système olfactif, permettant une adaptation constante aux nouvelles odeurs et de recouvrir l'odorat en post-trauma ou après une infection par exemple. Cependant, la présence de neurogenèse chez l'adulte humain reste controversée avec des différences méthodologiques entre les travaux publiés.

Il existe maintenant des modèles avancés de l'olfaction et l'intelligence artificielle a permis d'améliorer le décodage de la perception olfactive humaine à partir d'éléments chimiques de molécules odorantes [20, 21].

## Histologie et olfaction

L'importance de ce sens longtemps méconnu a été remis en avant récemment à l'occasion de la pandémie de Covid-19. L'un des symptômes les plus marquants de la maladie, affectant près de 70 % des patients est en effet un dysfonctionnement olfactif qui se manifeste par une perte totale (anosmie) ou partielle (hyposmie) de l'odorat, pouvant persister plusieurs mois. L'histologie a contribué à élucider où et comment le corona virus, responsable de la maladie, interagit avec l'anatomie et le fonctionnement de notre système olfactif, depuis l'épithélium olfactif qui tapisse les fosses nasales jusqu'au cerveau.

En combinant des approches de colorations anatomopathologiques classiques, d'hybridation *in situ* et d'immunohistochimie, de microscopie électronique, l'histologie a permis d'identifier les types cellulaires exprimant le récepteur du SARS-CoV-2, ACE-2, mais aussi les types cellulaires hébergeant le virus à court et long terme, comme de caractériser les lésions associées. Ces découvertes ont aidé à formuler des hypothèses pour comprendre la progression du virus, son mode d'action, pouvant expliquer les déficits olfactifs observés et tenter de traiter ces déficits de façon adaptée [22, 23].

Ainsi, des premiers examens post-mortem de tissus olfactifs et de cerveaux ont révélé des lésions axonales dans le tractus olfactif des patients atteints de COVID-19. La quantification des axones myélinisés dans le tractus olfactif latéral sur des coupes de tissus colorées en bleu de toluidine a révélé des altérations discrètes confirmées par l'examen en microscopie électronique.

Les micrographies électroniques ont montré une gamme de lésions axonales et microvasculaires. Les biopsies de l'épithélium olfactif ont démontré une perturbation significative de l'épithélium olfactif chez les patients souffrant d'anosmie persistante après l'infection. Cela a permis de comprendre que la dysfonction olfactive pourrait être liée à des dommages au niveau de l'épithélium plutôt qu'à une invasion directe du bulbe olfactif. Ces méthodes ont permis de suivre et de comprendre les mécanismes par lesquels le SARS-CoV-2 affecte le système olfactif, contribuant ainsi à des approches thérapeutiques ciblées.

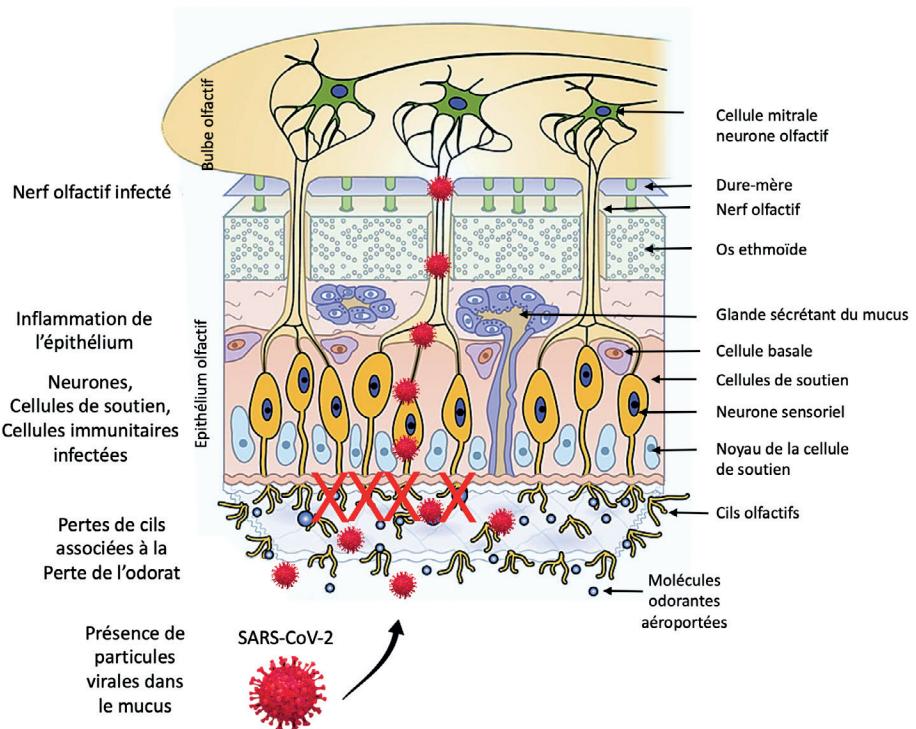
En 2021, des chercheurs français de l'Institut Pasteur, du CNRS, de l'Inserm et d'Universités de Paris, de l'AP-HP, ont publié le résultat de leurs travaux menés sur des patients ayant la Covid-19, complété à l'aide d'un modèle d'infection induite chez le hamster qui élucident les mécanismes de la perte de l'odorat liée à la Covid-19 [24].

En premier lieu, ils démontrent à l'aide de microscopie électronique la disparition des cils portés par les neurones sensoriels, expliquant *de facto* une perte d'odorat directement liée à la perte des ROs portés par ces mêmes cils qui ne permettent plus la réception des sensations odorantes par les neurones sensoriels olfactifs. Ces mêmes images révèlent la présence de nombreuses particules virales qui émergent des cellules sensorielles déciliées. Par immunofluorescence, ils révèlent la présence de SARS-CoV-2 dans les neurones sensoriels, mais aussi dans les cellules de soutien, les cellules immunitaires présentes dans l'épithélium olfactif infecté. L'infection des neurones sensoriels par le SARS-CoV-2 provoque un recrutement de cellules immunitaires dans l'organe sensoriel et peut persister au sein de l'épithélium olfactif pendant plusieurs mois. L'épithélium présente un aspect déstructuré par l'infection en lien avec un processus de mort cellulaire par apoptose. La neuroinvasion du virus se poursuit par l'atteinte du premier relais cérébral du système olfactif, le bulbe olfactif. Les auteurs détectent également la présence d'une neuroinflammation et d'ARN viral dans plusieurs régions du cerveau, montrant que le SARS-CoV-2 peut provoquer une inflammation persistante de l'épithélium olfactif et du système nerveux olfactif. Ces étapes sont synthétisées dans la **figure 6**.

## **L'odorat : un sens chimique utile à nos pratiques histotechnologiques**

L'odorat, basé sur la détection de molécules volatiles par les récepteurs olfactifs dans l'épithélium nasal, est essentiel en histologie. Notamment pour se protéger d'une exposition à des produits volatils toxiques utilisés au quotidien dans le laboratoire tels que les fixateurs et les solvants. Le formaldéhyde, le xylène et le limonène, doivent être manipulés avec précaution en raison de leur toxicité et on peut facilement les distinguer par leur odeur caractéristique.

Notons que l'utilisation du toluène en histologie est le plus souvent remplacée par le xylène, qui est moins volatile. Le limonène, composé naturel extrait des zestes d'agrumes, est parfois utilisé comme alternative écologique au xylène.



**Figure 6:** Schéma synthétisant les étapes de neuroinvasion et de persistance virale de SARS-CoV-2 depuis la fosse nasale vers le bulbe olfactif et son implication dans la perte de l'odorat chez les patients atteints de COVID-19. L'anosmie pouvant persister longtemps après l'infection. Illustration d'après les données décrites dans Melo et al. [24].  
©2025 Bencsik A. CC BY 4.0

Notons enfin qu'il existe des alternatives à ces solvants comme le Clearify™, un substitut au xylène utilisé en histologie, qui est décrit comme non toxique mais surtout inodore.

## Olfaction et parfums : le « nez »

Le « nez » est un parfumeur doté d'un sens aigu de l'odorat. Le nez sait identifier et développer des molécules, les combiner pour en faire des fragrances attrayantes et développer une production à une échelle qui est passée d'une activité artisanale à une industrie mondiale lorsque les grandes maisons de couture s'y sont intéressées.

Philippe Chuit (1866 -1939), un chimiste suisse pionnier de la création de parfum synthétique, avait évoqué en 1904 la violette et la dianthine, une combinaison épicee d'œillet, de rose et d'iris.

Une première avenue pour la conception de molécules odorantes était l'odeur de musc, un ingrédient prisé en parfumerie en raison de sa capacité à augmenter la perception olfactive, qui était largement obtenue chez les cerfs ou les civettes à l'époque. Les travaux sur les substituts de l'odeur naturelle de musc de Lavoslav (Leopold) Ružička (1887-1976), un autre brillant chimiste (il partagera un prix Nobel de chimie en 1939), lui ont permis d'élucider la structure de deux molécules clés, le muscone et la civetone. Ces chimistes ont contribué à façonner l'industrie du parfum en menant des découvertes telles que l'hédione, un ingrédient emblématique capturant la fraîcheur du jasmin, l'Ambrox, un substitut de l'ambre gris, et les bases cétoniques de rose. En 2014, une firme connue dans le domaine a lancé la première, une série d'ingrédients de parfumerie renouvelables obtenus à partir de la biomasse grâce à la biotechnologie industrielle, notamment le Clearwood, qui rappelle l'huile rare de patchouli, et plus récemment le Dreamwood en 2020, inspiré du bois de santal de Mysore, une espèce végétale protégée. Une approche verte est également en développement dans ce domaine.

## EN CONCLUSION

L'histologie et l'odorat sont donc étroitement liés, et dans notre quotidien professionnel, notre odorat nous protège d'une exposition toxique en détectant les nombreux produits chimiques utilisés. Savez-vous que vous pouvez poser des questions ou proposer des solutions sur les aspects hygiène et sécurité dans l'onglet « Divers » du forum disponible sur notre site AFHisto <https://www.afhisto.fr/forum> et en 2025, nous avons également ajouté un onglet Développement Durable. Le forum évolue encore et vient de faire peau neuve pour mieux vous servir. N'hésitez pas à vous en servir.

Une autre nouveauté cette année, la Revue Française d'HistoTechnologie - version imprimée - ne sera plus systématiquement mise dans vos pochettes de congressistes, mais uniquement sur demande. La revue est en effet accessible en ligne gratuitement et rapidement après son impression. L'occasion de faire un geste éco-logique et économique.

Dans l'édition 2025, vous trouverez dix articles mettant en avant à la fois des méthodes histologiques classiques et des approches avancées basées sur le *multiplexing* que ce soit sur des tissus humains ou animaux. Nous remercions les auteurs pour leur contribution précieuse. Vous découvrirez également la synthèse des deux premières sessions de table ronde, permettant de partager des aspects pratiques avec le plus grand nombre. Vous retrouverez les actes du 37<sup>e</sup> congrès, qui s'est tenu à Saint-Malo, ainsi que la photo gagnante de notre concours photo 2024 suivie de tous les autres superbes clichés reçus à cette occasion.

De façon très agréable, notre congrès annuel à Grasse sera l'occasion de découvrir l'histoire des parfums et autres douces fragrances lors d'une conférence passionnante. Nous vous espérons nombreux et curieux de comprendre comment les odeurs peuvent nous envoûter.

**Bonne lecture et au plaisir de vous retrouver à Grasse pour se mettre au parfum des dernières nouveautés en histologie.**

Anna et Nathalie

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] BENCSIK A. & ACCART N. Hommage à Golgi, un "extraordinarius" en histologie ou comment Golgi devint "Le Golgi". *Revue française d'histotechnologie*, 2019,**31** (1): 11-17. <https://www.afhisto.fr/revue/2019-e>
- [2] The 2004 Nobel Prize in Physiology or Medicine: 'Odorant receptors and organization of the olfactory system'. In 2004. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2004/press-release/>
- [3] MUELLER J. Au cœur des odeurs. *Revue française de psychanalyse*, 2006,**70** 791-813.
- [4] BUCK L. & AXEL R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell*, 1991,**65** (1): 175-187. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1840504>
- [5] BILLESBOLLE C.B., et al. Structural basis of odorant recognition by a human odorant receptor. *Nature*, 2023,**615** (7953): 742-749. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36922591>
- [6] CONTRIBUTORS W. Olfactory receptor --- {Wikipedia}{,} The Free Encyclopedia, 2025, Accessed date: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Olfactory\\_receptor&oldid=1287071705](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Olfactory_receptor&oldid=1287071705)
- [7] DE MARCH C.A., et al. Genetic and functional odorant receptor variation in the Homo lineage. *iScience*, 2023,**26** (1): 105908. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36691623>
- [8] JIANG Y., et al. Molecular profiling of activated olfactory neurons identifies odorant receptors for odors in vivo. *Nat Neurosci*, 2015,**18** (10): 1446-1454.
- [9] SANZ G., et al. Relationships between molecular structure and perceived odor quality of ligands for a human olfactory receptor. *Chem Senses*, 2008,**33** (7): 639-653.
- [10] OLLITRAULT G., et al. Pred-O3, a web server to predict molecules, olfactory receptors and odor relationships. *Nucleic Acids Res*, 2024,**52** (W1): W507-w512.
- [11] ZHANG L., et al. Shining Light on Molecular Mechanism for Odor-selectivity of CNT-immobilized Olfactory Receptor. *Sci Rep*, 2018,**8** (1): 7824.
- [12] GREWAL J.S., et al. Complex and non-redundant signals from individual odor receptors that underlie chemotaxis behavior in *Drosophila melanogaster* larvae. *Biol Open*, 2014,**3** (10): 947-957.

- [13] MAINLAND J.D., et al. The missense of smell: functional variability in the human odorant receptor repertoire. *Nat Neurosci*, 2014, **17** (1): 114-120.
- [14] BADER A., et al. Gene switching and odor induced activity shape expression of the OR37 family of olfactory receptor genes. *European Journal of Neuroscience*, 2010, **32** (11): 1813-1824 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1460-9568.2010.07458.x>
- [15] ZAMPARO I., et al. Axonal Odorant Receptors Mediate Axon Targeting. *Cell Rep*, 2019, **29** (13): 4334-4348.e4337.
- [16] LODOVICHI C. Role of Axonal Odorant Receptors in Olfactory Topography. *Neurosci Insights*, 2020, **15** 2633105520923411.
- [17] CAO L.H., et al. Odor-evoked inhibition of olfactory sensory neurons drives olfactory perception in Drosophila. *Nat Commun*, 2017, **8** (1): 1357.
- [18] OLESZKIEWICZ A., et al. Odours count: human olfactory ecology appears to be helpful in the improvement of the sense of smell. *Sci Rep*, 2021, **11** (1): 16888.
- [19] OLOFSSON J.K., et al. Smell-Based Memory Training: Evidence of Olfactory Learning and Transfer to the Visual Domain. *Chem Senses*, 2020, **45** (7): 593-600.
- [20] ACHEBOUCHE R., et al. Application of artificial intelligence to decode the relationships between smell, olfactory receptors and small molecules. *Sci Rep*, 2022, **12** (1): 18817.
- [21] WILLEFORD K. The Luminescence Hypothesis of Olfaction. *Sensors (Basel)*, 2023, **23** (3): 1333.
- [22] KHAN M., et al. Visualizing in deceased COVID-19 patients how SARS-CoV-2 attacks the respiratory and olfactory mucosae but spares the olfactory bulb. *Cell*, 2021, **184** (24): 5932-5949 e5915. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34798069>
- [23] VAIRA L.A., et al. Olfactory epithelium histopathological findings in long-term coronavirus disease 2019 related anosmia. *J Laryngol Otol*, 2020, **134** (12): 1123-1127. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33190655>
- [24] DE MELO G.D., et al. COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. *Science Translational Medicine*, 2021, **13** (596): eabf8396. <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/scitranslmed.abf8396>

# HISTOLOGY TAKES ON THE SCENT OF OLFACTION OR HOW SMELLS SOMETIMES MAKE OUR HEADS SPIN

## ABSTRACT

Histology is essential for understanding smells and the sense of smell. Since the description of the rabbit olfactory bulb by Ramon y Cajal, much progress has been made. By examining microscopic structures and chemical interactions, histology has helped to unravel the mysteries of odorous molecules and their perception, both under normal and pathological conditions, such as SARS-CoV-2 infections associated with olfactory disorders. This discipline continues to provide valuable insights by studying the olfactory system during development, in different species, including those that have long since disappeared. This editorial explores the notions of perfume, fragrance, smell and olfaction, revisiting the anatomical, cellular and functional aspects of this fascinating and still mysterious sense.

## KEY WORDS

Histology, Odor, Olfaction, Olfactory receptors, Perfumes.

## RÉSUMÉ

L'histologie est essentielle pour comprendre les odeurs et le sens de l'odorat. Depuis la description du bulbe olfactif de lapin par Ramon y Cajal, de nombreux progrès ont été réalisés. En examinant les structures microscopiques et les interactions chimiques, l'histologie a contribué à percer les mystères des molécules odorantes et de leur perception, tant en conditions normales que pathologiques, comme lors des infections au SARS-CoV-2 associées à des troubles olfactifs. Cette discipline continue d'apporter des éclairages précieux en étudiant le système olfactif au cours du développement, dans différentes espèces, y compris celles disparues depuis longtemps. Cet éditorial explore les notions de parfum, fragrance, odeur et olfaction, en revisitant les aspects anatomiques, cellulaires et fonctionnels de ce sens fascinant et encore mystérieux.

## MOTS CLÉS

Histologie, Molécules odorantes, Olfaction, Parfums, Récepteurs olfactifs.