

# SAMHD1, retour sur une avancée

**Souvent compétitive, la recherche progresse en s'enrichissant du travail de tous. Exemple avec la découverte de SAMHD1, une protéine au rôle majeur dans l'infection par le VIH.**

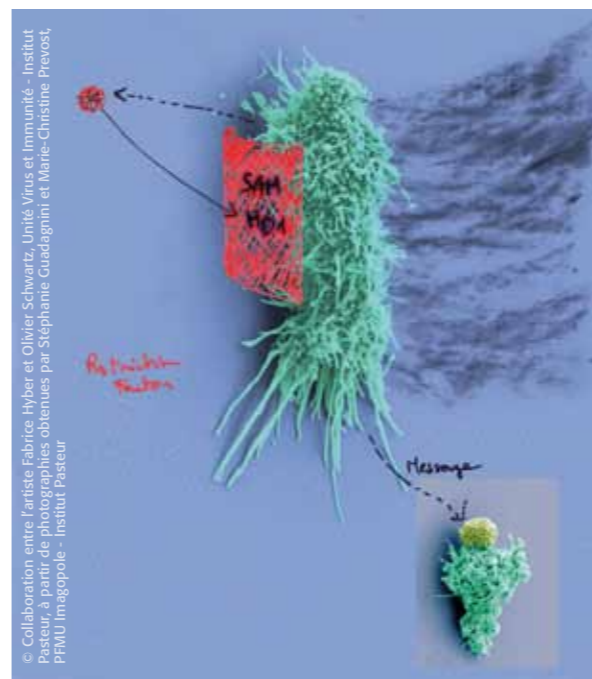
**25** mai 2011 : la prestigieuse revue scientifique britannique *Nature* publie sur son site Internet un article signé de plusieurs équipes françaises<sup>1</sup>. Des chercheurs de l'Institut de génétique humaine à Montpellier (IGH), dirigés par Moncef Benkirane, de l'Institut Pasteur et de l'institut Cochin (Paris), viennent de découvrir une protéine qui empêche le VIH-1 d'infecter les cellules dendritiques. Nadine Laguette, chercheuse à l'IGH, signe le travail en premier auteur. Une implication qui lui vaut plusieurs prix internationaux (lire p. 28). Présentes dans la peau, les muqueuses et les ganglions, les cellules dendritiques sont les sentinelles du système immunitaire : lorsqu'un agent pathogène les infecte, elles émettent des signaux activant la réponse immunitaire innée, puis elles découpent l'intrus pour en présenter des morceaux – les antigènes – aux lymphocytes T, respon-

sables de la réponse immunitaire spécifique. Mais ces cellules se comportent différemment avec le VIH-1. « Depuis les années 1990, on sait que le VIH-1 ne se réplique pas bien dans les cellules dendritiques », précise Moncef Benkirane. Il n'infecte que les lymphocytes T CD4 actifs et pas les cellules au repos qui ne se divisent pas, comme les cellules dendritiques et 80% des lymphocytes T CD4 que l'on dit "quiescents". » Tout indique qu'une protéine cellulaire bloque l'infection par le VIH-1. Ce que les scientifiques appellent un « facteur de restriction ». Les cellules dendritiques se laissent infecter par le VIH-2 ou le virus simien SIV à cause d'une de leurs protéines, VPX, que n'a plus le VIH-1. Si cette protéine est exprimée suite à des manipulations, les cellules dendritiques deviennent alors beaucoup plus sensibles à l'infection par le VIH-1. On peut en conclure que la protéine virale VPX contrecarre

## Publier, c'est exister

Dans le monde de la recherche, la valeur du travail d'un chercheur se vérifie à la qualité et au nombre d'articles publiés dans des revues scientifiques où il est évalué par ses pairs. Ces revues n'ont pas la même cote ou plutôt le même « facteur d'impact » : plus le journal est cité dans la littérature scientifique au cours des deux années précédentes, plus son facteur d'impact est élevé. Pour valoriser au mieux leurs résultats, les chercheurs sont donc tentés de publier dans des revues bien cotées et souvent généralistes, comme *Nature*, *Science* ou *PNAS*. « Chaque revue soumet les articles qu'elle reçoit à un comité de lecture indépendant composé de spécialistes qui valident les données et les concepts, et vérifie que les articles correspondent à sa ligne éditoriale ou bien qu'il n'y a pas de triche ou de plagiat », précise Nicole Haeffner-Cavaillon, responsable de la cellule « Mesures, indicateurs et bibliométrie » à l'Inserm. Pour les revues les plus prestigieuses, la barrière éditoriale est alors très

élevée. » Plus son article est cité par ses pairs, plus le chercheur fait aussi grimper sa cote ou celle de son équipe. « Publier dans une revue prestigieuse n'est pas nécessairement la meilleure stratégie, car il ne sera pas forcément lu et cité par le plus grand nombre de spécialistes », prévient Nicole Haeffner-Cavaillon. Alors que s'il est édité par un magazine moins généraliste, il peut toucher un plus grand nombre de spécialistes du domaine. » Une immense base de données, le Web of Science, recensant plus d'un million d'articles, établit des classements par année et domaine, et permet notamment d'évaluer la notoriété d'un article ou d'un chercheur. Le must est de se trouver dans le Top 1% : le classement des articles les plus cités parmi un panel de 1% des publications mondiales. À la clé, le chercheur peut compter sur cette notoriété pour être invité à des congrès, assurer sa promotion et, surtout, lui garantir plus de financements afin de continuer ses recherches.



Cellules dendritiques partiellement réfractaires à l'infection à VIH-1 en raison de l'expression de la protéine cellulaire SAMHD1. Cette protéine inhibe les premières étapes du cycle viral. Photo de microscopie électronique rehaussée par l'artiste Fabrice Hyber.

une protéine cellulaire qui bloque l'infection par le VIH-1. Quel est ce facteur ? L'équipe de Moncef Benkirane l'a cherché parmi toutes les protéines cellulaires interagissant avec VPX. Ces spécialistes de la biochimie n'ont mis que six mois pour isoler SAMHD1, une protéine exprimée à l'intérieur des cellules dendritiques, qui bloque les premières étapes du cycle viral. Par contre, si VPX est présent dans la cellule, SAMHD1 est détruite. La restriction est alors levée.

**Des travaux précurseurs.** À sa publication, la découverte a très rapidement suscité énormément d'intérêt. « Dans les congrès qui ont suivi notre publication, on a pu entendre des dizaines de discussions sur SAMHD1, et plusieurs équipes se sont lancées sur le sujet », se félicite Moncef Benkirane. À ce jour, l'article de *Nature* a été cité plus de 82 fois dans la littérature scientifique, se plaçant ainsi dans le « Top 1% » des articles en microbiologie (lire encadré p. 26). Une quarantaine d'autres articles sont depuis parus sur SAMHD1. Il faut dire aussi qu'une dizaine d'équipes étaient en lice pour isoler le facteur. Six mois après sa découverte, sa structure était publiée par des chercheurs britanniques<sup>2</sup>. Preuve que certains résultats sont de véritables accélérateurs de la recherche. Il restait à savoir comment la protéine protège de l'infection par le VIH-1. Or, sur ce point, plusieurs équipes, sans rien connaître du rôle de SAMHD1 dans l'infection par le VIH, avaient déjà leur idée, et leurs travaux ont également participé à la découverte du facteur de restriction.

En 2006, Andrea Cimarelli, chercheur en virologie humaine à l'École normale supérieure de Lyon, a montré que VPX aide le virus à convertir efficacement son ARN en ADN<sup>3</sup>.

Pour réaliser cette étape cruciale appelée « transcription inverse », le virus a besoin de nucléotides, les quatre composés essentiels à la synthèse de l'ADN. Si ces nucléotides manquent, l'agent pathogène ne peut se répliquer. Ce qui est le cas dans les cellules au repos. Ces travaux ont eu un fort impact sur la communauté scientifique, même s'ils n'ont pas été publiés dans une revue très renommée.

À l'institut Cochin (Paris), Florence Margottin-Goguet s'est alors demandé si le rôle du facteur de restriction n'était justement pas de bloquer la synthèse de ces nucléotides. L'arrivée de SAMHD1 l'a confortée dans cette idée. Neuf mois plus tard, dans un article de *Nature Immunology*, elle démontrait que SAMHD1 est une enzyme qui, en détruisant les nucléotides, fait chuter leur nombre dans la cellule. Sans un stock suffisant de nucléotides, la réplication du VIH-1 est alors impossible. Ce qui, pour la chercheuse, pourrait être une stratégie de défense contre d'autres virus.

**Un paradoxe à comprendre.** Si ces travaux ont permis de répondre à d'importantes questions, ils en entraînent d'autres. « Pourquoi le VIH-1 a-t-il évolué pour ne plus contrecarrer SAMHD1, alors que paradoxalement ce virus est plus infectieux que le VIH-2? », s'interroge ainsi Andrea Cimarelli. Est-ce pour ne pas réveiller le système immunitaire ? » L'hypothèse est possible. Après tout, comme SAMHD1 empêche le VIH-1 de se répliquer, la cellule dendritique n'alerte plus la réponse immunitaire innée. Pour le virus, c'est une aubaine : la cellule dendritique lui permet de rejoindre les lymphocytes T CD4+, puis la circulation sanguine. Le VIH-1 a donc visiblement intérêt à transiter par les cellules dendritiques sans les infecter. Cela pourrait expliquer pourquoi le VIH-2 est moins infectieux que le VIH-1. Car si VPX lève la restriction, la cellule dendritique parvient toujours à déclencher une réponse immunitaire innée. On arrive donc à un paradoxe : « Si on envisage d'utiliser SAMHD1 pour un possible vaccin, vaut-il mieux augmenter son expression dans les cellules dendritiques pour renforcer la restriction ou au contraire détruire ce facteur de restriction afin d'améliorer la réponse immune ? », se demande Florence Margottin-Goguet.

L'ensemble de la physiologie et de la fonction exacte de SAMHD1 dans les cellules reste à découvrir. Mais d'ores et déjà son intérêt dépasse le seul domaine du VIH. Une forme altérée de l'enzyme avait en effet déjà été mise en cause dans une maladie génétique rare affectant le cerveau de certains enfants, le syndrome d'Aicardi-Goutières. Les différents travaux publiés sur SAMHD1 n'ont pas manqué d'intéresser aussi les médecins. ●

<sup>1</sup> N. Laguette et al., *Nature*, 474, 654, 2011.

<sup>2</sup> D. C. Goldstone et al., *Nature*, 480, 379, 2011.

<sup>3</sup> C. Goujon et al., *Retrovirology*, 4, 2, 2007.

# Vocation chercheuse

**Virologue tout juste âgée de 30 ans, Nadine Laguette a découvert le rôle de SAMHD1 dans l'infection par le VIH. Itinéraire d'un début de carrière prometteur.**

« Le facteur déclenchant a été ma rencontre avec un professeur formidable, Gil Arthaud, en classe de terminale, explique Nadine Laguette. C'est de ce pédagogue passionné qu'est née ma vocation de chercheuse. » C'était en 1999, à l'île Maurice, où est née la jeune femme, aujourd'hui en poste à l'Institut de génétique humaine de Montpellier. Rien ne prédisposait Nadine Laguette à se lancer dans la recherche sur le VIH, si ce n'est une passion pour la compréhension des mécanismes de nos cellules. Or « le VIH est un outil biologique formidable pour l'étude de nombreux processus cellulaires ». Cette scientifique, qui reconnaît que « le VIH est arrivé un peu par hasard dans [son] parcours », a été distinguée par plusieurs prix en 2012 pour ses travaux sur SAMHD1 (lire p. 26) : l'Andy Kaplan Prize en mai lors du Cold Spring Harbor Retroviruses Meeting (New York, États-Unis), prix AXA-Académie des sciences en juin (« Les grandes avancées françaises en biologie présentées par leurs auteurs »), sans oublier le prix scientifique Jeune Chercheur 2012 de Sidaction en novembre.

« Nous nous sommes posé une question scientifique qui a nécessité du travail et des collaborations efficaces, explique sereinement Nadine Laguette. Je pense qu'il faut aborder toutes les questions scientifiques avec le même enthousiasme et qu'il n'y a pas de "petite" découverte. Les potentiels débouchés en termes de santé publique ont permis une certaine médiatisation de cette découverte. Ce qui est une bonne chose, car le grand public a pu mieux comprendre l'intérêt de la recherche, mais je ne veux pas que cela affecte mes travaux actuels et futurs. » Ces propos pourraient être attribués à certaines de ses aînées qui ont ouvert la voie dans le domaine du VIH... Serait-ce une marque supplémentaire de son talent prometteur? Son ancien maître de thèse, le chercheur Serge Benichou, de l'institut Cochin (Paris), se déclarait à l'issue des trois années de collaboration avec elle « très confiant sur ses capacités à développer dans cet environnement de grandes qualités ».



**Parcours.** Son baccalauréat en poche, la jeune Mauricienne se rend en Angleterre pour la première partie de ses études supérieures. Elle obtient son Bachelor of Sciences en biologie et génétique moléculaire au Royal Holloway and Bedford Colleges de l'université de Londres. Puis, en 2003, elle arrive en France pour une maîtrise en microbiologie à l'université Paris-Sud (Orsay) et un DEA en biologie cellulaire à l'université Paris-Descartes avant de poursuivre en thèse. « Lors de mon doctorat, dans le laboratoire de Serge Benichou, qui travaille sur les protéines auxiliaires du VIH, j'ai acquis les bases à la fois en biologie cellulaire et en virologie », explique la chercheuse.

Ce dernier se rappelle « avoir été impressionné par la capacité de Nadine à intégrer rapidement une nouvelle thématique de recherche » dès leurs premières discussions scientifiques. Pour son travail de thèse, elle précise avoir utilisé « des protéines du VIH pour aborder des thématiques de trafic cellulaire. »

Après son doctorat, Nadine Laguette rejoint l'équipe montpelliéraine de Moncef Benkirane. Une transition sous le signe de la continuité : « Au sein de son équipe, j'ai mis à profit la formation que j'ai reçue en thèse ». Elle y effectue un postdoctorat, successivement financé par l'ANRS et Sidaction, jusqu'à l'obtention de son poste de chargée de recherche Inserm décroché en 2012. Ce qu'elle trouve le plus motivant dans son métier? « La richesse intellectuelle et l'environnement de travail, c'est-à-dire l'interaction et la solidarité avec des collègues aux profils variés, ce qui permet de garder le cap et de passer outre la frustration que l'on ressent pendant les longues périodes où les résultats peinent à être au rendez-vous. »

Parlant volontiers de « la vocation de formation » du chercheur, Nadine Laguette précise : « Dès l'obtention de mon habilitation à diriger la recherche, je consacrerai une partie de mon temps à transmettre le savoir-faire que j'ai acquis. » Une chercheuse à suivre assurément. ●

# NTIC : une révolution pour la santé?

**Dans les pays les plus touchés par le VIH, où de nombreux malades vivent éloignés des centres de prise en charge, les nouvelles technologies de l'information et de la communication (NTIC) font leur entrée en santé avec la télémédecine. Le point avec l'Afrique.**

« En Afrique, il est très difficile pour les patients vivant dans les zones rurales d'avoir accès à un médecin, explique le spécialiste Jacques Bonjawa<sup>1</sup>. Une des solutions pour y remédier est la télémédecine. » Dans la plupart des pays africains, les distances entre les patients, les agents de santé et les médecins spécialistes aggravent une situation sanitaire déjà précaire, causée par un déficit de personnel médical et de structures de santé. Compte tenu de l'état des routes et de l'importante superficie des territoires, plusieurs régions demeurent non desservies par les transports et les réseaux de distribution. En réduisant les distances et les coûts, les télécommunications permettent une amélioration des services de santé. Une stratégie doit donc être mise en place, au même titre que l'accès à l'eau ou à la nourriture. Une révolution qui permettrait aux pays afri-



cains, à l'image de l'Inde (lire encadré p. 30), devenu pays émergent, de basculer dans l'ère du numérique sans passer par la case « révolution industrielle ». Où en est-on aujourd'hui dans l'utilisation des nouvelles technologies à des fins de santé en Afrique?

**Suivi des patients.** Si un généraliste congolais réussissait en 2009 une opération d'urgence grâce à l'assistance par SMS d'un chirurgien situé à des centaines de kilomètres, cette prouesse n'est pas la règle. Dans de nombreux pays, les téléphones portables sont utilisés afin de rappeler aux patients leurs prises de médicaments, leurs rendez-vous médicaux et parfois même pour rechercher des perdus de vue. « Les SMS tombent deux fois par jour pour communiquer ce genre de message : Cher ami, s'il vous plaît, prenez soin de vous. Quand vous recevez ce texto

## Quelle connexion pour l'Afrique?

Plus de 5 milliards de personnes dans le monde utilisent un portable. Sur le continent africain, 735 millions de personnes en possèderaient un. Si l'Afrique a pris du retard sur le front Internet, avec un taux de pénétration de moins de 9 %, contre plus de 26 % au niveau mondial, les gouvernements semblent attelés à connecter le continent. Plus de 40 pays africains disposeraient d'au moins un programme de téléphonie mobile en santé. Mais l'utilisation de ces nouveaux moyens de communication est extrêmement disparate selon les pays et les régions du continent. Concernant l'Internet, le prix de l'abonnement individuel n'a pas encore baissé de manière significative. Une connexion 512 kilobits (connexion de base) de 20 heures par mois coûte environ la même somme qu'une connexion

vingt fois plus importante et en accès illimité en Europe ou aux États-Unis... « Il existe deux voies d'acheminement de l'Internet : la voie satellitaire et la voie sous-marine, par fibre optique. Pour l'instant, un seul câble sous-marin fournit toute la côte ouest africaine. Il relie l'Afrique du Sud à la Grande-Bretagne », détaille Olivier Sagna, secrétaire général de l'Observatoire sur les systèmes d'information, les réseaux et les inforoutes au Sénégal (Osiris). Or ce câble a été construit par un consortium de compagnies avec un droit de regard sur son utilisation, qu'elles facturent cher aux opérateurs concurrents. Cependant, l'installation d'une connexion satellite pour la fin de l'année 2012 devrait permettre une connexion moins onéreuse et plus rapide.