



Liberté • Égalité • Fraternité

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

AMBASSADE DE FRANCE

A SINGAPOUR

www.ambafrance-sg.org

SERVICE DE COOPERATION ET D'ACTION CULTURELLE

Les maladies infectieuses à Singapour : Chikungunya, Malaria, Dengue

REDACTEUR

ANNE-PRUNE BARBI

REVISION

WALID BENZARTI
Christelle GERVASONI

AOUT 2011



Liberté • Égalité • Fraternité

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

AMBASSADE DE FRANCE

A SINGAPOUR

www.ambafrance-sg.org

SERVICE DE COOPERATION ET D'ACTION CULTURELLE

Sommaire

INTRODUCTION	2
I. <u>LES MALADIES INFECTIEUSES ET SINGAPOUR : UNE LONGUE HISTOIRE</u>	3
1. INSTITUT DE SANTE ENVIRONNEMENTALE (EHI)	4
2. LABORATOIRE NATIONAL DE SANTE PUBLIQUE (NPHL)	4
II. <u>CHIKUNGUNYA</u>	5
1. LE CHIKUNGUNYA EN CHIFFRES	6
1.1 DANS LE MONDE ET EN ASIE DU SUD EST	6
1.2 A SINGAPOUR	7
2. LA RECHERCHE SUR LE CHIKUNGUNYA A SINGAPOUR	7
III. <u>DENGUE</u>	10
1. LA DENGUE EN CHIFFRES	10
1.1 DANS LE MONDE ET ASIE DU SUD EST	10
1.2 A SINGAPOUR	11
2. LA RECHERCHE SUR LA DENGUE A SINGAPOUR	12
IV. <u>MALARIA</u>	17
1. LA MALARIA EN CHIFFRES	17
1.1 DANS LE MONDE ET EN ASIE DU SUD EST	17
1.2 A SINGAPOUR	18
2. LA RECHERCHE SUR LA MALARIA A SINGAPOUR	18
CONCLUSION	22
SOURCES	23



Liberté • Égalité • Fraternité

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

AMBASSADE DE FRANCE

A SINGAPOUR

www.ambafrance-sg.org

SERVICE DE COOPERATION ET D'ACTION CULTURELLE

Introduction

Ce rapport fait état de l'avancée de la recherche contre trois maladies infectieuses à Singapour, à savoir : le Chikungunya, la Dengue, le Paludisme.

Singapour est un pays densément peuplé et urbanisé. A titre d'exemple, sa démographie est passée de trois millions d'habitants en 1990 à cinq millions en 2009, pour une surface habitable de seulement 710 km². Situé à 137 km au nord de l'équateur, l'île de Singapour jouit d'un climat tropical caractérisé par des températures et une humidité élevées tout au long de l'année. Ces conditions sont autant de facteurs à risque pour le développement et la propagation de maladies infectieuses.

Le gouvernement a pris en main très tôt ce problème, dès les années 70, par une politique active d'assainissement des milieux urbains et de prévention contre les principaux vecteurs de ces maladies, notamment, le moustique¹. Le système de santé et hospitalier ont été développés en conséquence. De nombreux patients étrangers viennent se faire soigner à Singapour, en particulier pour les maladies infectieuses.

La majorité des maladies infectieuses qui posent problème aujourd'hui sont véhiculées par les moustiques *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*. Aussi, l'Union Européenne s'inquiète d'une éventuelle introduction de ces maladies jusqu'à présent tropicales sur le continent européen notamment à cause du vecteur *Aedes albopictus* déjà présent dans les parties méditerranéennes.

Dans ce rapport, après avoir introduit le contexte de ces maladies dans le système de santé Singapourien, nous exposerons pour chaque maladie, une description des problématiques liées à ces maladies, dans le monde, dans la région, puis à Singapour, puis nous référencerons les laboratoires poursuivant des activités de recherche sur ces maladies dans tous les domaines d'activités, que se soit en biologie mais également en informatique ou en science humaine.

Tous les acteurs de la recherche dans le paysage Singapourien participent aux recherches sur les maladies infectieuses: les universités scientifiques NUS (Université Nationale de Singapour) et NTU (Université technologique de Nanyang), l'agence de recherche gouvernementale A*STAR (Agency for science, technology and research), ainsi que les hôpitaux tels que SGH (Singapore general hospital) ou TTSH (Tan Tock Seng hospital). Pour plus d'informations sur la recherche en général à Singapour, veuillez consultez le rapport d'ambassade « la R&D à Singapour en 2009 » publié sur le site bulletins-electroniques.fr².

¹ Voir à ce sujet le rapport d'ambassade « Prévention et recherche anti-vectorielles : le moustique, ennemi public n°1 à Singapour », publié en 2006 en téléchargement gratuit sur <http://www.bulletins-electroniques.com/> - http://www.bulletins-electroniques.com/rapports/smm06_070.htm

² Pour plus d'informations sur la recherche en général à Singapour, veuillez consultez le rapport d'ambassade « la R&D à Singapour en 2009 » publié 2011 en téléchargement gratuit sur <http://www.bulletins-electroniques.com/> - http://www.bulletins-electroniques.com/rapports/smm11_015.htm



Liberté • Égalité • Fraternité

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

AMBASSADE DE FRANCE

A SINGAPOUR

www.ambafrance-sg.org

SERVICE DE COOPERATION ET D'ACTION CULTURELLE

I. Les maladies infectieuses et Singapour : une longue histoire

Ce chapitre apporte un éclaircissement sur la prise en charge des maladies tropicales de la Dengue, du Chikungunya et de la Malaria par les agences et autorités singapouriennes. La part historique concernant l'analyse, le traitement et collecte de données par rapport à ces trois maladies est prépondérante dans l'organisation des différentes agences.

C'est en 1976 que le premier texte de loi concernant les maladies infectieuses est promulgué à Singapour. Il est réglementé conjointement par le Ministère de la santé (MOH) et l'agence nationale de l'environnement (NEA). La Dengue est une maladie à déclaration obligatoire à Singapour depuis 1977 et la Dengue hémorragique depuis 1972. Le Chikungunya est quant à lui devenu maladie à déclaration obligatoire depuis décembre 2008 à Singapour. La Malaria, quant à elle, n'est plus présente à Singapour selon les critères de l'OMS.

Depuis 2006, le MOH a entamé une réorganisation majeure de la gestion de ces trois maladies vectorielles. Le MOH a créé une nouvelle entité sous sa tutelle : le laboratoire national de santé publique (NPHL). Les échantillons de patients suspectés d'être atteint de Malaria et Chikungunya sont traités par le NPHL. Les personnes atteintes de Dengue sont quant à elles sous la tutelle de la NEA et donc analysées par l'Institut de santé environnementale (EHI). La NEA, et par conséquent le EHI, dépend non pas du Ministère de la santé mais du Ministère de l'environnement et des ressources hydrauliques (MEWR), bien que ses liens avec le MOH soient, de part son activité, très proches. (Figure 1). Le laboratoire de défense DSO poursuit également des activités de recherche sur les maladies infectieuses, principalement dans le cadre de la lutte contre le bioterrorisme.

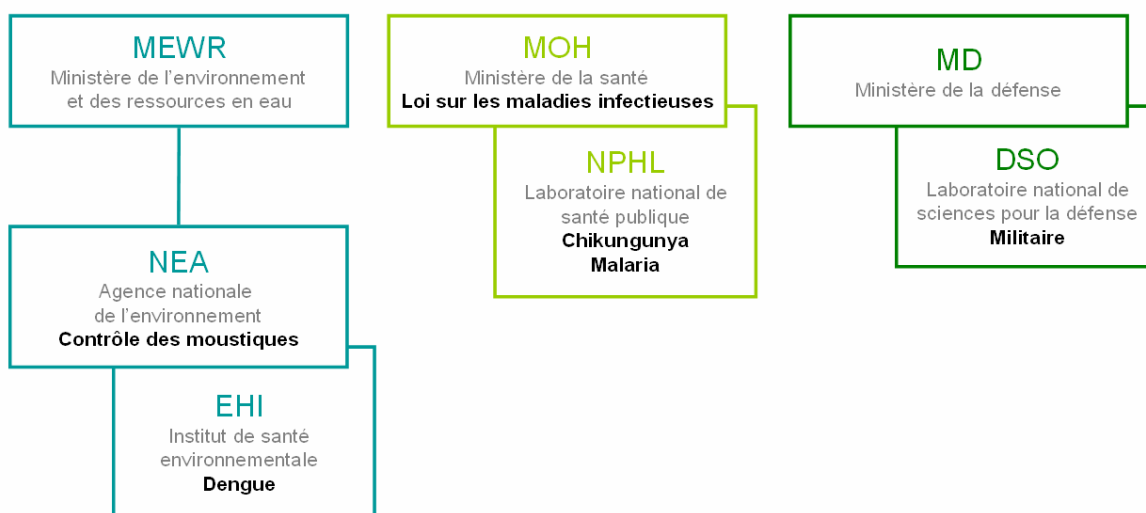


Figure 1 – Schéma des ministères et agences de santé publique impliquées dans les maladies infectieuses



Liberté • Égalité • Fraternité

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

AMBASSADE DE FRANCE

A SINGAPOUR

www.ambafrance-sg.org

SERVICE DE COOPERATION ET D'ACTION CULTURELLE

1. Institut de santé environnementale (EHI)

EHI a pour vocation de contrôler et surveiller les déterminants environnementaux qui peuvent influencer sur la santé de la population Singapourienne. Cette action se divise en trois principaux domaines : la qualité de l'air, le contrôle des maladies véhiculées par les aliments, et les maladies véhiculées par les animaux (surveillance des moustiques). Il poursuit à la fois des actions de santé publique et des activités de recherche.

Dans le cadre des maladies vectorielles humaines, ce sont principalement la Dengue et le Chikungunya qui sont étudiées. L'institut EHI est devenu en 2011 un centre de collaboration pour l'OMS³ pour le référencement et la recherche sur les arbovirus et leurs vecteurs associés.

EHI a d'ailleurs un rôle particulier concernant la Dengue à Singapour car il sert de centre national de surveillance et de référencement, et rapporte dans ce cadre directement au MOH.

2. Laboratoire national de santé publique (NPHL)

Le laboratoire national en santé publique (NPHL) a un rôle plus restreint au sein du Ministère de la santé (MOH). Il prend en charge la surveillance en santé publique sur toutes les maladies à déclaration obligatoire exception faite de la Dengue. Les échantillons de Malaria et de Chikungunya sont répertoriés et conservés, et participent à la constitution de la base de données en santé publique du MOH. Le NPHL ne poursuit pas d'activités de recherche mais peut être amené dans certains cas à publier ses résultats.

³ Pour plus d'informations sur les centres de collaboration de l'OMS à Singapour, merci de visiter la page suivante : http://apps.who.int/whocc/List.aspx?cc_code=SIN



Liberté • Égalité • Fraternité

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

AMBASSADE DE FRANCE

A SINGAPOUR

www.ambafrance-sg.org

SERVICE DE COOPERATION ET D'ACTION CULTURELLE

II. Chikungunya

Le virus du Chikungunya est associé à une maladie infectieuse, majoritairement tropicale, véhiculée par le moustique, et contre laquelle il n'existe pas de traitement spécifique à ce jour. Bien que l'infection soit rarement fatale, les symptômes associés à l'infection sont toutefois extrêmement handicapants, incluant, chez la majorité des patients, des douleurs articulaires persistantes jusqu'à plusieurs années après l'infection.

Le virus du Chikungunya est un alphavirus de la famille des *Togaviridae*. Il existe trois variantes du virus du Chikungunya, mais les antigènes de ces derniers sont assez proches pour qu'une infection par une variante du virus conduise à une immunité contre les autres formes du virus.

La première isolation du virus du Chikungunya date de 1953 en Tanzanie. Elle est présente en Afrique et en Asie du Sud Est (Figure 2). En Afrique, le cycle de transmission est principalement forestier et fait intervenir des primates et des vecteurs tels que *Aedes luteocephalus*, *Aedes furcifer* ou *Aedes taylor*. En revanche, le mode de transmission en Asie du Sud Est est principalement périurbain et repose sur des vecteurs tels que *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*.

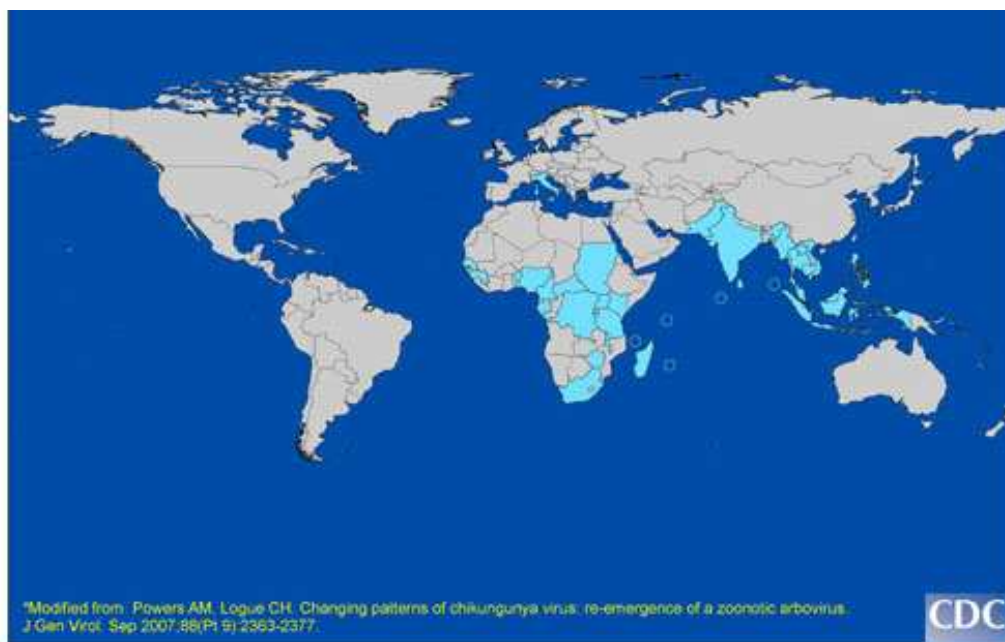


Figure 2– Distribution du Chikungunya dans le monde (2010)



Liberté • Égalité • Fraternité

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

AMBASSADE DE FRANCE
A SINGAPOUR

www.ambafrance-sg.org

SERVICE DE COOPERATION ET D'ACTION CULTURELLE

1. Le Chikungunya en chiffres

1.1 Dans le monde et en Asie du Sud Est

Son introduction en Asie serait plus récente et l'Asie du Sud-Est subit des épidémies récurrentes d'infection par le virus du Chikungunya. Une importante épidémie frappe l'Inde depuis début 2006, avec près de 1,25 millions de cas recensés et suspectés. En 2004-2005, une épidémie d'une ampleur sans précédent, a affecté plusieurs îles de l'Océan Indien avant de s'étendre à l'Inde et ultérieurement à l'Asie du Sud-Est, dont Singapour, où plus de 1000 cas d'infections par le virus ont été comptabilisés entre 2008 et 2009 (Figure 3).

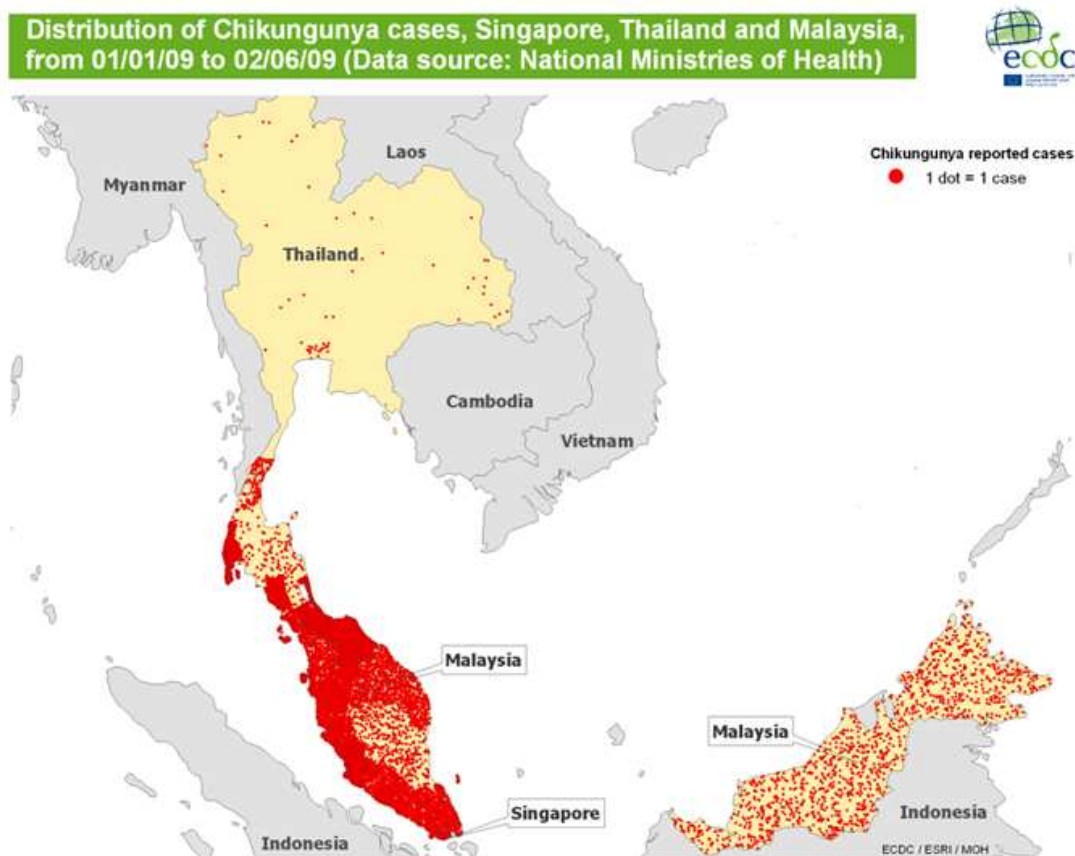


Figure 3 – Distribution des cas de Chikungunya en Asie du Sud Est (2009)



Liberté • Égalité • Fraternité

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

AMBASSADE DE FRANCE

A SINGAPOUR

www.ambafrance-sg.org

SERVICE DE COOPERATION ET D'ACTION CULTURELLE

1.2 A Singapour

Singapour a enregistré les premiers cas de Chikungunya sur son territoire en Janvier 2008. L'épidémie s'est rapidement répandue et a duré jusqu'en début d'année 2009 (Figure 4). Un total de 718 cas ont été reportés en 2008, dont 181 importés, ainsi que 341 cas en 2009 dont 66 importés. Le Chikungunya a depuis décembre 2008 pris sa place au coté de la Dengue et de la Fièvre Jaune dans les bulletins hebdomadaires du Ministère de la Santé en tant que maladie à déclaration obligatoire.

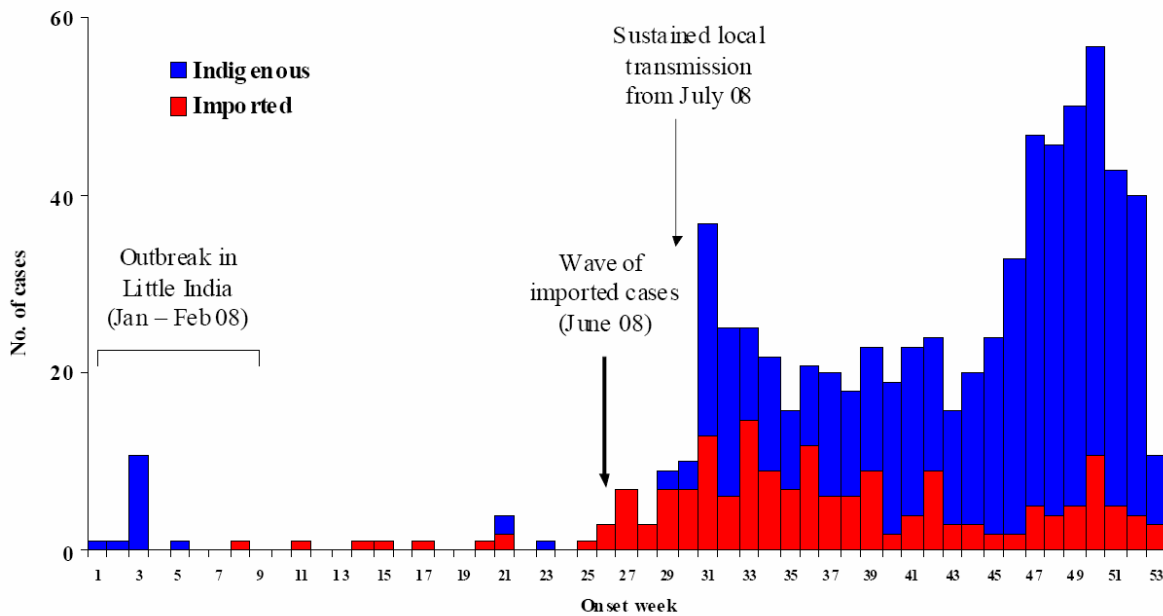


Figure 4 – Distribution des cas de Chikungunya lors de l'épidémie en 2008 à Singapour

2. La recherche sur le Chikungunya à Singapour

Le Chikungunya est une maladie nouvelle pour Singapour et la région d'Asie du Sud-Est. Cependant, son affiliation avec la Dengue permet d'adapter facilement les méthodes de diagnostics et de recherche à cette nouvelle émergence.

A*STAR – SIgN - Equipe de Lisa NG

L'équipe de Lisa NG, du laboratoire d'immunologie SIgN, concentre son travail sur l'adaptation du système immunitaire face à l'attaque virale du Chikungunya chez l'homme que l'on suppose être en lien direct avec les symptômes débilissants dans les articulations.



Liberté • Égalité • Fraternité

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

AMBASSADE DE FRANCE

A SINGAPOUR

www.ambafrance-sg.org

SERVICE DE COOPERATION ET D'ACTION CULTURELLE

Les travaux de recherche sont centrés sur l'action des différentes cytokines et de facteurs de croissance sur le virus du Chikungunya. Ces expériences sont basées sur les échantillons prélevés durant l'épidémie de Chikungunya à Singapour en 2008/2009. L'équipe travaille activement à l'identification de nouveaux biomarqueurs chez l'homme et l'animal en vue de développement thérapeutique. Par ailleurs, elle s'intéresse au rôle des leucocytes lors des infections *in vivo* du virus du Chikungunya (modèle humain et murin).

Un partenariat avec le CEA (Institut des maladies émergentes et des thérapies nouvelles, direction des sciences du vivant) est d'ailleurs en cours sous la tutelle du programme Hubert Curien de Singapour « Merlion ».

A*STAR – SIGN - Plateforme des anticorps

Le laboratoire de SIGN possède une grande expertise en développement d'anticorps monoclonaux. L'année dernière, cette équipe a pu isoler deux anticorps monoclonaux humains d'après des isolats de patients immunisés dont les propriétés neutralisantes ont été prouvées *ex vivo* sur les souches de *P. falciparum* et *P. vivax*⁴.

NUS – Ecole de médecine Yong Loo Lin – Justin CHU

L'équipe de Justin CHU travaille sur l'interaction complexe hôte-virus du CHIKV (Figure 5). Il utilise pour se faire une approche systématique avec une technique de « silencing » des gènes et espère identifier les protéines dont l'action influence la pathologie du virus. Son travail de recherche se fait en collaboration de Lisa NG, SIGN.

Son équipe profite d'une bourse de l'état dispensée l'année dernière pour rechercher les marqueurs auxquels se fixe le virus de manière spécifique⁵.

⁴ Voir à ce sujet le Bulletin électronique « Un traitement envisageable contre le virus du Chikungunya, grâce à une collaboration franco-singapourienne étroite » paru le 26 mai 2011 dans BE 74 Singapour, en téléchargement gratuit sur <http://www.bulletins-electroniques.com/> - <http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/066/66851.htm>

⁵ Voir à ce sujet le Bulletin électronique « De nouveaux financements pour la recherche sur les maladies infectieuses et en immunologie en 2010 » BE 68 Singapour, paru le 25 mai 2010, en téléchargement gratuit sur <http://www.bulletins-electroniques.com/> - <http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/063/63447.htm>



Liberté • Égalité • Fraternité

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

AMBASSADE DE FRANCE
A SINGAPOUR

www.ambafrance-sg.org

SERVICE DE COOPERATION ET D'ACTION CULTURELLE

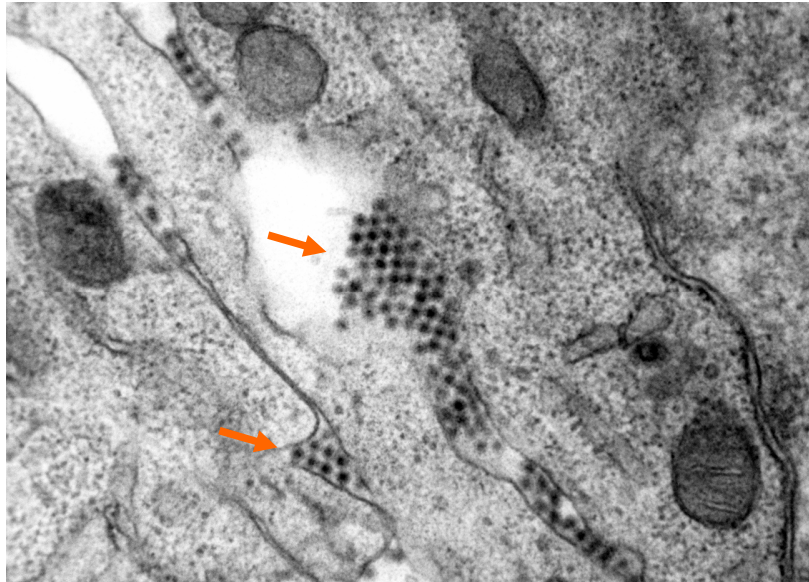


Figure 5 - Particules matures du virus Chikungunya (flèches) libérées par des myoblastes humains infectés. Credit : Justin CHU

Duke-NUS – département des maladies infectieuses émergentes – Equipe de Manoj KRISHNAN

L'équipe de Manoj Krishnan travaille sur différents virus dont celui du Chikungunya. Ces recherches portent sur la dynamique des particules virales lors des différents processus moléculaires du cycle de vie du virus. Le virus modèle de cette étude est celui du Chikungunya.

EHI

L'institut EHI poursuit des activités de recherche en diagnostic et épidémiologie. Il a élaboré un test de détection du Chikungunya lors de l'épidémie en 2008. Ses recherches portent également sur les modes de transmission du moustique à l'individu et le cycle de vie du virus.



Liberté • Égalité • Fraternité

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

AMBASSADE DE FRANCE

A SINGAPOUR

www.ambafrance-sg.org

SERVICE DE COOPERATION ET D'ACTION CULTURELLE

III. Dengue

L'OMS a classé en 1997 la Dengue en trois formes : la Dengue « classique », la Dengue hémorragique et la Dengue avec syndrome de choc. Depuis, les limitations de ce modèle sont apparues évidentes et en 2005 l'OMS propose une nouvelle classification en deux formes de Dengue : la Dengue et la Dengue sévère. Cependant, l'OMS n'a pas statué sur cette nouvelle proposition et nous convertissons la classification de 1997 en trois formes dans ce rapport.

L'expansion de la maladie de la Dengue est la plus rapide des pathologies émergentes arbovirales. A ce jour, il n'existe aucun remède contre la Dengue, bien que des recherches pour un vaccin soit en cours depuis les années 80. On ne peut traiter la maladie qu'en traitant les symptômes. Les formes graves de Dengue (fièvre hémorragique ou avec syndrome de choc) sont rares mais sévères, avec un taux de mortalité de 2,5% et une plus forte prévalence chez les jeunes enfants.

La Dengue peut prendre trois formes pathologiques : la Dengue, la Dengue hémorragique (DHF) et la Dengue avec syndrome de choc, les deux dernières étant une forme sévère de la première. Cette maladie virale est propagée principalement par le moustique *Aedes aegypti*, qui vit de manière prédominante dans les zones urbaines à semi-urbaines. La Dengue peut être transmise par d'autres moustiques tels que *A. albopictus* et *A. polynesiensis* mais de manière moins efficace.

Il existe quatre sérotypes différents pour le virus de la Dengue (famille flavivirus). Bien que similaires, ces quatre sérotypes portent des antigènes différents, un des obstacles à la création d'un vaccin qui se doit d'être tétravalent. Ainsi, il est possible d'être contaminé par la Dengue jusqu'à quatre fois dans sa vie.

Originellement limitée à l'Asie du Sud Est, l'incidence de la Dengue augmente d'année en année en colonisant de nouveaux territoires. On assiste également à des irruptions brusques de foyers infectieux. A cause de ses symptômes débilitants qui peuvent durer des semaines, le poids financier de cette pathologie est comparable à celle du VIH ou de l'hépatite C dans certains pays.

La Dengue est une maladie à déclaration obligatoire à Singapour depuis 1977 (Dengue hémorragique en 1972) ainsi qu'en France depuis 2006.

1. La Dengue en chiffres

1.1 Dans le monde et Asie du Sud Est

Le risque de contraction de la Dengue est en augmentation et l'OMS estime que 50 millions de personnes sont infectées chaque année par la Dengue.



Liberté • Égalité • Fraternité

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

AMBASSADE DE FRANCE

A SINGAPOUR

www.ambafrance-sg.org

SERVICE DE COOPERATION ET D'ACTION CULTURELLE

L'OMS estime que 50 000 personnes sont affectées par la forme hémorragique de la Dengue, avec un taux de mortalité de 2,5% en cas de prise en charge hospitalière mais qui peut aller jusqu'à 20% sans assistance médicale.

Bien que la répartition géographique de la Dengue soit mondiale (Figure 6), l'OMS évalue que 75% des cas ont lieu en Asie du Sud Est ou en Asie Pacifique. La Dengue peut être extrêmement difficile à combattre même dans des pays développés comme Singapour. Les sérotypes de virus DEN1 et DEN2 sont prévalents dans la région et dans une moindre mesure DEN3.

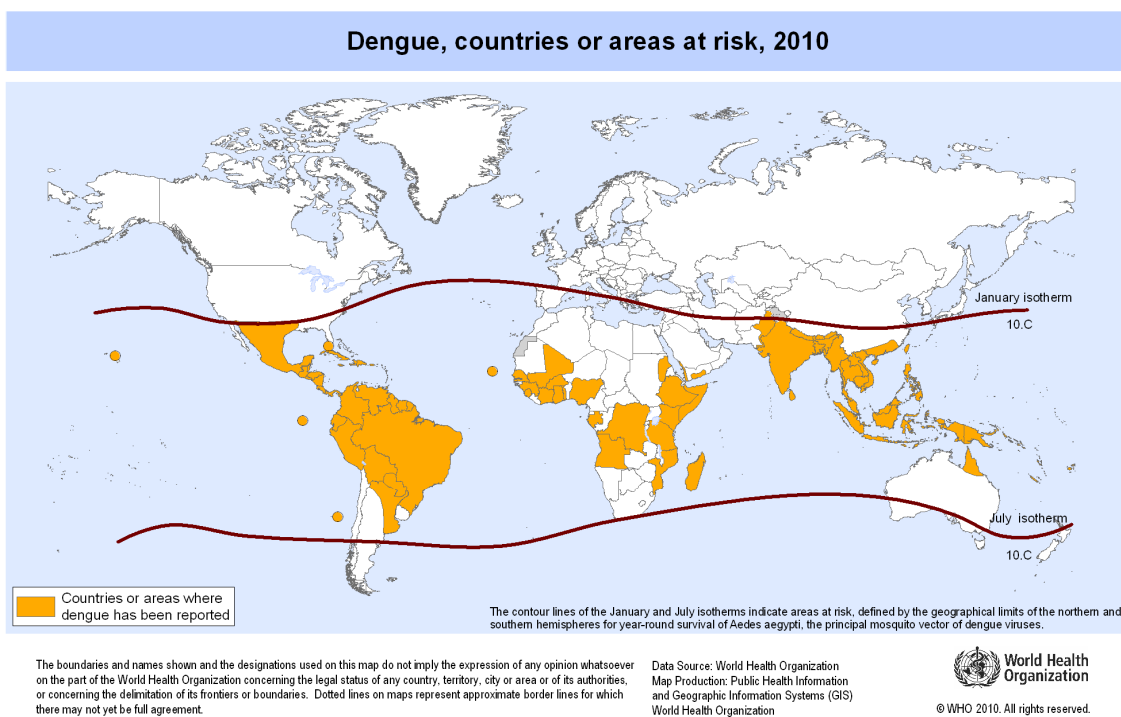


Figure 6 – Distribution de la Dengue dans le monde (2010)

1.2 A Singapour

Malgré un excellent système de contrôle et de prévention des vecteurs⁶, Singapour n'a pas été épargné par la recrudescence des cas de Dengue en Asie du Sud Est dans les années 2000. L'île a été particulièrement touchée en 2005, avec près de 14 000 cas sur l'année dont 400 de Dengue hémorragique alors qu'en moyenne de 2000 à 2010, Singapour a enregistré 5500 cas de Dengue par an (Figure 7).

⁶ Voir à ce propos le rapport d'ambassade *Prévention et recherche anti-vectorielles : le moustique, ennemi public n°1 à Singapour*, publié en 2006, en téléchargement gratuit sur <http://www.bulletins-electroniques.com/> - http://www.bulletins-electroniques.com/rapports/smm06_070.htm



Liberté • Égalité • Fraternité

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

AMBASSADE DE FRANCE

A SINGAPOUR

www.ambafrance-sg.org

SERVICE DE COOPERATION ET D'ACTION CULTURELLE

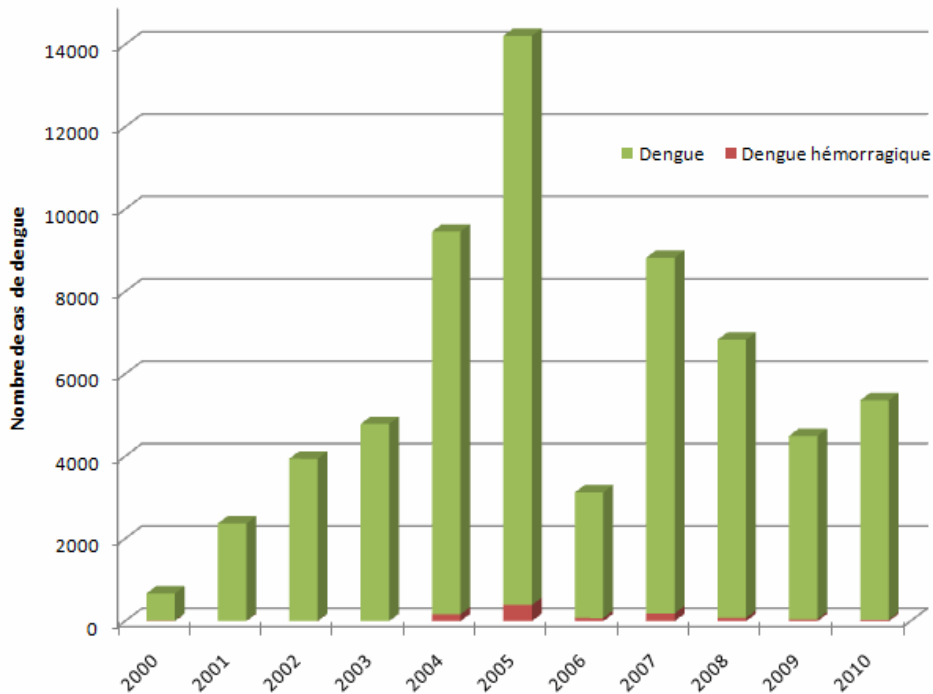


Figure 7 - Nombre de cas de Dengue et Dengue hémorragique à Singapour de 2000 à 2010

2. La recherche sur la Dengue à Singapour

La recherche sur la Dengue à Singapour est un enjeu de taille pour le pays : avec en moyenne 5500 cas de Dengue par an sur les dix dernières années, le système de santé singapourien doit faire face à un afflux de patients importants. Lors d'épidémies, les capacités des hôpitaux sont parfois débordées. Il est donc impératif pour Singapour de trouver de bon outils de pronostic et diagnostic afin de soulager les hôpitaux. Ce travail s'oriente principalement vers une meilleure prévision des patients qui risquent de développer une Dengue hémorragique ou de choc, et se reflète dans les thématiques de recherche choisies.

Dans un contexte de forte concurrence pour la création d'un vaccin protecteur contre les quatre sérotypes de la Dengue, le géant français Sanofi-Aventis a développé un candidat vaccin. S'il est commercialisé, ce sera le premier vaccin contre la Dengue au niveau mondial. Le vaccin est entré en Novembre 2010 dans la phase III d'essais cliniques en Australie et en Thaïlande. Des essais cliniques de phase II sont actuellement en cours à Singapour dont les résultats sont attendus pour fin 2011. Si les résultats sont concluants, une commercialisation du vaccin est envisageable d'ici 2015.



Liberté • Égalité • Fraternité

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

AMBASSADE DE FRANCE

A SINGAPOUR

www.ambafrance-sg.org

SERVICE DE COOPERATION ET D'ACTION CULTURELLE

A*STAR – SIgN - Equipe de Katja FINK

L'équipe dirigée par Katja FINK s'intéresse aux mécanismes de mémorisation du système immunitaire inné et acquis face à une multi-infection par différents sérotypes de la Dengue. Ce travail est étroitement lié à celui de la compréhension du déclenchement de la Dengue hémorragique et de la sur-réaction du système immunitaire. Les travaux sont menés à partir d'échantillons de patients humains.

Le but est de comparer :

- les mécanismes de mémorisation lors de l'activation du système immunitaire suite à une infection et sur le long terme
- les mécanismes de mémorisation entre infections primaires et secondaires

Ces recherches sont effectuées en collaboration avec le consortium sur la Dengue de Singapour, incluant entre autres partenaires : L'hôpital Tan Tock Seng, NUS (Université nationale de Singapour), Duke-NUS, EHI (Institut de santé environnementale) et Novartis Institute for Tropical Diseases.

NUS – Ecole de médecine Yong Loo Lin – Equipe de Mary NG

L'équipe dirigée par Mary NG est spécialisée dans les flavivirus de la Dengue et du virus du Nil Occidental (50/50). L'équipe fait partie du projet mené par Mrs. Leo de l'hôpital Tan Tock Seng (voir plus bas dans ce même chapitre, p14).

Ses recherches portent sur :

- d'un point de vue fondamental, l'assemblage des particules virales de la Dengue ainsi que l'implication des protéines hôtes dans ce processus. Le but est de développer des médicaments anti-viraux.
- d'un point de vue clinique, le screening de sérum de patients afin de trouver des molécules permettant un bon pronostic de la sévérité de la maladie dans le cas d'infection primaire et secondaire.

NUS – Ecole de médecine Yong Loo Lin – Equipe de Sylvie ALONSO

Les recherches de l'équipe de Sylvie ALONSO sont axées sur les relations hôtes-pathogènes avec les bactéries. L'équipe investigate la création de vaccins muqueux (principalement nasaux) sur différents virus dont celui de la Dengue en utilisant comme vecteur *Lactococcus lactis* bacterium. Le but est de réussir à exprimer des particules virales spécifiques de chaque sérotype par la bactérie et d'induire ainsi une réponse anticorps neutralisante. L'avantage d'un vaccin muqueux est double : il permet de réduire les coûts et les risques sanitaires en supprimant l'usage de la seringue et il permet également d'induire une réponse du système immunitaire systémique.

Alliance MIT-NUS - SMART maladies infectieuses

L'alliance SMART entre l'Université Nationale de Singapour (NUS) et le MIT (Massachusetts Institute of Technology) a été formalisée en 2007 avec le concours de la NRF (Fondation



Liberté • Égalité • Fraternité

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

AMBASSADE DE FRANCE

A SINGAPOUR

www.ambafrance-sg.org

SERVICE DE COOPERATION ET D'ACTION CULTURELLE

Nationale pour la Recherche de Singapour). Le département des maladies infectieuses poursuit de nombreux projets dont deux sur la Dengue.

Le premier projet consiste à identifier de nouveaux biomarqueurs pour la détection et le diagnostic précoce de la Dengue.

Le second s'intéresse à l'identification par screening en masse de cellule unique productrice d'anticorps spécifiques aux antigènes viraux.

Tan Tock Seng Hospital – Centre des maladies transmissibles – Equipe de LEO Yee Sin

Le centre des maladies transmissibles de l'hôpital Tan Tock Seng est depuis plusieurs décennies le centre de référence en matière de recherche et traitement clinique pour les maladies infectieuses. L'équipe du professeur Leo a bénéficié en Décembre 2008 d'un financement exceptionnel de la part du conseil médical national pour la recherche (sous tutelle du Ministère de la santé) pour endiguer la Dengue à Singapour avec une enveloppe de 25 millions SGD (14,4 millions €) sur cinq ans.

Ce programme de santé publique poursuit des recherches fondamentales et cliniques pour atteindre ses objectifs :

- Le programme a permis de caractériser un anticorps humain contre la Dengue.
- Le maintien et le suivi de la cohorte EDEN. Cette cohorte comporte plus de 2000 patients dont 300 avec des cas confirmés de Dengue. Elle a pour but d'examiner la phase clinique précoce de la maladie (trois premiers jours de fièvre) pour identifier des biomarqueurs déterminant la sévérité de la Dengue.
- Une étude rétrospective nommée ARDENT recense 4000 cas de Dengue à Singapour de 2005 à 2008.
- Une clinique spécialisée dans le traitement de la Dengue a pu être construite, attenante à l'hôpital. Cette infrastructure accueille environ 200 patients, dont 60% sont des cas de Dengue confirmés. Ce centre de soin permet des études cliniques de recherche approfondies sur la progression de la maladie chez les adultes.
- Une refonte de la gestion des patients atteints de forme légère de Dengue a également été établie afin de soulager la prise en charge hospitalière.

Duke-NUS – département des maladies infectieuses émergentes

Duke-NUS possède un département sur les maladies infectieuses émergentes, dirigé par Duane Gubler, personne de référence sur les recherches sur la Dengue, qui a travaillé au Center for Disease Control and Prevention (CDC) aux Etats-Unis et pour l'OMS. En conséquence, une majorité de ce département s'intéresse à la Dengue :

L'équipe de **Subhash VASUDEVAN** centralise ses efforts sur la « réutilisation » de molécules anti-virales déjà testées en essais cliniques pour des maladies virales similaires mais qui n'ont pas été mises sur le marché. Ces molécules dont l'innocuité a déjà été prouvée sont testées sur modèles murins, et sont en passe d'être testées chez l'homme d'ici la fin de l'année.



Liberté • Égalité • Fraternité

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

AMBASSADE DE FRANCE

A SINGAPOUR

www.ambafrance-sg.org

SERVICE DE COOPERATION ET D'ACTION CULTURELLE

L'équipe d'**OOI Eng Eong** s'intéresse à l'amélioration du pronostic de sévérité de la Dengue, en particulier aux déterminants qui conduisent à leur forme sévère : Dengue de choc et Dengue à fièvre hémorragique. Ces travaux s'articulent autour de l'étude de l'attaque virale sur monocytes chez les humains et des anticorps neutralisant qui en résultent :

- l'identification de réponse biologique précoce qui permet de prédire la sévérité ultérieure de la maladie
- La caractérisation des déterminants viraux qui influent sur la virulence et la transmission du virus.

Ces recherches sont effectuées sur des cohortes de patients dont la détection a été précoce, avec un suivi sur quatre semaines.

L'équipe d'**Azlinda ANWAR** étudie la réplication virale et le tropisme tissulaire du virus de la Dengue. Dans ce cadre, elle caractérise les facteurs hôtes qui influent sur la réplication virale en utilisant une banque de petits ARN interférents. Une fois ces facteurs identifiés et analysés, le but est de créer une protéine mimique. Ces travaux sont effectués *in vitro* sur cellules humaines du foie. L'équipe étudie également les récepteurs viraux, afin de trouver des inhibiteurs de ces récepteurs au potentiel pharmaceutique. Elle est également impliquée dans la validation du potentiel pharmaceutique de certaines molécules avec une entreprise.

Des expériences *in vitro* suggèrent que les anticorps non-neutralisants peuvent favoriser l'infection des macrophages par le virus de la Dengue. Il est donc important, de n'inclure que des épitopes neutralisant, afin de minimiser le risque de formes sévères de la Dengue. L'équipe de **LOK Shee Mei** s'intéresse aux mécanismes de neutralisation par anticorps monoclonaux et au développement de molécules cibles anti-virales pour la fabrication d'un vaccin. L'équipe investigate, grâce à des techniques de biologie structurale (cristallographie au rayon X et cryo-microscopie électronique), l'interaction des anticorps avec la protéine d'enveloppe E.

EHI

EHI poursuit des activités de recherche sur la Dengue, pour une meilleure compréhension du vecteur et de la propagation de la maladie chez l'homme. Les travaux comprennent :

- le recensement des vecteurs de transmission de la Dengue sur le territoire singapourien
- l'identification des facteurs environnementaux favorisant la transmission et leur prévention
- le cycle de développement du moustique et son influence sur la transmission
- le référencement des cas de Dengue sur le territoire Singapourien ainsi que leur stéréotypage.
- Prédiction par modélisation des foyers de Dengue en fonction des facteurs environnementaux et humains (en partenariat avec NUS, Dr Alex Cook, Statistics & Applied Probability)



Liberté • Égalité • Fraternité

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

AMBASSADE DE FRANCE

A SINGAPOUR

www.ambafrance-sg.org

SERVICE DE COOPERATION ET D'ACTION CULTURELLE

EHI travaille également à l'élaboration d'un kit de détection à partir de prélèvement de la salive. Ce nouveau kit permettrait en 90 minutes de prouver ou non la séropositivité d'un patient au virus de la Dengue et ce durant le stade précoce de la maladie. Le kit a été testé à Singapour entre 2005 et 2007 sur 140 patients et montre des résultats positifs. Les essais cliniques se sont désormais étendus au Sri Lanka⁷.

NTU – Département des sciences biologiques – Equipe de Julien LESCAR

L'équipe de Julien LESCAR s'intéresse à la biologie structurale des protéines liées aux maladies infectieuses (cristallographie aux rayons X). Ces travaux sur la Dengue sont axés sur la résolution de structures 3D des protéines virales NS3 et NS5 dans des configurations avec ligand, avec inhibiteur. Ils ont permis d'identifier par déduction des inhibiteurs potentiels de ces protéines. Ces travaux sont effectués en collaboration étroite avec l'équipe française « Architecture et fonctions des macromolécules biologiques », UMR 6098, unité mixte du CNRS, de l'Université de Provence et l'Université de la Méditerranée.

Novartis Institute for Tropical Diseases

Cet établissement est un partenariat public-privé créé en 2002 dans le but d'accélérer la découverte et la mise sur le marché de petites molécules pour la Dengue, la Malaria et la Tuberculose. Concernant la Dengue, Novartis a décidé de s'orienter vers la découverte de petites molécules et non pas de vaccins comme la plus part des entreprises pharmaceutiques. Le laboratoire s'est orienté vers le développement de molécules inhibitrices des étapes clé du développement du virus tel que la fusion avec la membrane, la réplication ou encore l'étape de fusion avec l'ADN. Grâce à la résolution de structure 3D de protéines clé du virus tel que l'ARN polymérase ou l'hélicase, des inhibiteurs ont été identifiés et développés.

⁷Voir à ce sujet l'article de BE 75 Singapour « EHI développe un kit diagnostique pour la Dengue avec un simple prélèvement de salive » téléchargeable gratuitement sur le site <http://www.bulletins-electroniques.com/> - <http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/067/67322.htm>



Liberté • Égalité • Fraternité

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

AMBASSADE DE FRANCE

A SINGAPOUR

www.ambafrance-sg.org

SERVICE DE COOPERATION ET D'ACTION CULTURELLE

IV. Malaria

Bien que la situation se soit considérablement améliorée depuis les années 2000, avec un recul du taux de mortalité dans la région de 44 % d'après l'OMS, la situation épidémiologique de la Malaria demeure critique et seul deux pays sont considérés comme exempts de Paludisme : Singapour et la république du Brunei.

La Malaria, autrement appelée Paludisme, est causée par un parasite *Plasmodium* véhiculés par le moustique *Anophèles*, dont cinq formes affectent l'être humain, *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* et *P. Malariae*, présents uniquement chez l'homme et une forme simiesque *P. knowlesi*. Les formes symptomatiques de la maladie sont multiples et l'on distingue les cas de Malaria « modérés » de ceux dit « sévères », qui sont généralement létaux. On compte en 2008, 243 millions de personnes affectées par cette maladie et 863 000 décédées de cause de Malaria dans le monde.

1. La Malaria en chiffres

1.1 Dans le monde et en Asie du Sud Est

La Malaria est présente sur les quatre continents possédant des zones tropicales et équatoriales (Figure 8). La région Asie Pacifique reste la deuxième zone la plus touchée mondialement et compte pour environ 10 % des morts dus à cette maladie, après le continent africain.

Ce parasite très versatile (particulièrement *P. falciparum*) en fait un champion du phénomène de multi-résistance. La situation est particulièrement critique en Asie du Sud Est, pour une raison que l'on ignore. De récentes études montrent que le dernier traitement introduit, ACTs, est déjà en train de perdre de son efficacité dans la zone frontière Thai-Cambodge. Le besoin de trouver une nouvelle catégorie de traitement devient donc urgent.



Liberté • Égalité • Fraternité

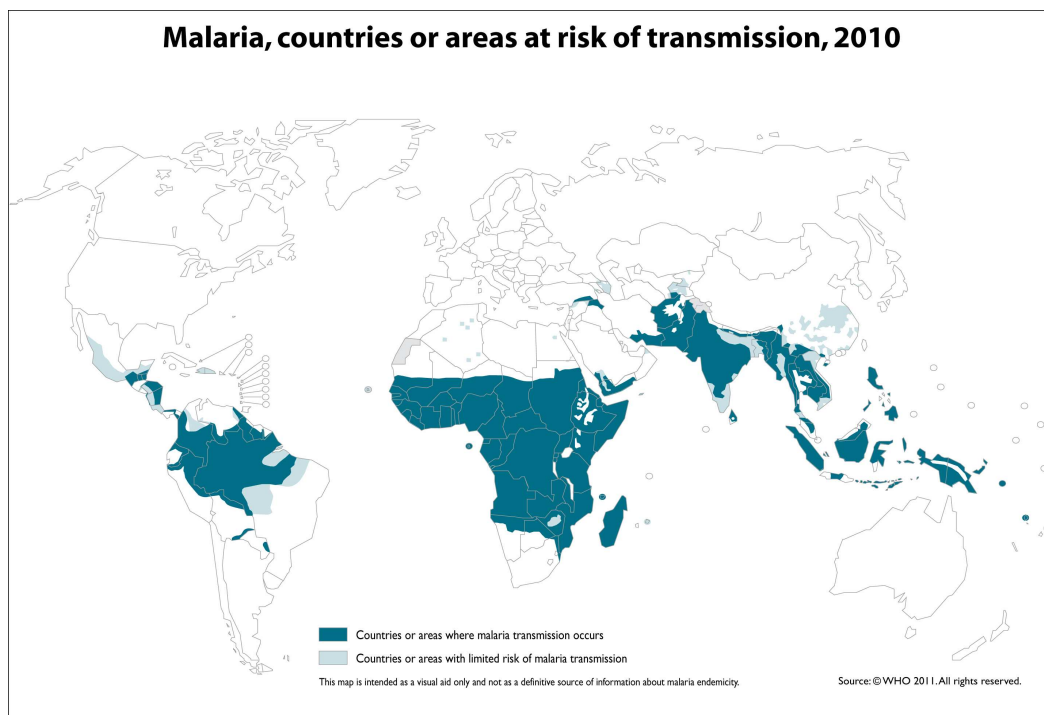
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

AMBASSADE DE FRANCE

A SINGAPOUR

www.ambafrance-sg.org

SERVICE DE COOPERATION ET D'ACTION CULTURELLE



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.



Figure 8 – Distribution de la Malaria dans le monde (2010)

1.2 A Singapour

Singapour est le seul pays d'Asie du Sud Est avec le Brunei à être déclaré « pays sans Paludisme » par l'OMS depuis Novembre 1982.

Sur la période 2003-2007 Singapour a enregistré en moyenne 150 cas de Paludisme par an, dont une majorité de *P. vivax* (68%), suivi de *P. falciparum* (30%).

2. La recherche sur la Malaria à Singapour

A*STAR – SIgN - Equipe de Laurent RENIA

L'équipe de Laurent Rénia s'attache à comprendre l'influence du système immunitaire dans le Paludisme. Ces recherches s'orientent sur :



Liberté • Égalité • Fraternité

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

AMBASSADE DE FRANCE

A SINGAPOUR

www.ambafrance-sg.org

SERVICE DE COOPERATION ET D'ACTION CULTURELLE

- La compréhension de la séquestration des globules rouges infectés par le parasite et comment le système immunitaire peut favoriser ou interférer avec ce processus biologique impliqué dans la pathologie induite par l'infection.
- l'identification d'antigènes impliqués dans l'immunité contre l'infection par le parasite et la caractérisation de corrélats de protection pour permettre le développement rationnel de vaccins.

Le laboratoire d'immunobiologie contre la Malaria, du Singapore Immunology Network (SIgN) institut biomédical de A*STAR (Agency for Science, Technology and Research) est un laboratoire associé international (LIA), de l'unité UMR U945 (Unité mixte INSERM-Université Paris VI).

Alliance MIT-NUS - SMART maladies infectieuses

L'alliance SMART entre l'Université Nationale de Singapour (NUS) et le MIT (Massachusetts Institute of Technology) a été formalisée en 2007 avec le concours de la NRF (Fondation Nationale pour la Recherche de Singapour). Le département des maladies infectieuses poursuit de nombreux projets dont un sur le Paludisme.

Ce projet vise à allier les connaissances poussées en biologie avec les techniques novatrices de la mécano-biologie telles que les pinces optiques, la tomographie optique, la microscopie à force atomique etc. pour améliorer la compréhension des mécanismes d'invasion de la Malaria dans le corps humain et les différentes phases de développement du parasite.

NUS – Division de bio-ingénierie et département de génie mécanique – Equipe de LIM

Chwee Teck

L'équipe de LIM Chwee Teck s'intéresse aux propriétés mécaniques et microfluidiques des cellules. En particulier, ces travaux s'orientent sur les changements biomécaniques et structurels des cellules infectées, et en quoi ces modifications induisent une pathologie. Dans le cadre de ces études sur la Malaria, l'équipe tente de comprendre la perte d'élasticité et la déformation des hématies suite à l'infection par le parasite *P. falciparum*.

NUS – Ecole de médecine Yong Loo Lin – Equipe de Kevin TAN

L'équipe de Kevin TAN s'occupe d'investiguer les mécanismes qui conduisent le parasite *P. falciparum* à déclencher sa mort cellulaire programmée. L'objectif de ces études est de déterminer les étapes clés de cette mort programmée afin de pouvoir l'induire par médicaments dans le cadre de thérapie novatrice contre la malaria. L'équipe travaille sur ces recherches en partenariat avec le chimiste M. J. Lear, présenté ci-après.

NUS – Département de chimie – Equipe de M.J. Lear

L'équipe de M.J. Lear est spécialisée en chimie organique et synthèse. Elle travaille sur la synthèse totale d'un anti-Malarial, le Bielschowskysin, dont l'extraction naturelle est



Liberté • Égalité • Fraternité

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

AMBASSADE DE FRANCE
A SINGAPOUR

www.ambafrance-sg.org

SERVICE DE COOPERATION ET D'ACTION CULTURELLE

extrêmement coûteuse et complexe. Le Bielschowskysin est un anti-viral prometteur découvert en 2005.

NUS – Département de statistique et probabilité appliquée – Equipe de TEO Yik Ying,

L'équipe de TEO Yik Ting travaille sur un projet appelé MalariaGen⁸. L'équipe développe dans ce cadre des recherches sur le Paludisme en Afrique et en Asie sur deux aspects principaux :

- l'analyse génomique dans les populations étudiées de facteurs génétiques de protection contre le parasite du Paludisme
- l'analyse des génomes entiers des différentes souches de *P. falciparum* (plus d'une centaine à ce jour) afin de comprendre, d'identifier et de localiser l'émergence de multi-résistances.

NTU – Département des sciences biologiques

Le département des sciences biologiques possèdent plusieurs équipes travaillant sur la problématique du Paludisme.

L'équipe de **Zbynek BOZDECH** s'intéresse aux mécanismes de régulation associés au cycle de vie complexe du parasite *Plasmodium* dans le corps humain. Ces travaux s'articulent autour de trois thèmes :

- Analyse génomique d'isolats de patients afin de mieux comprendre la régulation transcriptionnelle qui contrôle la multi-résistance à l'artémisine.
- Protéomique quantitative durant la phase érythrocyte pour obtenir des profils de concentration protéiques et suivre les modifications lors du développement du parasite dans cette phase.
- Etudes de la régulation épigénétique des contrôles de transcription de *Plasmodium* et du rôle des histones désacétylases dans la conformation de la chromatine en relation avec l'infection.

L'objectif de l'équipe de **Peter PREISER** est d'étudier les mécanismes d'évasion déployés par le parasite face aux attaques du système immunitaire. Les recherches sont réparties sur plusieurs thèmes :

- L'entrée des mérozoïtes dans la circulation sanguine et les hématies, plus particulièrement sur les protéines homologues fixant les réticulocytes. Ces travaux sont effectués sur modèles murins (*P. yoelii*) et humains (*P. falciparum*).
- Le rôle des familles multi-géniques STEVOR et PIR et leurs régulations transformationnelles.

⁸ Pour plus d'informations sur MalariaGen (malaria genomic epidemiology network) <http://www.malariagen.net/>



Liberté • Égalité • Fraternité

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

AMBASSADE DE FRANCE

A SINGAPOUR

www.ambafrance-sg.org

SERVICE DE COOPERATION ET D'ACTION CULTURELLE

L'équipe de **Julien LESCAR** s'intéresse à la biologie structurale des protéines liées aux maladies infectieuses (cristallographie aux rayons X). Ces travaux sur la Malaria portent sur la résolution de la structure 3D de protéines bien identifiées de *P. falciparum*. Ils sont effectués en partenariat avec Peter PREISER et Zbunec BOZDECH présentés précédemment.

Novartis Institute for Tropical Diseases

Cet établissement est un partenariat public-privé créé en 2002 dans le but d'accélérer la découverte et la mise sur le marché de petites molécules pour la Dengue, la Malaria et la Tuberculose. En particulier, concernant la Malaria, NITD souhaite réussir à développer un médicament à uni-dose contre *P. falciparum* et un médicament contre *P. vivax*. Le laboratoire a notamment découvert une molécule prometteuse contre *P. falciparum* et *P. vivax* l'année dernière : NITD609, de la famille des spiroindolones. L'avantage majeur de cette découverte est que sa structure diffère des familles de traitements « classiques » pour lesquelles des résistances apparaissent déjà dans les populations⁹.

⁹Pour plus d'informations sur le sujet, voir le BE Singapour 71, « Découverte d'une molécule anti-malarienne d'un genre nouveau » en téléchargement gratuit sur le site <http://www.bulletins-electroniques.com/> - <http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/065/65171.htm>



Liberté • Égalité • Fraternité

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

AMBASSADE DE FRANCE

A SINGAPOUR

www.ambafrance-sg.org

SERVICE DE COOPERATION ET D'ACTION CULTURELLE

Conclusion

Singapour, pays équatorial, a depuis toujours fait face aux maladies infectieuses. Les premières interventions gouvernementales ont été effectuées au niveau sanitaire dans les années 1990 et surtout en 2000, lorsque Singapour s'est rendu compte qu'il fallait aller plus loin qu'une prévention vectorielle pour combattre les maladies arbovirales.

Singapour s'est engagé dans la recherche dans les maladies infectieuses dès la genèse de la recherche dans les sciences biomédicales sur son territoire. Tous les acteurs de la recherche dans le paysage Singapourien y participent : les universités scientifiques NUS (Université Nationale de Singapour) et NTU (Université technologique de Nanyang), l'agence de recherche gouvernementale A*STAR, ainsi que les hôpitaux tels que SGH (Singapore general hospital) ou TTSH (Tan Tock Seng hospital).

La maladie infectieuse qui bénéficie du plus d'attention, de projets de recherche et de financements, est de loin la Dengue, seule maladie infectieuse qui sévit encore à Singapour de manière endémique. Avec ses milliers de cas annuels, Singapour a un véritable intérêt et un vivier de patients conséquent pour effectuer des recherches cliniques d'envergure.

Les recherches sur la Malaria sont plus éparées mais restent fortes et Singapour est idéalement placé pour poursuivre des travaux de qualité dans ce domaine.

Le Chikungunya, maladie infectieuse introduite il y a seulement quelques années sur le territoire a bénéficié de la réponse prompt et efficace du monde de la recherche singapourien et de la réactivité des pouvoirs publics. Les recherches sur le Chikungunya restent modestes et il est probable que leur pérennité sera influencée par l'apparition ou non de futures épidémies.



Liberté • Égalité • Fraternité

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

AMBASSADE DE FRANCE

A SINGAPOUR

www.ambafrance-sg.org

SERVICE DE COOPERATION ET D'ACTION CULTURELLE

Sources

Chikungunya

Review - Changing patterns of Chikungunya virus: re-emergence of a zoonotic arbovirus [Anglais]

Dossier de presse 2011 sur le Chikungunya du ministère du travail et de la santé français [Français]

Malaria

Rapport mondial de l'OMS sur la Malaria (2010) [Anglais]

Fiche descriptive sur la Malaria en Asie du Sud Est de l'OMS (2009) [Anglais]

Dengue

Dengue prevention and 35 years of vector control in Singapore (2006) [Anglais]

Mise à jour de la situation de la Dengue en Asie du Sud Est par l'OMS (2010) [Anglais]

Dossier de presse 2011 sur la Dengue du ministère du travail et de la santé français [Français]

Site Internet

Organisation mondiale de la santé - OMS - <http://www.who.int/en/>

Ministère de la santé singapourien - MOH – <http://www.moh.gov.sg>

Bulletin épidémiologique trimestriel et Bulletin hebdomadaire des maladies infectieuses

<http://www.moh.gov.sg/mohcorp/publicationsnewsbulletins.aspx>

Centre pour le contrôle et la prévention des maladies aux Etats-Unis - CDC -

<http://www.cdc.gov/>

Centre européen pour la prévention et le contrôle des maladies - ECDC - <http://ecdc.europa.eu/>

Ministère du travail, de l'emploi et de la santé français - <http://www.sante.gouv.fr/>

Institut Pasteur – <http://www.pasteur.fr/>

Université nationale de Singapour - NUS - <http://www.nus.edu.sg/>

Université technologique de Nanyang – NTU - <http://www.ntu.edu.sg/>

Agence gouvernementale de la recherche singapourienne - A*STAR - <http://www.a-star.edu.sg/>

Institut de santé environnementale - EHI -

http://app2.nea.gov.sg/environmental_health_institute.aspx

Bulletins électroniques – BE - <http://www.bulletins-electroniques.com/>