

La recherche biomédicale à Singapour

REDACTEUR

ADELINE MARTIN

REVISION

PASCAL LOUBIERE

JUILLET 2014

Sommaire

Introduction.....	3
I. Axes prioritaires de recherche	5
I.1. Cancer.....	5
I.2. Accident Vasculaire Cérébral (AVC).....	8
I.3. Maladies métaboliques & cardiovasculaires	8
I.4. Neurosciences & Maladies Neuro-dégénératives	9
I.5. Maladies de la peau	10
I.6. Imagerie.....	10
I.7. Essais cliniques	11
II. Description des entités de recherche.....	12
II.1. National Healthcare Group (NHG)	15
II.1.1. National Skin Centre (NSC)	15
II.1.2. Institute of Mental Health (IMH).....	16
II.2. SingHealth	17
II.2.1. National Cancer Centre Singapore (NCCS)	17
II.2.2. National Heart Centre Singapore (NHCS)	18
II.2.3. National Dental Centre Singapore (NHDS)	18
II.2.4. Singapore National Eye Centre (SNEC).....	18
II.2.5. National Neuroscience Institute (NNI)	20
II.3. National University Health System (NUHS)	21
II.3.1. National University Cancer Institute, Singapore (NCIS).....	21
II.3.2. National University Heart Centre, Singapore (NUHCS)	22
II.3.3. Faculty of Dentistry	22
II.3.4. Yong Loo Lin School of Medicine	23
II.4. National University of Singapore (NUS)	24
II.4.1. Department of Biomedical Engineering	24
II.4.2. Department of Biological Sciences	25
II.4.3. Department of Chemical & Biomolecular Engineering	26
II.4.4. Department of Chemistry	27
II.4.5. Duke-NUS Graduate Medical School	27
II.4.6. The Mechanobiology Institute Singapore (MBI)	28
II.4.7. Cancer Science Institute (CSI)	29
II.5. Nanyang Technological University (NTU)	31
II.5.1. School of Biological Sciences (SBS)	31
II.5.2. School of Chemical and Biomedical Engineering (SChBE)	31
II.5.3. School of Medicine Lee Kong Chian	32
II.6. L'Agence pour la Science, la Technologie et la Recherche (A*STAR)	34
II.6.1. Bureau pour la Recherche Biomédicale (BMRC)	34
II.6.2. Programme Sciences Biomédicales, BMS.....	35
II.6.3. Centres et Instituts de recherche d'A*STAR.....	36
II.7. Collaborations entre entités singapouriennes	38
II.7.1. Institut National de la Recherche en Neurosciences de Singapour (NNRIS)	38
II.7.2. Skin Research Institute of Singapore (SRIS).....	38
II.7.1. Singapore Centre for Nutritional Sciences, Metabolic Diseases, and Human Development (SiNMeD) et Clinical Nutrition Research Centre (CNRC).....	39
II.7.2. Image & Pervasive Access Lab (IPAL)	39
III. Collaborations avec la France : opportunités et mécanismes.....	40
Conclusion	43
ANNEXE 1 : Groupes de Recherche du SERI	45
ANNEXE 2 : Laboratoires du Department of Biomedical Engineering, NUS	46
ANNEXE 3 : Cartographie de la coopération scientifique biomédicale France-Singapour	47
ANNEXE 4 : Quelques chercheurs français occupant des postes clés	48

Les données de ce document sont issues de différentes sources et peuvent être sujettes à réactualisation, ou ne pas être exhaustives, aussi est-il conseillé de vérifier l'actualité de ces informations sur les url dédiées.

Les noms des institutions et des programmes de financement ne sont pas traduits, ce qui est un choix délibéré afin de faciliter une recherche personnelle ultérieure. De plus, de nombreux acronymes sont utilisés, ce qui résulte autant d'un trait culturel de Singapour que d'une volonté d'alléger le texte.

Introduction

L'écosystème de R&D singapourien favorise les liens entre institutions publiques, universités, centres de recherche et entreprises, via des clusters et des projets communs avec transfert technologique. De plus, la petite taille de Singapour lui impose un vivier de chercheurs limité, et donc la nécessité d'établir des priorités. Les axes stratégiques et les priorités de recherche, et donc de financement, sont déterminés par le gouvernement, via des plans quinquennaux notamment, permettant d'injecter d'importantes sommes dans la recherche et l'innovation. Ces thèmes de recherche représentent les secteurs de renforcement économique les plus prometteurs pour la cité-Etat à long terme, ou correspondent à des problématiques auxquelles fait face sa population (la demande en eau croissante par exemple). Certains domaines se développent donc très rapidement tandis que d'autres sont moins dynamiques puisque ne constituant pas une priorité.

Une réorientation des priorités en recherche s'est opérée depuis 2009 pour encourager le secteur des sciences de la vie, qui ne bénéficiait que de 3,6 % du montant alloué à la recherche publique en 2009. En 2010, le Premier Ministre a annoncé que le gouvernement singapourien investirait un budget total de SGD 16,1 milliards pour la recherche, l'innovation et l'entrepreneuriat, pour les cinq années suivantes (2011 à 2015), en augmentation de 20 % par rapport au quinquennat précédent. L'objectif de ce financement est de continuer à supporter la recherche fondamentale et translationnelle afin de développer les savoir-faire, mais également d'attirer plus de chercheurs, de favoriser les collaborations et la création d'entreprises afin de lier la recherche et l'industrie.

Dans ce plan quinquennal encore en vigueur, l'investissement dans les sciences biomédicales est l'un des plus importants puisque sur ce budget total, SGD 3,7 milliards (soit 2 milliards d'euros ; 23% du budget total) leur sont consacrées.

Parmi les efforts du gouvernement, l'annonce d'une augmentation des fonds consacrés au soin de la personne pour répondre à la demande de la population vieillissante a été faite en 2011. De plus, des discussions sont en cours pour rallonger la liste des médicaments autorisés dans la cité-Etat. Actuellement cette liste, établie en 2010, comporte plus de 1000 médicaments¹ considérés comme rentables et est régulièrement mise à jour avec l'aide des médecins.

Enfin, l'effort d'investissement est également porté par le secteur privé, attiré par l'attractivité de Singapour. En 2002, 69% du financement total de la R&D biomédicale étaient apportés par les multinationales, proportion grimpant à 80% en 2011².

1

http://www.moh.gov.sg/content/moh_web/home/costs_and_financing/schemes_subsidies/drug_subsidies.html

² Pour en savoir plus, il existe un rapport d'Ambassade intitulé « Innovation à Singapour : état des lieux et perspectives », 2014, <http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/75139.htm>

Si l'on considère que le marché de la santé en Asie est estimé à 120 milliards d'euros, et qu'il devrait s'accroître de 5 à 10 % d'ici 2015, que près d'un tiers de la population d'Asie du Sud sera atteinte d'une maladie chronique d'ici deux ans, l'intérêt public et économique de développer des produits et technologies dans ce domaine apparaît évident. Singapour est devenue un pôle de référence pour l'Asie-Pacifique dans les secteurs de la santé et est même la destination privilégiée pour le tourisme médical.

Actuellement, près de 7000 chercheurs sont impliqués dans la R&D biomédicale au sein de plus de 50 entreprises, des universités, et de 30 instituts du secteur public. Ainsi de nombreux hôpitaux, cliniques ou instituts spécialisés, voient le jour, de même que des centres de recherche. La troisième des écoles de médecine de Singapour, créée en 2013, prévoit par exemple de recruter plus de 400 spécialistes et chercheurs dans le domaine de la santé, toutes spécialités confondues, d'ici 2015.

Ce document a pour vocation de faire un état des lieux des principaux axes et acteurs académiques de la recherche biomédicale à Singapour. Il vise à identifier les priorités dans le domaine de la recherche académique, à recenser les différents acteurs et instituts correspondant, et à présenter les collaborations en cours avec la France et les opportunités.

I. Axes prioritaires de recherche

A cause de sa population vieillissante - plus d'un million de seniors de plus de 60 ans attendus d'ici 2030 - les axes de recherche de Singapour dans le domaine biomédical sont largement influencés par cette caractéristique. Ainsi, en dehors des études sur les maladies tropicales, ils incluent tous cette composante dans les thèmes prioritaires.

Les maladies tropicales et infectieuses représentent aussi une priorité à Singapour, avec les risques permanents d'épidémie de dengue et de Chikungunya, mais ce thème de recherche est moins développé en France et la cité-Etat possède déjà de nombreuses relations avec l'Institut Pasteur notamment et l'entreprise Novartis; cette priorité ne sera donc pas développée ici.

Parmi les nombreux axes de recherche abordés dans toutes les entités de recherche, on peut identifier 7 domaines prioritaires pour lesquels les scientifiques singapouriens sont en demande de collaborations et de partenariats, et qui correspondent également à des thèmes de recherche majeurs en France.

I.1. Cancer

A cause du mode de vie moderne et sédentaire et du vieillissement de la population, le taux de cancer est en constante évolution à Singapour depuis 2008, avec une augmentation de 15 % des cas en 2012 (cf. Figure 1), et représentant plus de 30 % des décès dans la cité-état en 2011³.

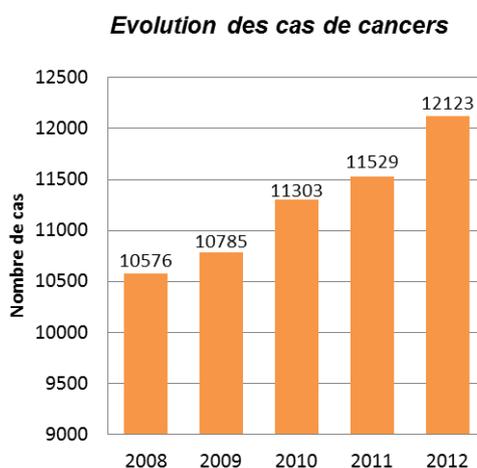


Figure 1: Evolution des cas de cancers à Singapour depuis 2008

Source: Straits Times⁴

³ Chiffres du Ministère de la Santé de Singapour

http://www.moh.gov.sg/content/moh_web/home/statistics/Health_Facts_Singapore/Principal_Causes_of_Death.html

⁴ <http://www.straitstimes.com/the-big-story/case-you-missed-it/story/cancer-cases-the-rise-singapore-20140206>

Les cancers de la prostate et du sein contribuent largement à cette évolution puisque depuis 2003 les cas diagnostiqués ont respectivement augmenté de 52 et 25 %, et restent parmi les cancers les plus développés chez l'homme et la femme respectivement (cf. Figure 2).

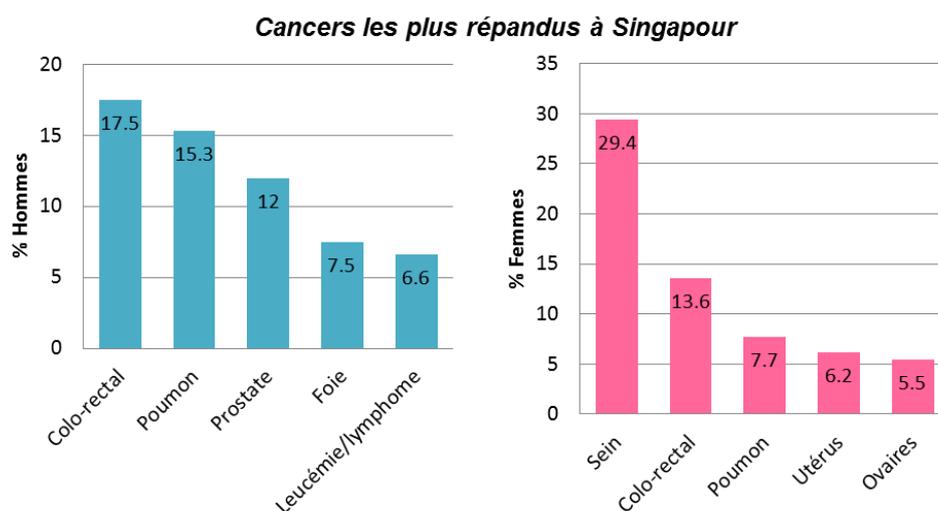


Figure 2 : Cancers les plus répandus à Singapour chez l'homme et la femme (entre 2008 et 2012)
Source: Straits Times

Les cancers du poumon et colo-rectal apparaissent comme étant les plus meurtriers (cf. Figure 3) et constituent donc une priorité pour la recherche singapourienne.

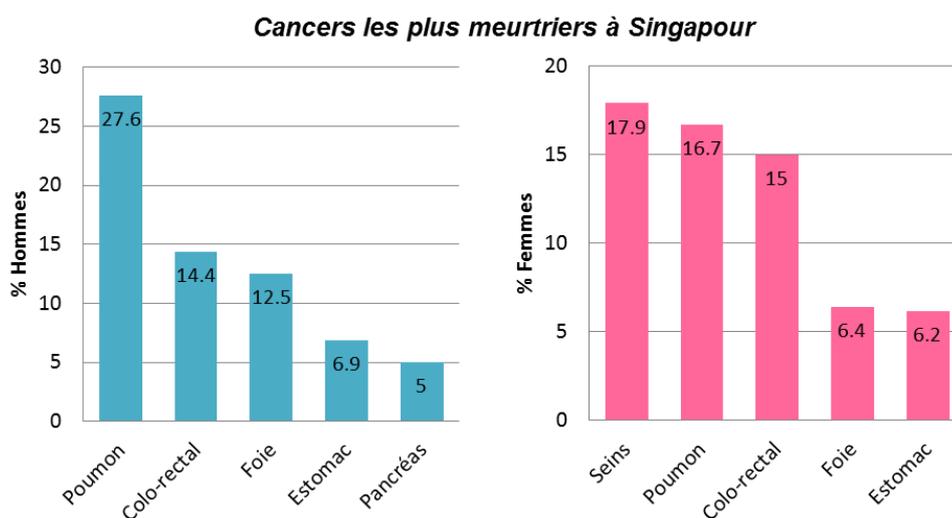


Figure 3 : Cancers les plus meurtriers à Singapour chez l'homme et la femme (entre 2008 et 2012)
Source: Straits Times

La recherche sur le cancer est donc particulièrement développée à Singapour et peut même être considérée comme la priorité numéro 1. La preuve en est les trois centres de recherche publique entièrement dédiés à ce thème : National Cancer Centre de SingHealth (cf. II.2.1), National University Cancer Institute de NUHS (cf. II.3.1) et le Cancer Science Institute de NUS (cf. II.4.7). A cela

s'ajoute les différentes écoles de médecine, les centres d'excellence de l'Agence pour la Science, la Technologie et la Recherche (A*STAR, cf. 0), et les recherches en imagerie et diagnostics développées dans les autres entités. De plus, presque toutes les structures travaillent sur des thématiques qui peuvent être reliées au cancer.

Actuellement, les recherches portent surtout sur trois objectifs concernant les cancers présents à Singapour :

- Meilleure compréhension des mécanismes de la maladie : étude du développement, génotypes concernés, mutations et séquençage d'ADN, facteurs de risques.
- Amélioration des techniques de diagnostics : imagerie, nanoparticules, recherche de nouveaux biomarqueurs.
- Développement de nouveaux traitements : molécules actives et libération de médicaments, thérapie génique et/ou personnalisée, cellules souches, glycolysation des protéines.

En 2014, l'Hopital Tan Tock Seng a notamment annoncé l'utilisation d'une nouvelle méthode peu invasive de destruction des tumeurs du rein en utilisant une sonde dont la température est baissée à -40 °C, pour les patients ne pouvant pas subir de chirurgie⁵. De plus, la thérapie au radium 223 – dichlorure a été introduite en avril 2014, faisant de Singapour l'un des premiers pays d'Asie à offrir ce traitement aux patients atteints d'un cancer avancé de la prostate⁶.

Des collaborations avec de grands groupes pharmaceutiques se sont officialisées récemment, avec par exemple le lancement du Réseau de Recherche Translationnelle en Oncologie en Janvier 2013 (Integrated Translational Oncology Network) avec Bayer Healthcare⁷. Ce réseau, supporté par le Bureau du Développement Economique de Singapour (EDB)⁸, intègre plusieurs partenaires locaux et a pour but de promouvoir les collaborations en R&D dans la région Asie-Pacifique. De même, Singapour a un long passé de collaborations avec la société GSK, dans le développement de traitements⁹.

Plus récemment, en janvier 2014, ClearBridge Biomedics (une start-up reconnue pour sa biopuce microfluidique permettant de détecter et d'isoler les cellules circulantes du sang de patients atteints de cancer¹⁰) et le National Cancer Centre Singapore ont lancé le premier Centre d'Excellence pour la Recherche sur les Cellules Tumorales Circulantes (Circulating Tumour Cell Centre of Research Excellence, CTC CoRE)¹¹ qui correspond à l'effort de Singapour pour promouvoir la médecine personnalisée et le suivi des patients atteints de cancers.

⁵ <http://www.straitstimes.com/news/singapore/health/story/cool-way-kill-tumours-kidney-cancer-patients-20140410>

⁶ <http://www.channelnewsasia.com/news/singapore/new-therapy-for-prostate/1091738.html>

⁷ <http://www.edb.gov.sg/content/edb/en/news-and-events/news/2013-news/Bayer-HealthCare-establishes-Integrated-Translational-Oncology-Network.html>

⁸ <https://www.edb.gov.sg/>

⁹ <http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/72866.htm>

¹⁰ <http://news.nus.edu.sg/highlights/7730-clearbridge-biomedics-in-world-s-50-most-enterprising-technology-start-ups-list>

¹¹ <http://www.nccs.com.sg/Newsroom/MediaReleases/2014MediaReleases/Pages/2014Jan16.aspx>

I.2. Accident Vasculaire Cérébral (AVC)

Les maladies cérébro-vasculaires se classent à la 4^{ème} place des causes de décès à Singapour (9 % en 2011), et concernent environ 4 % des adultes de plus de 50 ans¹². Approximativement trois quarts des attaques sont ischémiques, les autres étant hémorragiques. Ces AVC sont la cause de la plus grande majorité des handicaps physiques de longue-durée, et avec le vieillissement de la population, une croissance exponentielle de ces chiffres est attendue dans un avenir proche. De ce fait, la recherche dans ce domaine est devenue une priorité, comme le prouve le lancement du nouveau centre sur les neurosciences, NNRIS, en 2014 (cf. II.7.1).

Si la recherche porte, bien évidemment, sur la compréhension des mécanismes cellulaire et moléculaire de ces maladies, et l'étude des cibles thérapeutiques pour le traitement et la chirurgie réparatrice, une importante part est consacrée à la partie post-attaque, en étudiant la réhabilitation et les techniques pour faciliter la vie et minimiser les handicaps des patients concernés¹³. Le but est d'aider à rétablir les connections dans le cerveau ou créer de nouvelles alternatives. Ainsi, des outils et des logiciels sont développés en utilisant une assistance robotique ou encore des technologies contrôlées par le cerveau.

L'Université Technologique de Nanyang (NTU) a dévoilé en 2013 sa technologie SynPhNe (Synergistic Physio-Neuro Platform), une plateforme dédiée à la réhabilitation à domicile¹⁴, et NUS réalise actuellement des essais cliniques sur la télé-réhabilitation en partenariat avec ses départements d'ingénierie et d'électronique¹⁵. Par ailleurs, A*STAR en a également fait un sujet de recherche¹⁶ qui vise à comparer les différentes technologies relatives au rétablissement.

Ainsi, des projets voient le jour pour le développement de ces technologies, comprenant entre autres des études sur les sujets suivants:

- Capteurs & électrodes
- Technique d'imagerie pour la visualisation des connections neuronales
- Logiciels et interfaces, applications smartphone
- Robotique

I.3. Maladies métaboliques & cardiovasculaires

Le mode de vie et le régime alimentaire actuels contribuent au développement des maladies métaboliques comme le diabète ou l'obésité, et à l'augmentation des problèmes cardiovasculaires, des troubles souvent liés les uns aux autres. Le diabète se place à la 10^{ème} place des maladies les plus meurtrières de la cité-Etat, tandis que la cardiopathie ischémique se positionne en seconde place,

¹² Venketasubramanian N., Chen CL., Int J Stroke., 2008, Burden of stroke in Singapore, (1):51-4. doi: 10.1111/j.1747-4949.2008.00181.x.

¹³ <http://www.sgh.com.sg/about-us/newsroom/news-release/Pages/SingaporeGeneralHospitalStartsNewStrokeRehabilitationResearch.aspx>

¹⁴ Article de presse: <http://media.ntu.edu.sg/NewsReleases/Pages/newsdetail.aspx?news=7fa9742d-ba99-46bd-a3be-4e4d9b93a5a1>

¹⁵ Article de presse: <http://news.nus.edu.sg/highlights/7560-tele-rehabilitation-solution-for-stroke-patients-to-boost-physical-recovery>

¹⁶ Article de presse: <https://www.research.a-star.edu.sg/research/6673>

suivie par les autres maladies du cœur (6^{ème} place), soit au total près de 23 % des décès en 2011. Les estimations actuelles prévoient que d'ici l'année 2025, 25 % de la population singapourienne adulte sera concernée par le diabète de type 2.

Ces différentes maladies font donc partie des priorités du gouvernement singapourien en termes de recherche, ce qui se confirme par le lancement du centre SiNMeD en 2013 (cf. II.7.1), ou encore par les nombreux instituts et programmes dédiés aux maladies cardiaques.

Les recherches ciblent actuellement les points suivants :

- Mécanismes moléculaires conduisant aux maladies métaboliques, identification des marqueurs et des gènes correspondant
- Développement/comparaison de différents traitements (essais cliniques)
- Dispositifs médicaux pour la réparation cardiaque (bypass, stents) et la libération de médicaments
- Génie tissulaire et médecine régénérative pour la synthèse de tissus cardiaques, voire même d'organes entiers
- Outils pour l'amélioration des interventions et du diagnostic
- Développement d'applications dédiées pour le suivi médical personnalisé, et promotion d'un mode de vie plus sain

I.4. Neurosciences & Maladies Neuro-dégénératives

Environ 28.000 Singapouriens de 60 ans et plus souffrent de démence, et vu l'âge de la population actuelle, ce nombre devrait augmenter jusqu'à atteindre 80.000 d'ici 2030. Ces maladies neuro-dégénératives, majoritairement liées à l'âge, comme la maladie de Parkinson ou d'Alzheimer, sont donc devenues une priorité pour Singapour dans sa volonté de prendre soin de cette tranche importante de la population.

Ainsi de nombreuses recherches couvrent les axes suivants :

- Compréhension de la maladie : génotypage, recherche de biomarqueurs, physiologie et mécanismes
- Développement de nouveaux traitements : nouvelles thérapies et techniques d'administration des traitements
- Développement de technologies pour aider les patients atteints dans leur vie quotidienne et assistance à domicile : service d'e-santé, développement d'applications et de logiciels dédiés. En avril 2014, des chercheurs du Centre CUTE¹⁷ (Connective Ubiquitous Technology for Embodiments) ont notamment développé une nouvelle application pour smartphones, SilverSense, suivant en temps réel les mouvements et la localisation des seniors¹⁸. Cette interface permet d'envoyer des alertes si des mouvements circulaires, une modification de la hauteur ou une trop longue inactivité, sont repérées, permettant d'intervenir dans les cas de

¹⁷ CUTE Center : collaboration entre l'Université Nationale de Singapour et l'Université de Keio au Japon dont les recherches portent sur les Médias Digitaux Interactifs, <http://cutecenter.nus.edu.sg/>

¹⁸ <http://www.straitstimes.com/news/singapore/health/story/new-app-designed-nus-researchers-help-seniors-live-more-independently-20>

chutes ou de perte de conscience sans utiliser de méthodes intrusives comme la pose de caméras dans les logements.

Par ailleurs, la recherche tend de plus en plus à étudier les maladies mentales, jusqu'alors ignorées et marginalisées. En effet, à cause du mode de vie plus urbain et de la nécessité de performance au travail, les maladies mentales et liées au stress croissent dans la région. La compréhension de ces maladies, à la fois par des études génétiques et épidémiologiques, l'identification des facteurs de risques et des biomarqueurs, ou encore le développement de nouveaux traitements pour la schizophrénie et autres psychoses, sont des recherches qui vont se développer de plus en plus, grâce aussi notamment à l'ouverture du NNRIS en 2014 (cf. II.7.1).

I.5. Maladies de la peau

Les peaux asiatiques présentent des caractéristiques différentes des peaux caucasiennes, et montrent également des réponses aux traitements différentes, pour lesquelles le climat peut aussi être un facteur aggravant.

Singapour est une zone particulièrement attractive pour réaliser des études sur la peau puisque le pays présente une large population multi-ethnique, à phénotype majoritairement asiatique. Tous les aspects de la recherche y sont donc développés, de l'immunologie à la dermatologie avec en particulier des études sur les eczémas, allergies, inflammations, désordres pigmentaires et cicatrisation. On retrouve également des thématiques traitant de la pilosité et du vieillissement de la peau.

La cité-Etat a un passé riche en recherche sur la biologie de la peau, notamment dans les instituts d'A*STAR et le Centre National de la Peau. La création en 2013 d'un nouvel institut à 100 M de dollars dédié uniquement à la recherche sur la peau (cf. II.7.2) illustre la volonté du gouvernement de faire de cette thématique une priorité.

Les grands groupes cosmétiques internationaux comme L'Oréal ou Procter & Gamble ne s'y sont pas trompés puisqu'ils ont investi à Singapour pour réaliser certaines de leurs études et pour le développement de certaines de leurs gammes spécifiquement dédiées au marché asiatique.

I.6. Imagerie

Les techniques d'imagerie sont très présentes à Singapour comme le montre la création de l'Institut de Mécanobiologie (MBI, cf. II.4.6) et du Centre de Bioimagerie (CBIS, cf. II.4.2) au sein de l'Université Nationale, respectivement en 2009 et 2010, et du Singapore Bioimaging Consortium (SBIC, cf. 0) en 2005. L'imagerie est utilisée dans tous les domaines et pour la plupart des maladies (neuro-imagerie, vasculaire, métabolique, diagnostic...). La très haute résolution microscopique est notamment l'un des savoir-faire de Singapour qui a investi dans des appareils de pointe (au sein du MBI notamment), mais les recherches portent également sur l'imagerie optique, la gestion de l'image, l'imagerie des petits animaux et le développement de sondes biologiques et chimiques. Le but est d'améliorer les diagnostics en permettant l'identification des anomalies et des biomarqueurs par exemple.

Même si ces recherches ont fortement été encouragées, il n'en reste pas moins que la spécialité est jeune dans la cité-Etat et que les chercheurs n'ont pas encore toutes les compétences et ressources nécessaires.

Ainsi, si le MBI possède une très forte expertise dans la microscopie à très haute résolution, et si le CBIS a développé des techniques applicables au médical, certains outils manquent encore concernant :

- Le traitement des images et leur analyse
- L'intégration et le stockage des données (Big Data)
- La compilation et/ou superposition de différents types de données et d'origines différentes pour arriver à un diagnostic efficace

La France a un long passé d'excellence en mathématiques et sciences physiques et ces compétences sont recherchées à Singapour pour résoudre ces problématiques. C'est ce que montre la nomination du Pr Patrick Cozzone, ex directeur du Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médicale de Marseille, à la tête du SBIC en début d'année 2014.

I.7. Essais cliniques

Les différents financements de la recherche singapourienne privilégient très largement les projets avec possibilité de commercialisation à plus ou moins long terme. Dans le domaine du biomédical, cela pose en particulier le problème des essais cliniques, et des délais notamment.

En mars 2014 s'est tenue une conférence internationale sur la recherche sur la peau à Singapour¹⁹, regroupant des chercheurs, des cliniciens, des dermatologues et des industriels. Si ces thématiques cosmétiques sur la biologie des cheveux et de la peau sont en plein développement à Singapour, cet évènement a également été l'occasion d'une table ronde entre chercheurs académiques et industriels autour de l'évolution de la recherche dans ce domaine et des futures collaborations souhaitées par Singapour.

La discussion s'est rapidement orientée autour des essais cliniques et de manière générale, pour tous les types de maladies, différents points clés de collaborations nécessaires sont ressortis :

- Développer des outils pour la réalisation de modèles prévisionnels pour diminuer les essais cliniques encore trop longs
- Développer des modèles de culture cellulaire pour les tissus, et surtout proposer des alternatives aux tests sur les animaux

En ce qui concerne les essais cliniques sur patients, de par sa mixité, Singapour est un excellent vivier pour les tests sur les différentes populations asiatiques (chinois, malais, indiens...) et l'efficacité du personnel ainsi que la qualité des équipements n'est plus à prouver. C'est pourquoi de nombreuses entreprises, comme Servier, réalisent leurs essais cliniques dans la cité-Etat, même si ces derniers ont vu leur prix augmenter en même temps que l'attractivité du pays. Afin de rester attractif et de ne pas perdre le marché au profit des pays voisins, moins chers, Singapour cherche à faciliter ces essais, si possible en les rendant moins longs et moins coûteux.

¹⁹ <http://www.skinconferencesingapore.com/>

II. Description des entités de recherche

Il n'existe pas de ministère dédié à la recherche et à l'innovation à Singapour, et donc ce domaine d'activité est sous la tutelle de différents ministères concernés.

Le Research Innovation and Enterprise Council (RIEC)²⁰, dirigé par le Premier Ministre, conseille le Cabinet (le gouvernement) sur la politique nationale de recherche et d'innovation, et est le principal organisme définissant les thématiques prioritaires. C'est aussi lui qui supervise la National Research Foundation (NRF²¹), qui peut être comparée à l'ANR française, au travers des financements et bourses de recherche. Cette dernière possède une division Sciences Biomédicales, avec des appels à projet sur 5 ans sur des sujets de recherche stratégiques en Sciences Biomédicales Translationnelles et Cliniques²².

Trois ministères se partagent ensuite l'ensemble de de la recherche biomédicale académique, regroupant six grandes entités dédiées (cf. **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) :

- Le Ministère de l'Éducation (MOE²³) au travers des deux plus grandes universités de Singapour : NUS (National University of Singapore) et NTU (Nanyang Technological University).
- Le Ministère du Commerce et de l'Industrie (MTI²⁴) à travers l'agence gouvernementale A*STAR (Agence pour la Science, la Technologie et la Recherche) qui, avec 5 200 personnes dont 4 300 chercheurs et techniciens, bénéficie de 40% du budget public de recherche singapourien. A*STAR finance la recherche publique au sein de ses instituts propres, notamment à travers son Bureau pour la Recherche Biomédicale (BMRC, cf. II.6.1). De nombreux appels à projets sont lancés²⁵ par ce Bureau, parfois reconduits chaque année, comme celui du Jeune Chercheur.
Ce Ministère gère aussi des agences responsables du développement économique, chargées d'assurer l'attractivité de Singapour vis-à-vis des entreprises étrangères (EDB) ou du développement des entreprises singapouriennes (SPRING) (cf. III.).
- Le Ministère de la Santé²⁶, à travers les trois organismes de santé qui gèrent également les établissements publics (hôpitaux, cliniques...) : NUHS (National University Health System), National Healthcare Group, SingHealth.

²⁰ <http://www.nrf.gov.sg/about-nrf/governance/research-innovation-and-enterprise-council-%28riec%29>

²¹ <https://rita.nrf.gov.sg/default.aspx>

²² <https://rita.nrf.gov.sg/BiomedicalScience/default.aspx>

²³ www.moe.gov.sg/

²⁴ www.mti.gov.sg/

²⁵ <http://www.a-star.edu.sg/Research/Funding-Opportunities/Grants-Sponsorship.aspx>

²⁶ <https://www.moh.gov.sg/>

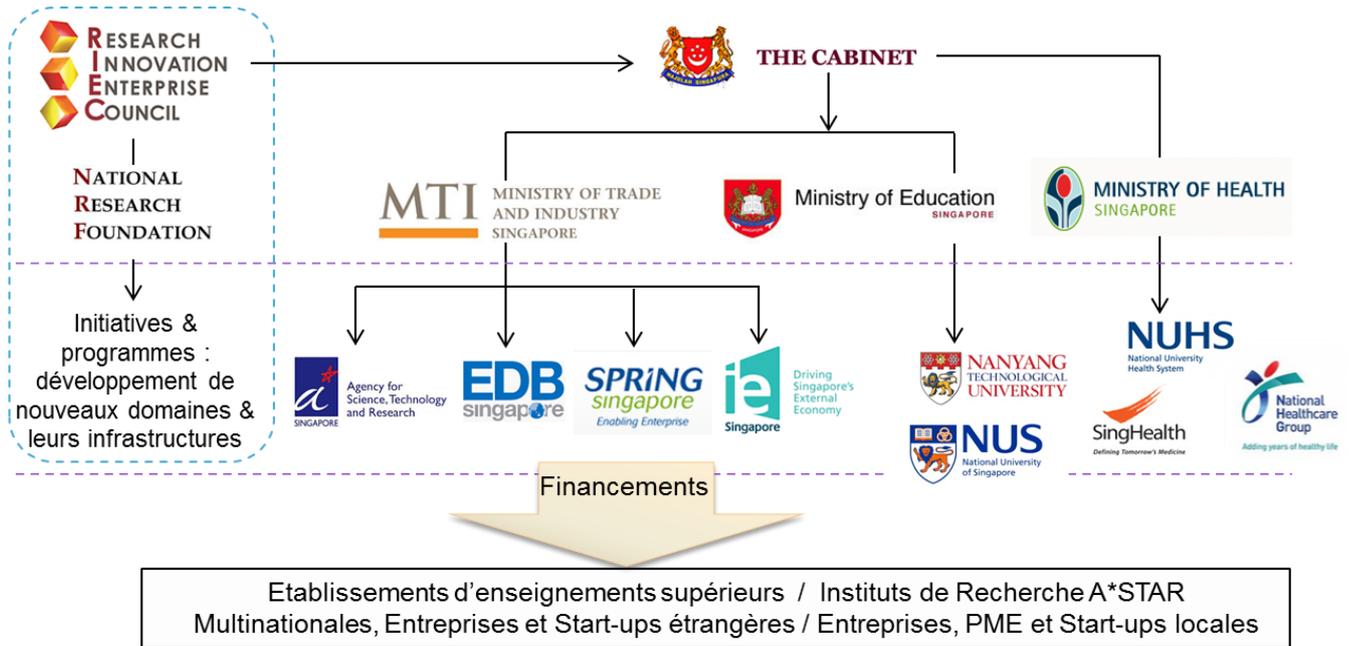
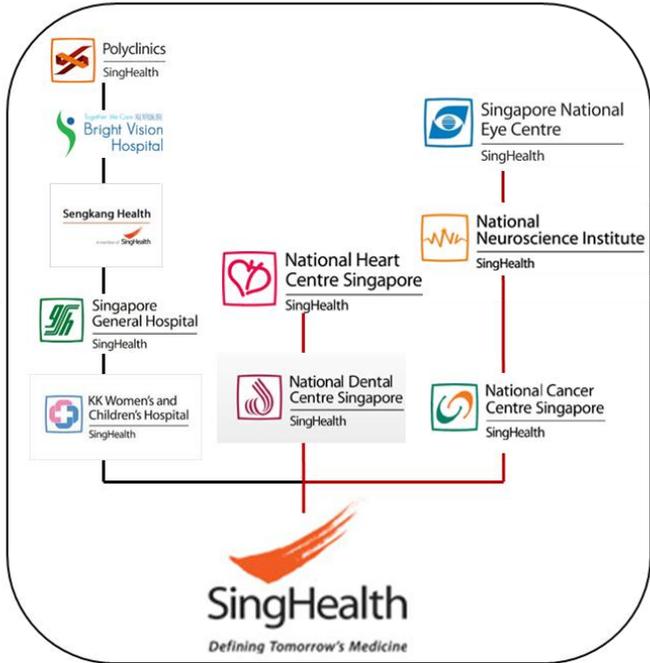
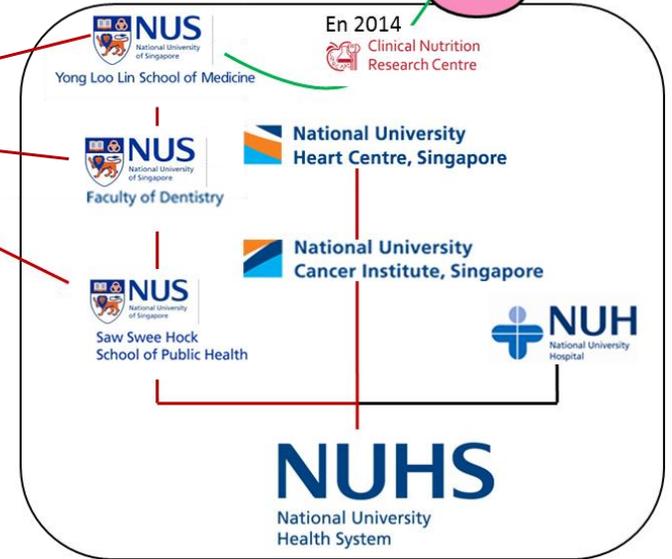
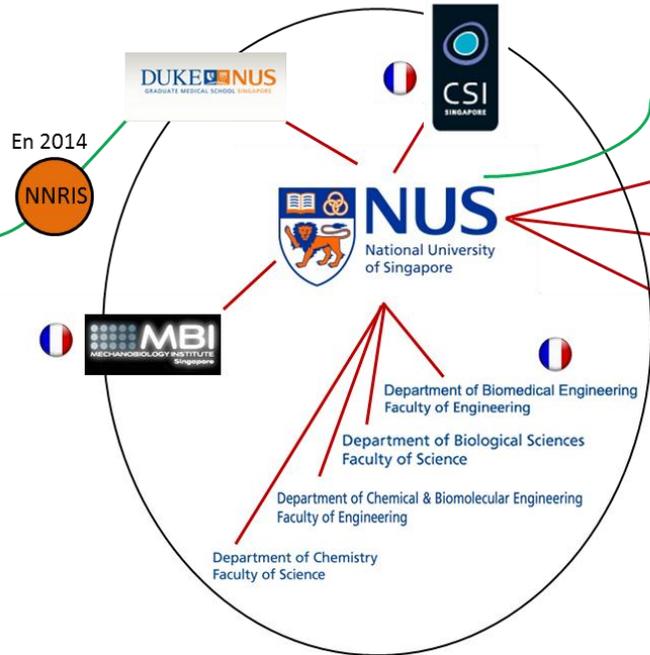
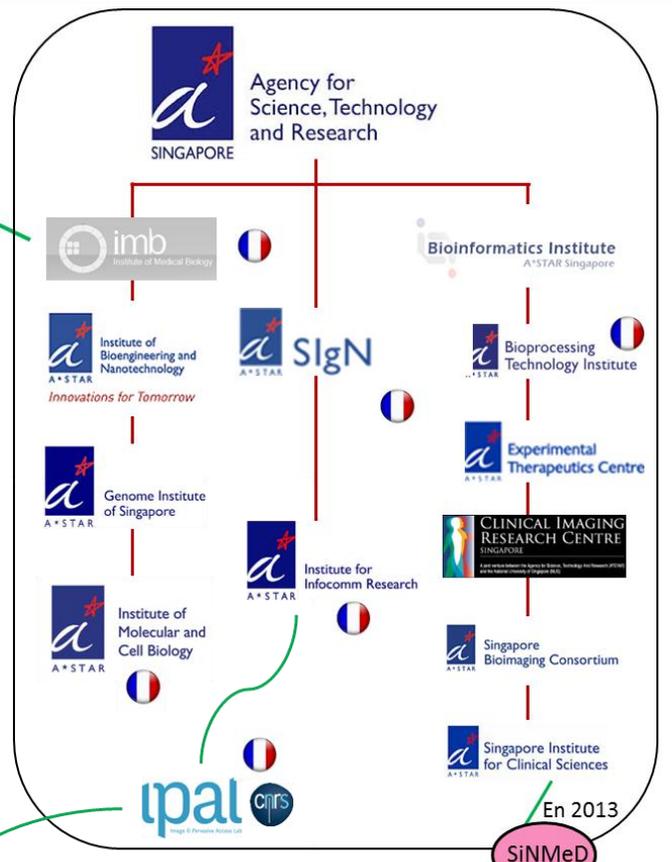
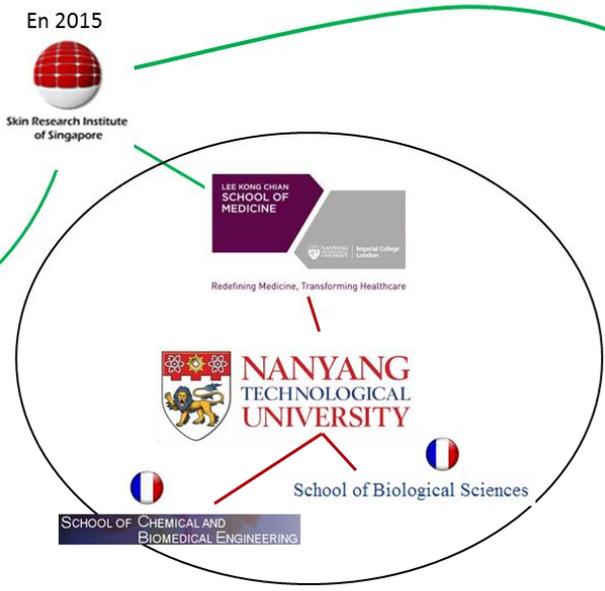


Figure 4 : Implication du gouvernement dans la recherche biomédicale

Un schéma récapitulatif de l'organisation singapourienne en termes de recherche biomédicale au sein de ces six entités est donné ci-après, qui servira de référence pour la suite de ce rapport.



Un aperçu de la R&D publique à Singapour dans le domaine du Biomédical



- Etablissements de Santé
- Enseignement pur
- Centres de Recherche
- Collaborations singapouriennes
- Collaborations avec la France (public & privé)

II.1. National Healthcare Group (NHG)²⁷

Ce groupe gère une grande partie des hôpitaux et cliniques de Singapour (cf. Figure 5), et possède deux instituts spécialisés de recherche : le National Skin Centre et l'Institute of Mental Health.



Figure 5 : Schéma représentatif de l'organisation du groupe NHG

II.1.1. National Skin Centre (NSC)²⁸

Depuis 1988, le Centre National de la Peau est une institution gouvernementale et une filiale subsidiaire du NHG. En tant qu'institution du secteur tertiaire, le NSC propose des services spécialisés en dermatologie, mais participe également à la formation des étudiants en médecine et conduit des recherches portant sur les diagnostics et traitements de toutes les maladies de la peau. Le centre a mis en place des collaborations académiques et industrielles internationales et se positionne comme le centre clé d'Asie pour les essais cliniques (Phases III et IV).

Huit axes de recherche correspondant aux maladies de la peau les plus courantes à Singapour sont développés au sein du NSC :

- Acné Vulgaris et ses variantes (résistance antibiotique, étude génétique et essais cliniques)
- Eczéma atopique (génétique, mécanismes immunopathogénétiques, essais cliniques)
- Cancérologie cutanée (épidémiologie et biologie des cancers de la peau asiatique)
- Biologie du follicule pileux et régénération (génétique, épidémiologie et recherche clinique)
- Démangeaisons en dermatologie (pathophysiologie des démangeaisons prurigineuses, options de traitements, et gestion des désordres chroniques)

²⁷ <https://corp.nhg.com.sg>

²⁸ <https://www.nsc.com.sg/>

- Troubles pigmentaires (caractérisation utilisant la bioimagerie non-invasive, mécanisme pathogénique et développement de nouveaux traitements pour l'hyperpigmentation)
- Psoriasis (essais cliniques et études sur tous les aspects de la maladie)
- Cicatrisation, vieillissement de la peau et régénération (impact des UV sur le vieillissement et essais cliniques de nouveaux traitements de cicatrisation et de régénération)

II.1.2. Institute of Mental Health (IMH)²⁹

L'IMH est l'unique centre psychiatrique singapourien et dispose de 2000 lits.

La recherche dans cet institut vise à mieux appréhender les désordres mentaux et à apporter des solutions aux patients qui en sont atteints. Il se concentre notamment sur :

- Epidémiologie psychiatrique
- Recherche Clinique translationnelle sur les psychoses : identification de biomarqueurs de la schizophrénie et autres psychoses
- Neurocognition dans les maladies mentales graves
- Neuro-imagerie
- Essais cliniques sur la schizophrénie, l'autisme, l'addiction et les troubles de l'attention

En 2008, le Ministère de la Santé a investi SGD 28 Millions pour aider les recherches cliniques et translationnelles en matière de schizophrénie et autres désordres psychotiques. De nombreuses collaborations avec les Universités NUS et NTU et les laboratoires d'A*STAR sont en cours.

²⁹ <http://www.imh.com.sg/>

II.2. SingHealth³⁰

SingHealth est le groupe de Santé le plus important de Singapour, avec un réseau comprenant deux hôpitaux, cinq centres nationaux spécialisés et neuf polycliniques (cf.

Figure 6). Les cinq centres d'excellence intègrent les services cliniques, la recherche et l'enseignement.

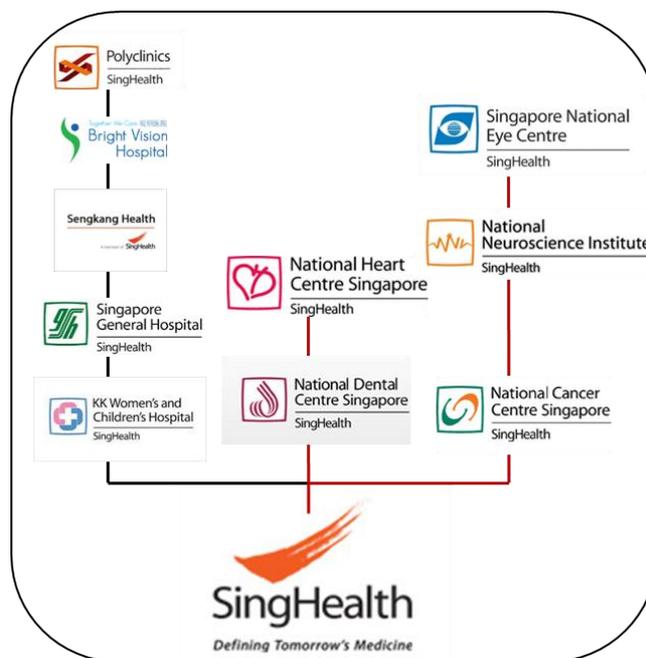


Figure 6 : Schéma représentatif de l'organisation du groupe SingHealth

II.2.1. National Cancer Centre Singapore (NCCS)³¹

Cette structure prend en charge environ 75% des patients atteints d'un cancer à Singapour et plus de 10% des étrangers dans le cadre du tourisme médical.

La recherche se décompose en trois divisions présentées en Figure 7 :

³⁰ <http://www.singhealth.com.sg/>

³¹ <http://www.nccs.com.sg/>

Recherche Cellulaire et Moléculaire	Sciences Médicales	Essais Cliniques & Sciences Epidémiologiques
<ul style="list-style-type: none"> • Nouveaux diagnostics • Prévention • Protocole de traitement • Traitement génomique personnalisé 	<ul style="list-style-type: none"> • Détection précoce des cancers par des approches : biophysique, biophotonique, génétique, génomique et protéomique • Traitements à base de thérapie cellulaire • Identification des biomarqueurs • Mécanismes géniques et aberrations chromosomiques • Analyse des mutations pour le cancer du sein. 	<ul style="list-style-type: none"> • Recherches biostatistiques • Sondage épidémiologique • Pharmacologie.

Figure 7: Thèmes de recherche du NCCS

II.2.2. National Heart Centre Singapore (NHCS)³²

Ce centre est spécialisé dans les maladies cardiaques et cardiovasculaires et se focalise principalement sur les études moléculaires et cellulaires pour évaluer et comprendre les variations génétiques, les facteurs de risques, et le rôle des cellules endothéliales dans ces maladies. Les objectifs sont de :

- Identifier les marqueurs spécifiques des maladies cardiaques coronariennes
- Développer de nouvelles stratégies et cibles thérapeutiques
- Explorer et déterminer le potentiel de différenciation et de transformation des cellules souches humaines en cardiomyocytes spécifiques pour la réparation myocardique et la culture de tissu cardiaque

II.2.3. National Dental Centre Singapore (NHDS)³³

Ce centre est le premier et le plus important de la cité-Etat en termes de santé dentaire et orofaciale. Les recherches actuelles couvrent trois axes principaux:

- Reconstruction en utilisant des dispositifs à support biologique ou endo-prothétique
- Physiologie orale des patients en post-radiothérapie
- Etude de la qualité de vie de groupes de patients spécifiques

II.2.4. Singapore National Eye Centre (SNEC)³⁴

La recherche au sein de cette entité est gérée exclusivement par un centre dédié, le Singapore Eye Research Institute (SERI)³⁵. Etabli en 1997, le SERI est le centre national concernant les recherches ophtalmiques et autour de la vision, avec un budget annuel d'environ SGD 18 millions, ce qui en fait

³² <http://www.nhcs.com.sg/>

³³ <http://www.nhcs.com.sg/>

³⁴ <http://www.snec.com.sg/>

³⁵ <http://www.seri.com.sg/>

le plus important centre de recherche de la cité-Etat. Le but est de conduire des recherches à fort impact sur la cécité, la malvoyance et toutes les maladies majeures rencontrées à Singapour et en Asie, c'est-à-dire :

- Glaucome (spécifiquement les glaucomes à angle ouvert ou glaucome asiatique)
- Myopie et autres erreurs de réfraction
- Maladies de la cornée et de la surface oculaire
- Rétinopathie diabétique et autres problèmes vasculaires de la rétine
- Dégénérescence maculaire et autres dégénérescences oculaires

Quatorze groupes de recherche font actuellement partie du SERI, supportés par la capacité expérimentale de sept plateformes différentes (cf. Figure 8), ce qui permet de réunir à la fois la recherche fondamentale, le développement de traitements et thérapies et les essais cliniques au sein de la même structure.

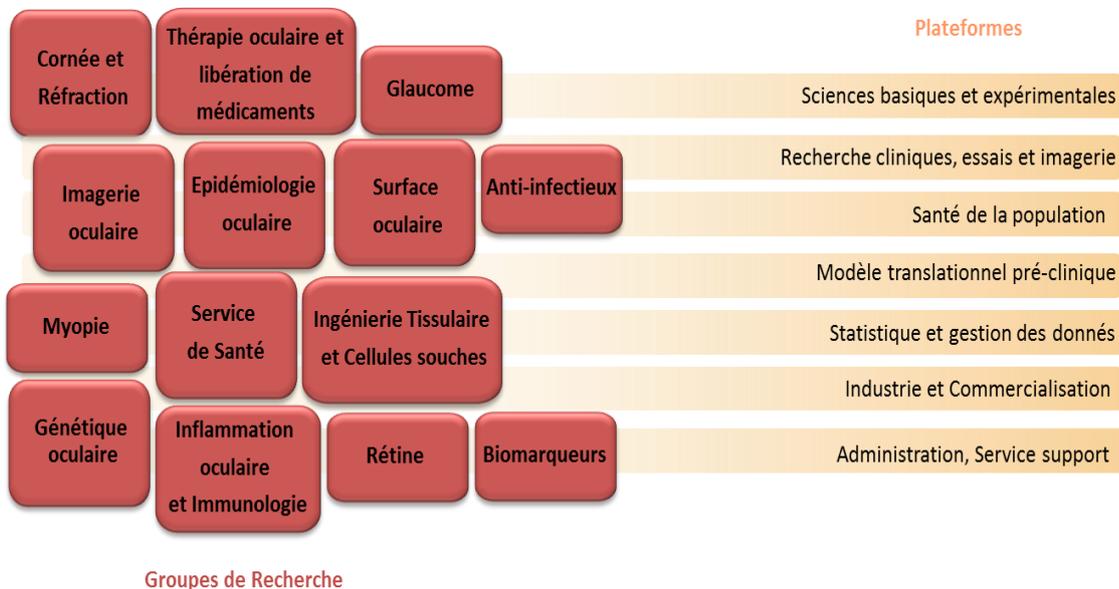


Figure 8 : Organisation du SERI

Une description plus précise des activités des groupes de recherche du SERI est donnée en

ANNEXE 1.

II.2.5. National Neuroscience Institute (NNI)³⁶

Les activités de cet institut se concentrent sur les neurosciences, au travers de six axes de recherche particuliers.

- | | |
|---------------------------------|--|
| 1. Accident vasculaire cérébral | 2. Neuro-génétique |
| 3. Alzheimer | 4. Neuro-Oncologie (incluant les cellules souches) |
| 5. Troubles du mouvement | 6. Chirurgie assistée (incluant la robotique) |

Sa mission est d'améliorer les traitements existants pour les maladies neurologiques et/ou d'en découvrir de nouveaux. Cela passe par une meilleure compréhension de la physiologie et des mécanismes basiques des maladies, l'exploration et la découverte de nouvelles thérapies médicales et chirurgicales, et l'amélioration de l'administration des traitements.

Sept laboratoires sont affiliés au NNI, qui couvrent chacun un ou plusieurs axes de recherche (cf.

Tableau 1).

Tableau 1: Laboratoires du NNI et leurs activités

Laboratoire	Activités
Neuroscience du comportement	Etiologie des maladies neuro-dégénératives et psychiatriques et de leurs changements neurobiochimiques - En particulier : causes et développement de la maladie de Parkinson
Signalisation calcique	Physiologie et pathophysiologie des canaux ioniques du système nerveux central pour l'étude des dégâts causés après un AVC
Cellules souches neuronales	Utilisation de Micro-ARN comme biomarqueurs pour le diagnostic et le traitement de la maladie d'Alzheimer
Neuro-dégénérescence	Traitements, établissement de modèles précliniques, et étude de la corrélation ente la maladie de Parkinson et les cancers
Neuro-immunologie	Réponses neuro-inflammatoires et régulation de la dynamique des mitochondries dans les différentes formes de maladies neurologiques
Neuro-oncologie	Etude des tumeurs au cerveau et de leurs cellules souches, de leur caractère particulièrement invasif et de leurs mécanismes de résistance aux thérapies
Plateforme instrumentale	Regroupement de la capacité du NNI : animalerie, phénotypage, microscopie, cytométrie...

³⁶ <http://www.nni.com.sg/>

II.3. National University Health System (NUHS)³⁷

Cette entité est un regroupement entre l'Hôpital Universitaire National (NUH) et certaines divisions de NUS correspondant à la thématique biomédicale, créée pour permettre une synergie entre les soins cliniques, la recherche et l'enseignement (cf.

Figure 9).

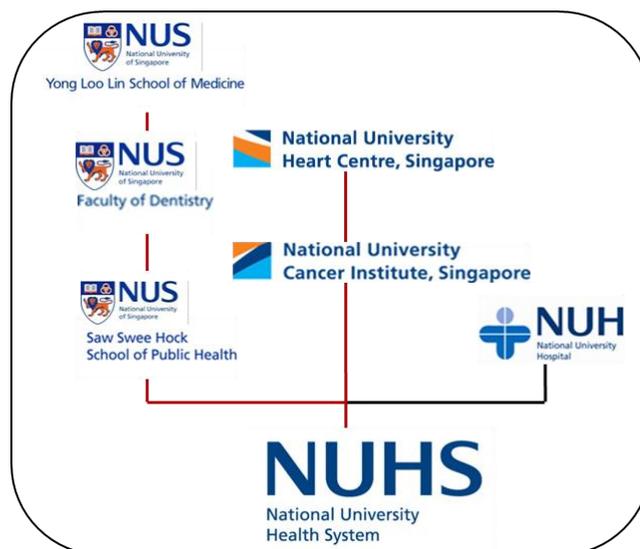


Figure 9 : Schéma représentatif de l'organisation du groupe NUHS

II.3.1. National University Cancer Institute, Singapore (NCIS)³⁸

Le but du NCIS est d'établir des traitements plus efficaces contre les cancers, en particulier pour les phénotypes asiatiques, et de réaliser les tests cliniques sur les patients. Deux groupes de recherche composent l'Institut, et sont décrits ci-dessous.

The Haematology Oncology Research Group (HORG)

- Pharmaco-génétique, amélioration et développement de médicaments, et techniques de traitements pour la diversité inter-ethnique asiatique
- Premières phases des essais cliniques sur les anti-cancéreux et traitements alternatifs grâce à un groupe spécialisé en essais cliniques

Cancer Therapeutics Research Group (CTRG)

- Evaluation des nouvelles stratégies thérapeutiques dans la région Asie-Pacifique
- Coordination des essais cliniques, et des recherches translationnelles sur le cancer dans la région Asie-Pacifique
- Reconnu par le United States National Cancer Institute (NCI)

³⁸ <http://www.ncis.com.sg/>

II.3.2. National University Heart Centre, Singapore (NUHCS)³⁹

Ce deuxième centre spécialisé dans les troubles cardiaques a été lancé en 2007, comme réponse du Ministère de la Santé à l'augmentation du nombre de personnes souffrant de maladies du cœur. La recherche se concentre en particulier sur les désordres cardiovasculaires affectant les singapouriens suivant deux axes : Chirurgie Cardiaque, Thoracique et Cardiovasculaire, et Cardiologie, et de nombreux projets sont en cours et décrits ci-dessous.

Chirurgie	Expression des protéines en relation avec les événements cardiovasculaires
Cardiaque,	Cryopréservation des greffes vasculaires
Thoracique &	Ingénierie tissulaire et cellules souches pour la thérapie
Vasculaire	Bypass et mini bypass pour la population asiatique de plus petite taille
	Dispositifs implantables à base de nanofibres (stents)
	Outils pour l'amélioration des interventions (guidée et non-invasive)
	Greffe bioartificielle pour la réparation des organes
	Développement de capteurs (pression artérielle par exemple)

Cardiologie	Génétique de la fibrillation auriculaire au sein de la population asiatique
	Développements de stents
	Etudes et comparaisons de différents traitements des maladies cardiaques
	Développement d'outils (modèles, modélisation, imagerie) pour le diagnostic et le suivi des maladies (applications mobiles par exemple)

II.3.3. Faculty of Dentistry⁴⁰

La mission de ce département de recherche dentaire est d'améliorer les soins oraux et cranio-faciaux. Trois plateformes complémentaires ont été mises en place pour favoriser la synergie, chacune avec des activités spécifiques :

- Bioingénierie : bioimagerie, biomatériaux, génie tissulaire, biomécanique et biophotonique
- Santé publique : épidémiologie, études des facteurs de risques des maladies orales et prévention
- Cellules souches : biologie développementale, immunologie, médecine régénérative, développement de traitements.

³⁹ <http://www.nuhcs.com.sg/>

⁴⁰ <http://www.dentistry.nus.edu.sg/>

II.3.4. Yong Loo Lin School of Medicine⁴¹

Cette école de médecine, la plus ancienne de Singapour, possède des départements dans tous les domaines relatifs à la médecine listés ci-dessous, et conduit les recherches associées.

- Anesthésie
- Anatomie
- Biochimie
- Chirurgie
- Médecine
- Microbiologie
- Obstétrique et Gynécologie
- Ophtalmologie
- Pathologie
- Pédiatrie
- Pharmacologie
- Physiologie
- Médecine psychologique
- Radiologie de diagnostic

Les recherches se focalisent principalement sur six maladies, avec l'aide de huit plateformes différentes, selon un schéma matriciel représenté ci-dessous (cf. Figure 10).

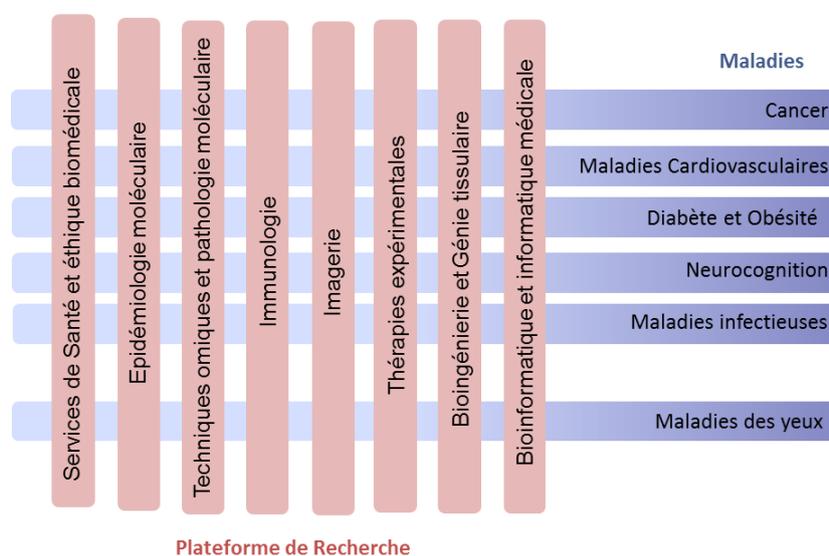


Figure 10 : L'organisation de la recherche de l'école de médecine Yong Loo Lin

En particulier, une unité spécifique, Investigational Medicine Unit (IMU)⁴² a été établie pour transférer les programmes de recherche en cours vers des traitements expérimentaux et essais cliniques. Cette structure se concentre sur les essais de phase 1 et 2 pour les nouveaux médicaments et diagnostics, et accueille de nombreux premiers essais sur les biomarqueurs, les mécanismes des maladies et les analyses en bioimagerie. L'unité possède notamment des laboratoires spécialisés en imagerie cardiovasculaire, pharmacocinétique, biostatistique et génomique.

⁴¹ <http://medicine.nus.edu.sg/>

⁴² <http://www.imu.com.sg/>

II.4. National University of Singapore (NUS)⁴³

Cette université (cf.

Figure 11) est la plus ancienne de Singapour, et se classe régulièrement parmi les meilleures universités mondiales. En mars 2014, le QS World University Rankings by Subject⁴⁴ classait NUS parmi les deux premières universités asiatiques, avec l'université de Tokyo, dans le domaine global Science de la Vie et Médecine, qui englobe les sciences biologiques, la médecine, la pharmacie et pharmacologie, et la psychologie.

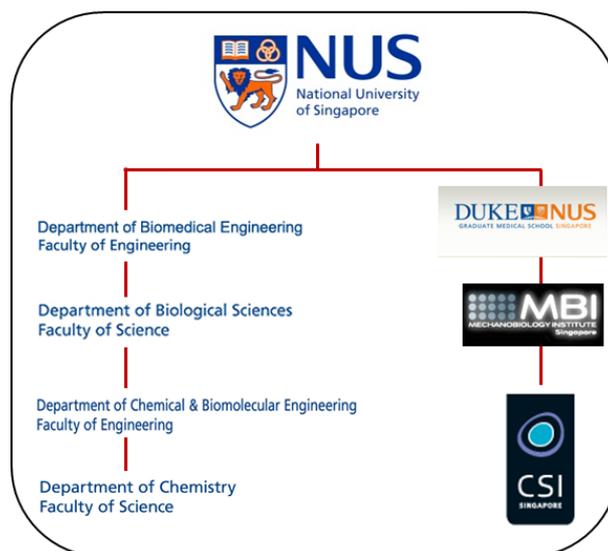


Figure 11 : Schéma représentatif de l'organisation de NUS

II.4.1. Department of Biomedical Engineering⁴⁵

Ce département spécialisé en ingénierie biomédicale a mis en place une plateforme multidisciplinaire pour faciliter la recherche dans ce domaine. Cette entité, localisée sur un site unique, réunit des laboratoires innovants se focalisant sur quatre thèmes :

- Biomatériaux, Génie Tissulaire et Réparation
- Bioimagerie, Biosignaux et Traitements
- Nano-bioingénierie
- Biomécanique et Bioingénierie computationnelle

La liste des nombreux laboratoires, avec une brève description de leurs activités, est donnée en ANNEXE 2.

⁴³ <http://www.nus.edu.sg/>

⁴⁴ <http://www.topuniversities.com/subject-rankings>

⁴⁵ <http://www.bioeng.nus.edu.sg/>

La création du Life Science Institute⁴⁶ a notamment permis de centraliser ces différents laboratoires autour de ces thématiques, et de développer et gérer des programmes de recherche inter-laboratoires et avec les autres départements et laboratoires de recherche de NUS (Ecole dentaire et de médecine par exemple).

II.4.2. Department of Biological Sciences⁴⁷

Au sein de ce département international (alliance avec le Massachusetts Institute of Technology, MIT, notamment), deux axes de recherche concernent principalement le secteur biomédical :

II.4.2.1 Sciences biophysiques

Un laboratoire de génomique, de même qu'un Centre des Protéines et de la Protéomique⁴⁸, sont rassemblés au sein de cette division, avec les thèmes de recherche ci-dessous :

- Pathogénèse bactérienne
- Composants allergènes et réponses immunitaires aux allergènes spécifiques
- Protéomique et biologie structurale de virus marins
- Découvertes de biomarqueurs du cancer (foie, colorectal et de l'estomac)
- Biopuces biologiques pour l'analyse simultanée d'un grand nombre de protéines

Par ailleurs, un Centre de Bioimagerie (CBIS)⁴⁹ s'est ouvert en 2010 en partenariat avec le Mechanobiology Institute (cf. II.4.6), avec pour mission de se concentrer sur l'imagerie biologique par microscopie électronique et à lumière polarisée, et sur le développement de méthodes et technologies computationnelles basées sur la microscopie.

II.4.2.2. Biologie Cellulaire, Moléculaire et Développement

La recherche en biologie cellulaire et moléculaire est l'un des axes prioritaires du département et couvre différents aspects de la biologie, du développement au génome fonctionnel, en passant par les cellules souches.

- Biologie des cellules souches et régulation génique : 3 groupes travaillent actuellement sur cette thématique et en particulier sur l'étude des mécanismes moléculaires impliqués dans la pluripotence, les capacités de régénération des cellules souches embryonnaires et l'organogenèse en utilisant différents modèles animaux (poissons zèbres), mais aussi sur la délivrance de molécules anti-cancéreuses au niveau des métastases
- Signalisation cellulaire et régulation développementale : identification de nouvelles protéines de signalisation et de domaines contrôlant la croissance des cellules et le développement des organes/tissus en conditions normales ou pathologiques
- Biologie du développement et science biomédicale : Les équipes travaillent entre autres sur l'étude des troubles squelettiques humains (ostéoporose par exemple) et les maladies neurodégénératives (atrophie musculaire spinale et rétinite pigmentaire), les mécanismes

⁴⁶ <http://lsi.nus.edu.sg/>

⁴⁷ <http://www.dbs.nus.edu.sg/>

⁴⁸ <http://www.dbs.nus.edu.sg/research/facilities/ppc/>

⁴⁹ <http://cbis.nus.edu.sg/>

moléculaires et l'identification de nouvelles protéines anti-angiogéniques, l'immunité innée et les allergies, et enfin sur les stratégies de surveillance des agents pathogènes

II.4.3. Department of Chemical & Biomolecular Engineering⁵⁰

Plusieurs groupes de recherches se sont développés dans ce département pluridisciplinaire, chacun possédant une composante biomédicale, excepté ceux principalement axés sur l'ingénierie chimique et l'environnement.

II.4.3.1. Biomolecular and Biomedical Sciences⁵¹

Les activités de ce groupe, qui est le plus important en termes d'applications biomédicales, se concentrent actuellement sur trois axes prioritaires décrits ci-après (cf. Figure 12).

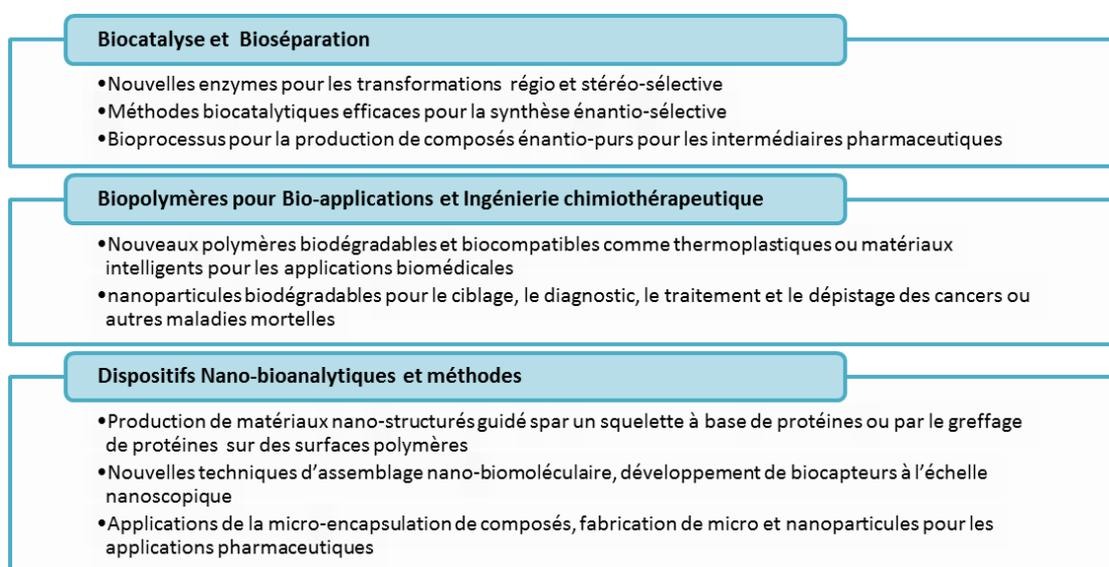


Figure 12 : Thèmes de recherche du Biomolecular and Biomedical Science group

II.4.3.2. Chemical & BioSystems Engineering⁵²

Concernant le domaine du biomédical, le principal axe de recherche de ce groupe est l'étude de l'ingénierie des systèmes biologiques. Les sciences chimiques, couplées à des techniques computationnelles sophistiquées (analyse de données statistiques, optimisation d'intelligence artificielle) sont utilisées pour analyser en profondeur les systèmes biologiques et transférer les connaissances pour le traitement des maladies et les biomarqueurs.

La modélisation et la régulation des systèmes physiologiques humains, de même que le développement d'une approche computationnelle pour l'analyse et la modélisation des systèmes biologiques, font partie des sujets actuellement étudiés.

⁵⁰ <http://www.chbe.nus.edu.sg/>

⁵¹ <http://www.chbe.nus.edu.sg/research/bio>

⁵² <http://www.chbe.nus.edu.sg/research/ChemBioSys>

II.4.3.3. Nanostructured and Functionalized Materials & Devices⁵³

Ce groupe a développé un axe de recherche consacré exclusivement aux matériaux pour applications biomédicales. Les recherches se portent notamment sur les points suivants :

- Surfaces biocides pour éviter la formation de biofilms
- Ciment osseux à haute résistance à partir de polymères biocides
- Nanoparticules magnétiques pour la bioimagerie et le ciblage des tumeurs

II.4.4. Department of Chemistry⁵⁴

Ce département, l'un des plus anciens de l'Université, traite tous les aspects de la chimie organique, inorganique et des matériaux.

Plus spécifiquement, un programme de Chimie Médicinale a été lancé en suivant trois axes de recherche :

- Compréhension fondamentale et design des interactions moléculaires
- Avancement des méthodes et stratégies pour synthétiser et modifier structurellement des composés pour le design de molécules actives et la bio-imagerie
- Développement de plateforme intelligente pour la synthèse et la libération de principes actifs

En partenariat avec un Institut d'A*STAR, l'Institute of Materials Research and Engineering⁵⁵ qui est spécialisé en ingénierie des matériaux de tous types (nanocomposites, cellules solaires, etc), ce département a monté un Laboratoire sur les Matériaux Moléculaires (Molecular Materials Laboratory⁵⁶) qui travaille en particulier sur la catalyse moléculaire pour la synthèse de principes actifs et les matériaux biomimétiques pour le génie tissulaire et les applications cliniques.

II.4.5. Duke-NUS Graduate Medical School⁵⁷

Cette nouvelle entité établie en 2005 est le fruit d'une collaboration entre NUS et l'Université de Duke aux Etats-Unis. Cette école de médecine post-bac concentre sa recherche sur cinq programmes phares (cf. Tableau 2).

⁵³ <http://www.chbe.nus.edu.sg/research/materials>

⁵⁴ <http://www.chemistry.nus.edu.sg/>

⁵⁵ <http://www.imre.a-star.edu.sg/>

⁵⁶ <http://www.imre.a-star.edu.sg/page.php?n=Molecular+Materials+Laboratory&id=O531D538Q539>

⁵⁷ www.duke-nus.edu.sg/

Tableau 2 : Programmes de recherche de Duke-NUS

Programme	Activités
Cancer et biologie des cellules souches	Programme très récent avec des recherches basées sur la biologie des cancers affectant les populations asiatiques et les recherches cliniques-translacionnelles. Collaborations avec NCCS, NUS et A*STAR
Désordres cardiovasculaires et métaboliques	Regroupement des recherches sur : syndromes métaboliques, diabète, hypertension, maladies cardiovasculaires et hyperlipémie Etude du profilage des fonctions mitochondriales et des adaptations métaboliques des patients humains et autres organismes modèles
Maladies infectieuses émergentes	Développement de nouveaux traitements et tests de diagnostic, prévention et contrôle des pathogènes émergents (partenariat avec Novartis, Institute for Tropical Diseases NITD ⁵⁸)
Neuroscience et troubles du comportement	Compréhension des structures et fonction des systèmes nerveux animaux et relations avec les mécanismes neuronaux pour la modélisation des troubles neurologique, psychiatrique et ophtalmologique chez l'humain. Développement et différenciation des neurones, imagerie, étude de perception et comportement.
Services de santé et systèmes de recherche	Organisation, financement et gestion des services de santé

Cinq centres sont également affiliés à Duke-NUS, chacun mettant son savoir-faire au service des programmes de recherche :

- Centre des sciences cognitives
- Centre de médecine quantitative
- Centre de biologie computationnelle
- Centre pour le développement et transfert technologique
- Centre pour les soins palliatifs (en partenariat avec une association, la Lien Foundation⁵⁹)

Un partenariat avec la société ImaginAb a été scellé en février 2014⁶⁰ qui va conduire à la formation d'un nouveau laboratoire conjoint, Imaging Biomarker Development Lab (IBDL), pour le développement de nouveaux agents d'imagerie *in vivo*.

II.4.6. The Mechanobiology Institute Singapore (MBI)⁶¹

⁵⁸ http://www.nibr.com/research/developing_world/NITD/index.shtml

⁵⁹ La Lien Foundation est une association philanthropique intervenant dans l'éducation, le soin aux personnes âgées et les questions environnementales, sanitaires et pour la gestion de l'eau, <http://www.lienfoundation.org/>

⁶⁰ <http://www.imaginab.com/2014/02/imaginab-and-duke-nus-launch-imaging-biomarker-development-lab-ibdl>

⁶¹ mbi.nus.edu.sg/

L'Institut de Mécanobiologie a vu le jour en 2009, financé par la NRF et le Ministère de l'Enseignement (MOE⁶²). La mécanobiologie est au croisement de plusieurs disciplines incluant la biologie cellulaire et moléculaire, l'ingénierie, la physique et la science computationnelle. Son but premier est d'identifier, mesurer et décrire les forces mises en jeu dans la motilité et la morphogenèse aux niveaux moléculaire, cellulaire et tissulaire dans différents contextes (cellules souches, pathologie cancéreuse). L'imagerie médicale, et en particulier la très haute résolution microscopique, est une part importante de l'expertise du MBI qui porte sur quatre domaines (cf. Figure 13):

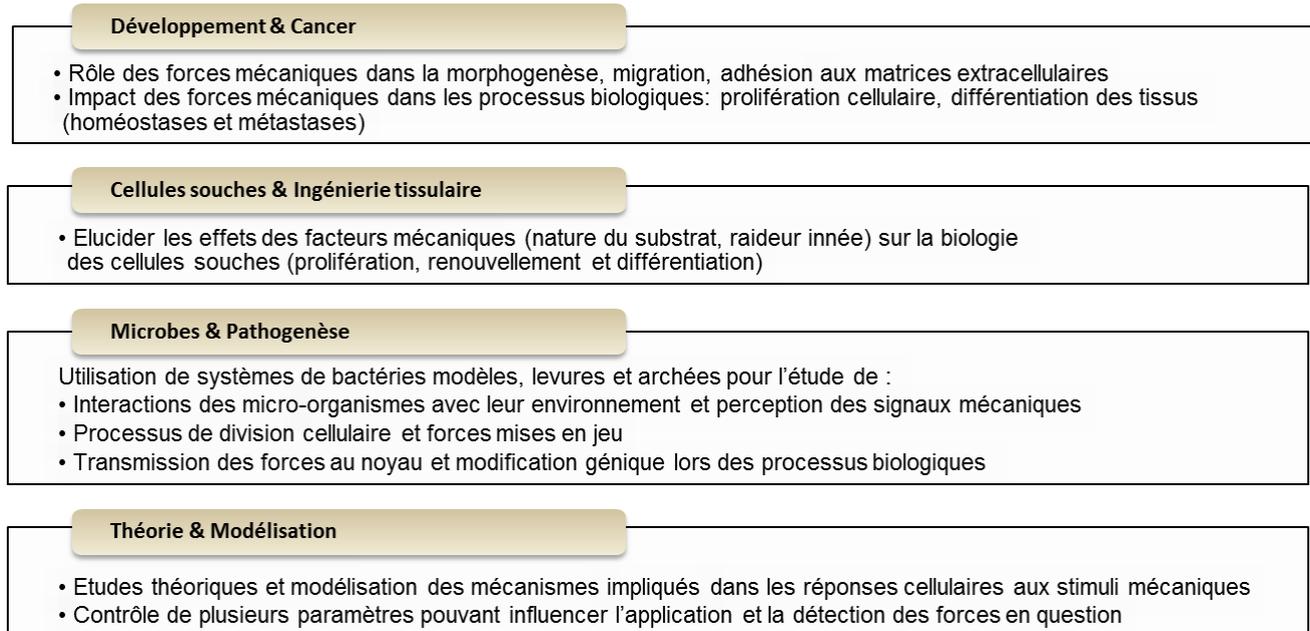


Figure 13 : Domaines d'expertise du MBI

II.4.7. Cancer Science Institute (CSI)⁶³

Le CSI, basé à NUS, a été fondé en 2008 grâce à un financement conjoint de la NRF et du MOE. Les recherches de cet institut sont réparties selon deux programmes dans un premier temps, l'un sur les cellules souches et l'autre sur les essais thérapeutiques.

II.4.7.1. Programme cellules souches cancéreuses et biologie

Les récentes avancées concernant les cellules souches ont mis en évidence une minorité de cellules souches cancéreuses qui ont la capacité de se renouveler et de régénérer les tumeurs. De plus, de manière générale, les cellules souches cancéreuses sont plus résistantes à la chimiothérapie. Le but principal est donc de développer des agents capables de cibler sélectivement ces cellules souches, conduisant à des traitements plus spécifiques et moins toxiques.

Les projets sur lesquels travaille ce groupe incluent en particulier :

⁶² <http://www.moe.gov.sg/>

⁶³ <http://www.csi.nus.edu.sg/>

- Design de nouvelles stratégies de diagnostic et de thérapies pour le cancer des ovaires
- Ciblage des facteurs de transcription dans les cellules souches leucémiques
- Cellules souches du cancer de l'estomac
- Micro ARN des cellules souches pour le cancer du foie
- Génomique du carcinome hépatocellulaire
- Régulation génique du cancer (facteurs de transcription, ARN...)

II.4.7.2. Programme de thérapies expérimentales

Le but de ce programme est de développer de nouveaux traitements et de proposer des combinaisons de médicaments optimales pour les cancers, à travers une meilleure compréhension des actions de ces derniers et de la résistance éventuellement provoquée. A terme, les avancées pourront évoluer vers le design de tests cliniques de plus grande envergure.

De plus, le CSI a également divisé ses activités en fonction des types de cancer, et cinq des cancers les plus caractéristiques d'Asie y sont étudiés (cf. Figure 14).

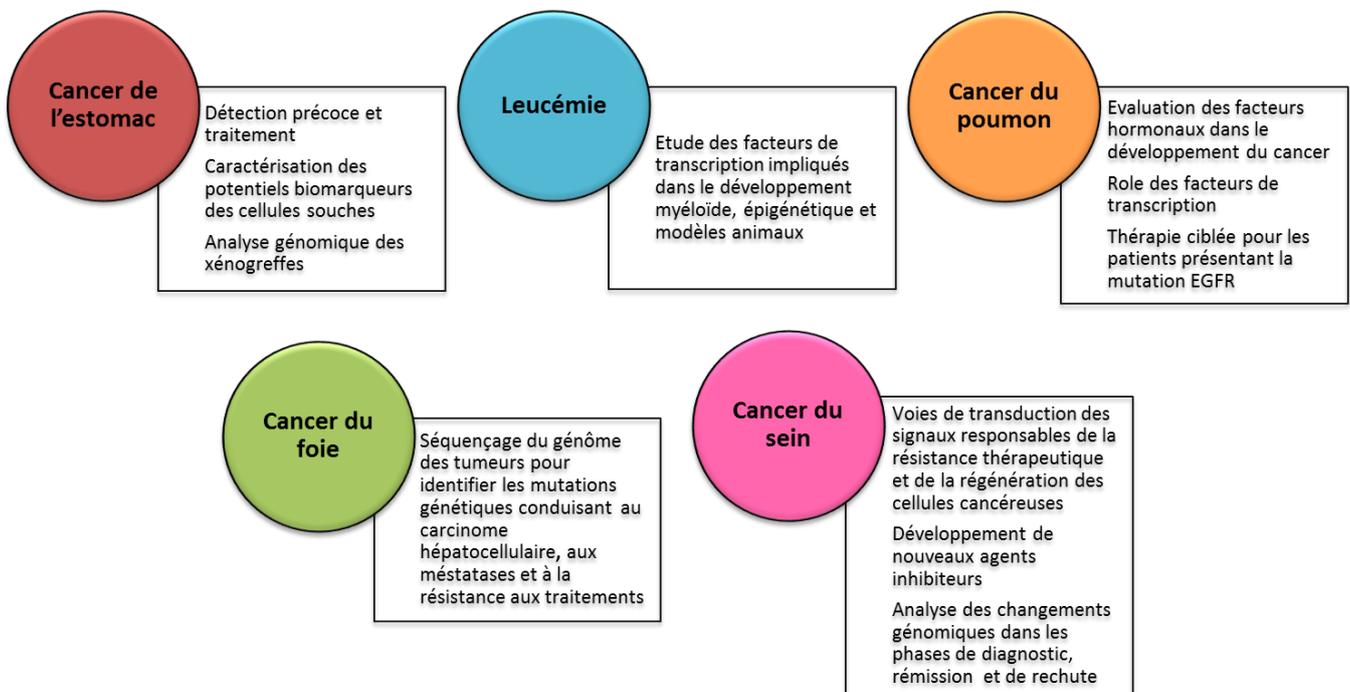


Figure 14: Les groupes de recherche et activités au CSI

Le CSI possède également un Centre pour le Transfert de la Recherche et le Diagnostic⁶⁴. La combinaison d'une banque de tissus biologiques des différents hôpitaux, d'installations en pathologie moléculaire et d'un centre du diagnostic moléculaire en oncologie, permet de centraliser, d'uniformiser et d'optimiser l'infrastructure pour les diagnostics et thérapies, aussi bien pour le côté clinique que pour les besoins des chercheurs ou des industriels.

⁶⁴ <http://www.csi.nus.edu.sg/wp/the-team/facility-heads/centre-for-translational-research-and-diagnostics>

II.5. Nanyang Technological University (NTU)⁶⁵

NTU (cf.

Figure 15) est la seconde université de Singapour. Si par le passé elle était surtout spécialisée dans l'ingénierie, elle a su se diversifier avec les années en intégrant les composantes prioritaires du gouvernement singapourien. Ainsi des départements axés sur les sciences biologiques et médicales ont pu voir le jour, de même qu'une école de médecine en 2013.

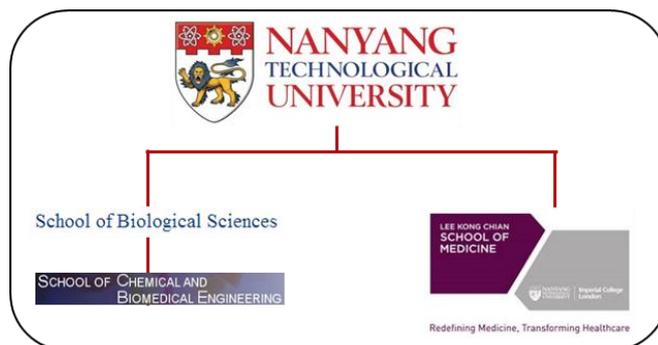


Figure 15 : Schéma représentatif de l'organisation de NTU

II.5.1. School of Biological Sciences (SBS)⁶⁶

Depuis sa formation en 2002, les activités de la SBS couvrent plusieurs domaines de recherche : protéomique, génomique, biologie cellulaire et moléculaire, maladies infectieuses, immunologie, biologie structurale et biochimie. Elle est scindée en deux divisions de recherche : Biologie Structurale et Biochimie, et Génétique moléculaire et Biologie Cellulaire.

Les différentes thématiques de recherche incluent :

- Etude et synthèse de peptides pour la recherche médicale, le développement thérapeutique (biomarqueurs) et la synthèse de médicaments
- Plateforme multi-peptidique pour le développement de vaccins fiables et efficaces
- Insertion et modification génétique pour la thérapie génique
- Synthèse enzymatique pour la synthèse de dinucléotides utilisés pour leur propriétés immuno-stimulatrices ou comme adjuvants dans les vaccins
- Synthèse de vésicules géantes à base de protéines
- Etude des virus et de leurs mécanismes biologiques conduisant aux maladies tropicales (malaria, dengue)

II.5.2. School of Chemical and Biomedical Engineering (SchBE)⁶⁷

⁶⁵ <http://www.ntu.edu.sg/>

⁶⁶ <http://www.sbs.ntu.edu.sg/>

Cette école a été créée en 2004 pour répondre à la volonté de Singapour de devenir un hub en sciences chimiques et médicales. Ainsi, trois de ces cinq axes de recherche clés possèdent une composante biomédicale (cf. Tableau 3).

Tableau 3 : Axes de recherche au sein de la SchBE

Axes de recherche	Activités
Génie Tissulaire et Médecine Régénérative	Effets biochimiques et mécaniques de la différenciation cellulaire, prolifération, et excrétion de protéines conduisant à l'angiogenèse et au remodelage des tissus Synthèse de tissus musculaux-osseux avec des architectures en nid d'abeille poreuses interconnectées à partir de bioréacteurs robotiques Ingénierie de tissus musculaires : fonctionnalisation de surface de membranes ultra-minces pour favoriser l'alignement cellulaire et promouvoir la différenciation Design et développement du génie tissulaire des organes pour applications cliniques
Biologie Synthétique	Techniques de modélisation et outils informatiques pour améliorer le design de systèmes biosynthétiques Ingénierie de systèmes cellulaires pour la destruction des agents pathogènes
Biocapteurs et Dispositifs	Développement de nouveaux biocapteurs et amélioration de la sensibilité et sélectivité, une meilleure résolution spatio-temporelle, un temps de réponse rapide et une détection accrue pour le diagnostic et le ciblage des médicaments Plateforme de détection optique ultra-sensible basée sur les nanoparticules plasmoniques, les capteurs cellulaires nanoélectriques, les dispositifs « laboratoires sur puce » pour la détection des marqueurs et cellules cancéreuses

II.5.3. School of Medicine Lee Kong Chian ⁶⁸

Cette école de médecine qui résulte d'un partenariat entre NTU et l'Imperial College de Londres est très récente puisqu'elle a été lancée en 2013, et un important plan de recrutement (plus de 400 postes) est en cours pour accroître sa visibilité et son efficacité. Au niveau de la recherche, quatre axes prioritaires ont été identifiés, chacun étudié selon cinq stratégies (cf. Figure 16).

⁶⁷ <http://www.scbe.ntu.edu.sg/>

⁶⁸ <http://www.lkcmedicine.ntu.edu.sg/>

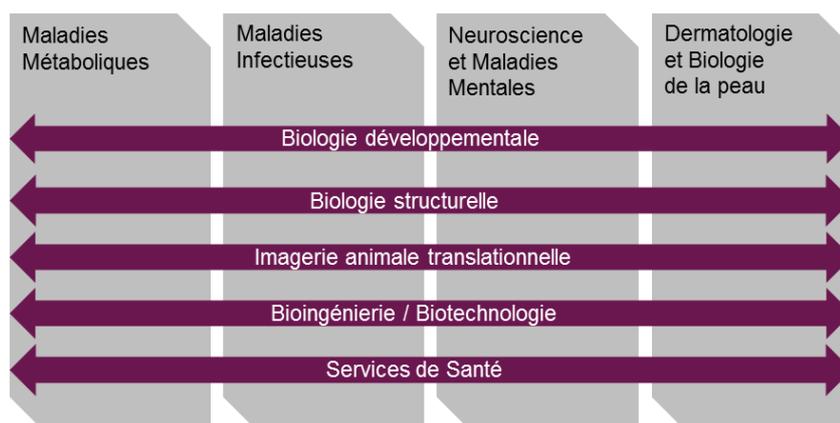


Figure 16 : Axes de recherche de l'école de médecine Lee Kong Chian

Les différents axes de recherche sont développés plus en détail dans le Tableau 4 ci-après.

Tableau 4 : Axes de recherche de l'école de médecine Lee Kong Chian

Axes de recherche	Activités
Maladies métaboliques	Recherches cliniques et expérimentales sur l'immunologie du diabète, mécanismes moléculaires en relation avec l'obésité, biologie des cellules des îlots pancréatiques, biophysique et biochimie des fibres constituant les muscles, effets chroniques du diabète et autres complications vasculaires Mécanismes de réponses au déséquilibre lipidique pour restaurer l'équilibre cellulaire, diabète maternel et mécanismes moléculaires influençant la santé des fœtus
Maladies infectieuses	Etudes des infections bactériologiques et virales résistantes aux médicaments, incluant la tuberculose pulmonaire Contrôle par Vaccins préventifs Epidémiologie, immunologie et mécanismes pathogènes des maladies infectieuses telles que la malaria, fièvre typhoïde, dengue, et VIH.
Neurosciences et Santé Mentale	Compréhension du fonctionnement du cerveau au niveau moléculaire, cellulaire, systémique (communication synaptique et neurotransmission) Développement de nouvelles approches pharmacologiques et comportementales pour les maladies neuronales comme Parkinson ou le syndrome de Down. Imagerie translationnelle et modèles animaux (validation de biomarqueurs) Collaboration avec NNI (Singhealth) et IMH (NHG) et les autres départements de NTU.
Dermatologie et Biologie de la peau	Etudes des lésions et réparations des tissus, cicatrisation, immunité innée, inflammation et peptides de défense, Ingénierie tissulaire pour le greffage de peau et l'administration de médicaments Partenariat avec NSC (NHG) et IMB (A*STAR)

II.6. L'Agence pour la Science, la Technologie et la Recherche (A*STAR)⁶⁹

L'Agence pour la Science, la Technologie et la Recherche reçoit en moyenne 40 % des fonds destinés à la R&D de Singapour, constitue le regroupement le plus important de centres et d'instituts en termes de recherche biomédicale (cf. Figure 17), et possède un bureau dédié uniquement à ce domaine de recherche.

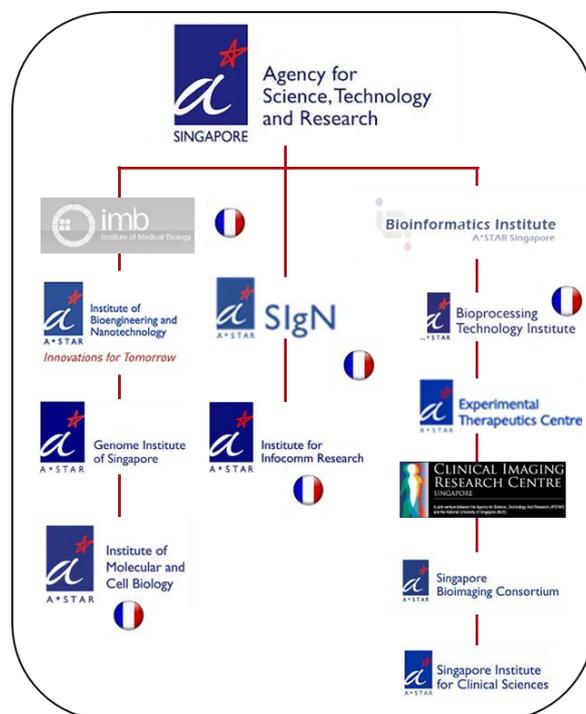


Figure 17 : Schéma représentatif de l'organisation d'A*STAR

II.6.1. Bureau pour la Recherche Biomédicale (BMRC)⁷⁰

⁶⁹ <http://www.a-star.edu.sg/>

En Octobre 2000, A*STAR a créé le BMRC afin de coordonner les activités dans ce domaine, localement et à l'international. Ses missions sont de :

- Superviser le développement des capacités de recherche à travers les unités d'A*STAR spécialisées en bioprocédés, génomique et protéomique, biologie moléculaire et cellulaire, bioingénierie et nanotechnologie, et biologie computationnelle
- Promouvoir la médecine translationnelle et la recherche interdisciplinaire
- Supporter la recherche biomédicale dans la communauté scientifique (universités, hôpitaux)
- S'engager dans le développement du capital humain en sciences biomédicales

Le BMRC travaille en particulier avec le Bureau du Développement Economique (Singapore Economic Development Board, EDB⁷¹) et le Ministère de la Santé⁷² via le National Medical Research Council (NMRC⁷³), et un Programme Sciences Biomédicales (The Biomedical Science Initiative, BMS) a été instauré en 2000 pour permettre à Singapour de se positionner comme un hub en matière de développement, production et distribution de technologies, produits et services pour la santé humaine. Les priorités, ainsi que les thèmes privilégiés par le programme sont donnés en Figure 18.

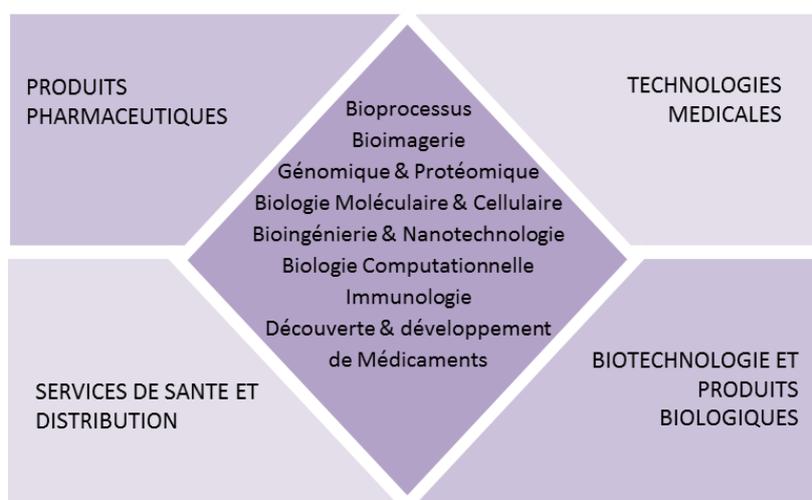


Figure 18 : Priorités développées dans le programme BSI pour soutenir la recherche biomédicale du BMRC (Source : A*STAR)

II.6.2. Programme Sciences Biomédicales, BMS

⁷⁰ <http://www.a-star.edu.sg/About-A-STAR/Biomedical-Research-Council.aspx>

⁷¹ <http://www.edb.gov.sg/>

⁷² <https://www.moh.gov.sg>

⁷³ <http://www.nmrc.gov.sg/>

Ce programme de 15 ans, démarré en 2000, s’articule autour de trois phases présentées en Figure 19.

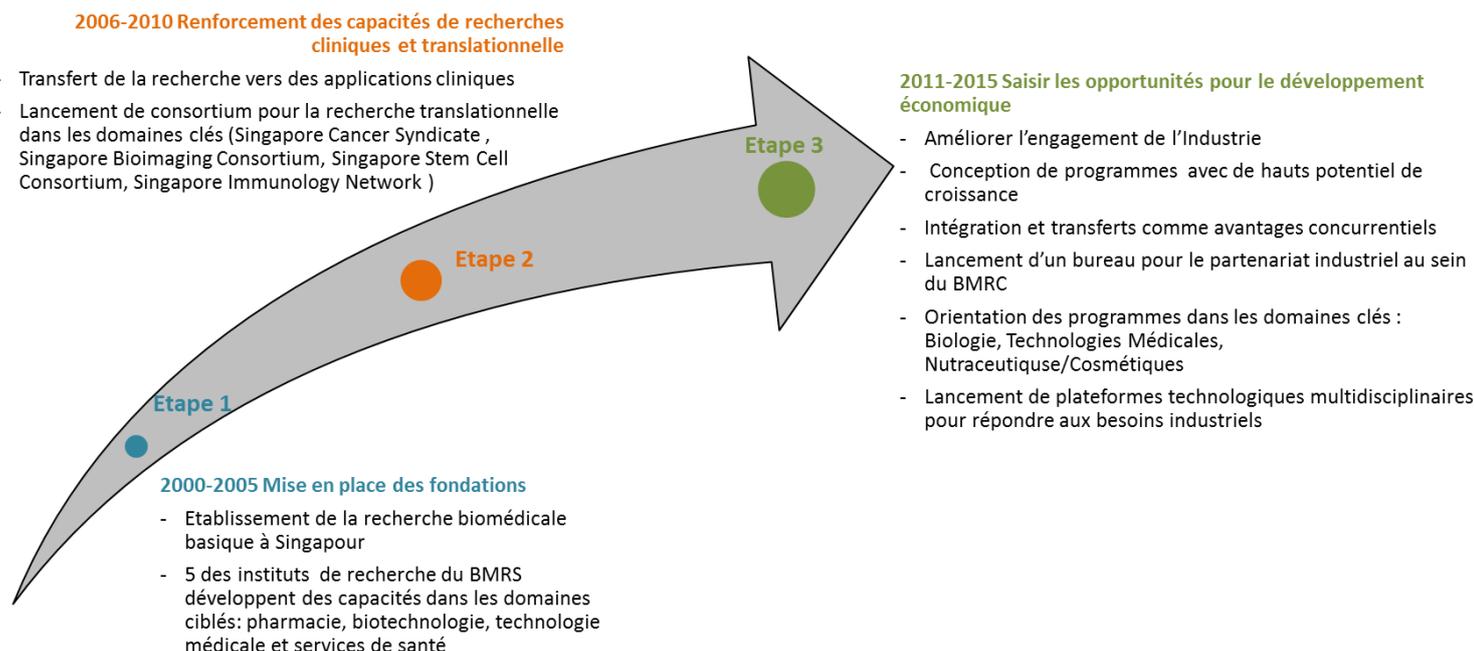


Figure 19 : Les trois phases du Programme Sciences Biomédicales

Onze centres de recherche et consortium sont actuellement recensés au sein d’A*STAR et du BMRC, qui développent leurs recherches autour des priorités définies ci-avant.

II.6.3. Centres et Instituts de recherche d’A*STAR

Les entités de recherche biomédicale d’A*STAR sont pour la plupart regroupées au sein du pôle Biopolis, dans des infrastructures dédiées, et leurs principaux rôles et activités de recherche sont décrits plus en détail dans le Tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 : Centres et Instituts de recherche d’A*STAR impliqués dans le BMRC

Entités – Dates de création	Activités	@
Bioinformatics Institute (BII) 2001	Approche théorique pour la compréhension des mécanismes biomoléculaires intervenant dans les phénomènes biologiques. Développement de méthodes computationnelles Vérification expérimentale par des méthodes biochimiques des modèles moléculaire et génique	http://www.bi.i.a-star.edu.sg
Bioprocessing Technology Institute (BTI) 1990	Développement de nouvelles lignées cellulaires et biomolécules Optimisation de la production thérapeutique des systèmes procaryotes et eucaryotes Expansion et caractérisation des cellules souches Récupération de produits, purification et analyses Utilisation des outils « omiques »	http://www.bti.a-star.edu.sg
Experimental	Transfert technologique des découvertes de principes actifs vers des applications	http://www.et

Therapeutics Centre (ETC) 2007	Développement d'outils innovants pour les analyses cliniques Mise en place de partenariats public-privé pour faciliter l'intégration des médicaments sélectionnés Entité conjointe entre A*STAR et NUS	c.a-star.edu.sg
Clinical Imaging Research Centre (CIRC) 2007	Point de contact pour toutes les recherches cliniques nécessitant l'imagerie médicale Développement et validation de nouvelles techniques d'imagerie, biomarqueurs et agents biologiques Facilite l'harmonisation des données entre CIRC et SBIC	http://www.circ.nus.edu.sg/
Genome Institute of Singapore (GIS) 2000	Programme national phare pour l'utilisation de la science génomique pour améliorer la santé publique. Il y a 10 ans Singapour a acquis à grands frais les 3 types de plateformes mondiales de séquençage du génome pour le GIS, qui est aujourd'hui vraiment en pointe en la matière Intégration des technologies, de la génétique et de la biologie pour la médecine personnalisée Séquençage génomique, régulation et contrôle génique appliqués aux problèmes médicaux incluant : cancers, maladies infectieuses, cellules souches et leur développement	http://www.gis.a-star.edu.sg
Institute of Bioengineering and Nanotechnology (IBN) - 2003	Recherches pluridisciplinaires à l'interface entre bioingénierie et nanotechnologie Délivrance de gènes ou de médicaments Ingénierie cellulaire et tissulaire Bio-dispositifs et diagnostics Synthèse pharmaceutique et chimie verte	http://www.ibn.a-star.edu.sg
Institute of Medical Biology (IMB) 2007	Etude des mécanismes des maladies humaines pour la découverte de nouvelles stratégies thérapeutiques efficaces et l'amélioration de la qualité de vie (amélioration, guérison, éradication) Les domaines étudiés incluent : médecine régénérative, papillomavirologie, biologie épithéliale, biologie des cellules souches (neuronales, épithéliales, embryonnaires), dermatologie, embryologie.	http://www.imb.a-star.edu.sg
Institute of Molecular and Cell Biology (IMCB) 1987	Etabli pour supporter la R&D biomédicale de Singapour 34 groupes de recherches avec plus de 400 scientifiques Institut de renommée mondiale avec un accent sur 6 domaines majeurs : biologie du cancer (génétique et thérapeutique), biologie cellulaire, biologie développementale, maladies infectieuses, biologie structurale (développement de médicaments) et recherche translationnelle	http://www.imcb.a-star.edu.sg
Singapore Bioimaging Consortium (SBIC) 2004	Plateforme nationale rassemblant l'expertise en bioimagerie pour le développement des recherches multidisciplinaires et le transfert de technologies vers des applications cliniques 4 plateformes technologiques : imagerie optique, gestion de l'image, imagerie des petits animaux, développement de sondes biologiques et chimiques Supporte la recherche sur le cancer, la médecine métabolique, et la médecine régénérative	http://www.sbic.a-star.edu.sg
Singapore Institute for Clinical Sciences (SICS) - 2007	Accélérer le transfert des découvertes vers des nouvelles techniques thérapeutiques et de diagnostic Applications cliniques et approches innovantes pour les maladies infectieuses et métaboliques et le développement cognitif	http://www.sics.a-star.edu.sg
Singapore Immunology Network (SIGN)	Recherches fondamentales, translationnelles et cliniques en immunologie Etudes des réponses et régulations immunitaires pendant les infections et inflammations (Malaria, Chikungunya, Cancer...) pour permettre le transfert vers	http://www.sign.a-star.edu.sg

II.7. Collaborations entre entités singapouriennes

Il existe de nombreuses passerelles et des partenariats internes entre les différents instituts d'un même groupe (Singhealth ou NHG par exemple). Toutefois, de nombreuses collaborations existent également entre les groupes. NUHS par exemple travaille en étroite collaboration avec les différents départements de NUS, et partage avec eux des laboratoires et des capacités technologiques d'analyses ou de traitement des données. Ainsi, de nouvelles structures collaboratives voient le jour, et quatre exemples concrets sont cités ci-dessous.

II.7.1. Institut National de la Recherche en Neurosciences de Singapour (NNRIS)

Au début 2014, un Institut National de la Recherche en Neurosciences de Singapour (NNRIS) a été lancé⁷⁴. Il est le fruit d'une collaboration entre l'Institut National des Neurosciences, NNI, et l'École de Médecine Duke-NUS, et il sera le centre le plus important spécialisé en neurosciences, regroupant plus de 200 spécialistes en neurologie, neurochirurgie, neurosciences et neuroradiologie. Son objectif est d'améliorer et de proposer des traitements grâce à la recherche sur le cerveau et les troubles du système nerveux tels que les AVC ou les maladies d'Alzheimer et de Parkinson. Il consolidera l'expertise des deux entités partenaires et permettra le développement de nouvelles structures pour la réalisation d'expériences neurocomportementales.

Par exemple, en combinant l'expérience clinique du NNI avec l'excellence de l'école Duke-NUS en imagerie du cerveau et en expression génique appliquée à la démence, les équipes explorent actuellement des pistes pour la détection précoce des dégénérescences cérébrales ou des troubles cognitifs légers. Un panel de 450 patients devrait être soumis à des tests pour cette étude sur trois ans.

II.7.2. Skin Research Institute of Singapore (SRIS)

Dans la même optique, en fin d'année 2013, les autorités singapouriennes ont annoncé un investissement de 100 millions de dollars singapouriens pour la création d'un centre de recherche dédié à la peau impliquant trois partenaires majeurs: l'IMB (A*STAR), le NSC (NHG) et l'école de médecine Lee Kong Chian (NTU). Son lancement a été officialisé en mars 2014 lors de la Conférence Internationale de la Recherche sur la Peau⁷⁵ organisée à Singapour par l'IMB.

Dès 2015, date à laquelle les locaux seront sortis de terre, il regroupera experts scientifiques, cliniciens et ingénieurs autour de grandes thématiques telles que le vieillissement de la peau, l'allergie, l'inflammation, l'eczéma et les problèmes de pigmentation de la peau. Le SRIS, en plus d'effectuer des recherches fondamentales, offrira des bourses de recherche et des programmes de

⁷⁴ <http://www.duke-nus.edu.sg/news/singapore%E2%80%99s-largest-neuroscience-research-institute-launched-advance-care-disorders-stroke-and>

⁷⁵ <http://www.skinconferencesingapore.com/>

doctorat en biologie de la peau. Le volet pédagogique sera renforcé grâce à la création d'une base de données regroupant des centaines d'échantillons dermatologiques issus de patients de diverses origines asiatiques, qui pourront être utilisés pour des études et/ou des tests cliniques.

II.7.1. Singapore Centre for Nutritional Sciences, Metabolic Diseases, and Human Development (SiNMeD)⁷⁶ et Clinical Nutrition Research Centre (CNRC)⁷⁷

En octobre 2013, NUS (Yong Loo Lin School of Medicine) et A*STAR (SICS) ont annoncé le lancement d'un Centre pour les Sciences Nutritionnelles, les Maladies Métaboliques et le Développement Humain à hauteur de 148 millions de dollars singapouriens. Ce centre se veut pionnier en Asie en termes de recherche centrée sur la nutrition, les maladies métaboliques et le développement humain, car en effet, le régime asiatique et les besoins nutritionnels de la population ne sont pas encore bien connus et étudiés.

Ses activités se concentrent sur les recherches fondamentales, cliniques et translationnelles pour la compréhension du rôle de la nutrition sur la progression de l'obésité et des maladies métaboliques comme le diabète. Les programmes clés portent sur les axes suivants :

- Nutrition infantile
- Epigénétique de la croissance et du développement
- Sciences nutritionnelles pour le développement de stratégies pour une nutrition optimale
- Maladies métaboliques : obésité et résistance à l'insuline chez la population asiatique

Dans la continuité de cette initiative, un Clinical Nutrition Research Centre (CNRC) a vu le jour en janvier 2014, grâce à un financement supplémentaire de 20 millions de dollars singapouriens conjoint entre A*STAR et NUHS. Ce centre se consacre à l'amélioration de la santé et du bien-être au travers de l'étude des aliments et de la nutrition, et du développement de produits alimentaires sains. Il conduit des études nutritionnelles pour identifier les causes des maladies métaboliques, en particulier le diabète et l'obésité, et développe des produits et régimes alimentaires pour diminuer les risques. La nutrition féminine, infantile et des seniors, de même que le contrôle du poids, sont également des axes de recherche pour ce centre. Il s'appuiera notamment sur les partenariats déjà en cours (Nestlé, Danone...etc), et en particulier sur l'initiative SiNMeD.

II.7.2. Image & Pervasive Access Lab (IPAL)⁷⁸

L'IPAL, créé en 1998 pour développer un réseau local de recherche collaborative entre le CNRS, l'École d'Informatique de NUS et l'Institute for Infocomm Research d'A*STAR, est le plus ancien laboratoire de recherche mixte franco-singapourien. En 2007, ce laboratoire est devenu une Unité Mixte Internationale du CNRS, scellant un accord qui a été renouvelé depuis, en 2011. D'autres partenaires institutionnels français se sont également associés à cette unité de recherche au cours de l'évolution du laboratoire : Université Joseph Fourier, Institut Mines-Télécom et Université Pierre et Marie Curie.

⁷⁶ http://www.a-star.edu.sg/Portals/0/media/Press%20Release/SiNMeD%20Press%20Release_Final.pdf

⁷⁷ <http://www.nutritionresearch.edu.sg/>

⁷⁸ ipal.i2r.a-star.edu.sg/

Ce laboratoire international est expert en analyse d'images appliquée essentiellement au secteur biomédical (histopathologie des cancers et cellules souches), et en développement d'espaces de vie assistés pour les personnes âgées ou malades (« ambient assistive space »).

III. Collaborations avec la France : opportunités et mécanismes

Les collaborations Franco-Singapouriennes peuvent émerger de différentes initiatives et opportunités (bottom-up ou top-down), prendre des formes variées et aboutir à des partenariats officiels suivant différents schémas :

- Unité Mixte Internationale (UMI)
- Laboratoire International Associé (LIA)
- Projets internationaux de coopération scientifique (PICS) du CNRS
- Memorandum of Understanding (MOU) : Signature d'un accord de partenariat entre deux centres de recherche, académique ou industriel

Il existe également des fonds conjoints franco-singapouriens permettant de financer la mobilité des chercheurs, ou directement la recherche:

- Partenariats Hubert Curien (PHC) « Merlion » de Singapour : Mis en place depuis 2006, le programme Merlion finance les aspects logistiques des projets de recherche, et notamment la mobilité des chercheurs sur les projets de collaboration bilatérale. Depuis le lancement, on en compte 11 dans le domaine de la Biologie, Médecine et Santé.
- Projets ANR : L'appel à projet ANR-A*STAR de janvier 2010 (uniquement cette année-là) a permis aux institutions scientifiques françaises et singapouriennes de bénéficier de financement pour leurs projets de recherche conjoints de 3 années. En mai 2014, a été signé un nouvel accord de cofinancement de la recherche entre l'ANR et la NRF, pour financer des projets de recherche bilatéraux sur 3 ans, sur la base d'appels d'offre. Ces appels seront thématiques (matériaux, nanotechnologies et nanosystèmes en 2014), et pourront constituer une réelle opportunité de financement, lorsque le thème biologie médicale sera retenu par les deux partenaires.

Des demandes de financement dans le cadre du PHC Merlion (appel à projets annuel de juin à septembre) constituent de bonnes bases pour la formation d'une collaboration solide qui peut ensuite aboutir à la signature d'un MOU, et à la création d'un LIA ou d'une UMI.

L'ANNEXE 3 recense les collaborations franco-singapouriennes toujours d'actualité en 2014, dans le domaine du biomédical.

De plus, de nombreuses bourses de financement singapouriennes sont attribuées tous les ans, et les montants sont fixés en fonction de la pertinence des thématiques et de la qualité scientifique. Différentes agences participent à ces fonds, sous la houlette du Singapore Biomedical Science Initiative (BMS), présenté en Figure 20 .



Figure 20 : Financement de la recherche biomédicale à Singapour

La plupart du temps, les critères d'éligibilité requièrent que l'équipe soit basée à Singapour et dépende d'instituts locaux (NUS, NTU, A*STAR), mais ces fonds peuvent être demandés du côté singapourien dans un premier temps pour servir ensuite à une collaboration avec la France.

Il existe toutefois des bourses spécifiquement destinées aux étrangers comme :

- Lee Kuan Yew Postdoctoral Fellowship⁷⁹ (LKY PDF) couvrant les thèmes Ingénierie, Médecine, Santé publique, et attribué pour 3 ans pour un post-doctorat basé à Singapour
- Singapore NRF Fellowship Call⁸⁰ qui est une bourse de recherche basée à Singapour allant jusqu'à 3 million SGD sur 5 ans pour les chercheurs de moins de 40 ans
- Singapore International Graduate Award⁸¹ (SINGA): offre de doctorat à Singapour (≈ 240 bourses /an) pour un maximum de 4 années d'études, avec prise en charge complète des frais de scolarité, allocations de 2 000 SGD à 2 500 SGD par mois, Indemnité d'installation de 1000 SGD et prise en charge exceptionnelle des billets d'avion de 1500 SGD.

Plusieurs chercheurs français occupent actuellement des postes clés dans le domaine de la recherche singapourienne et sont reconnus, à Singapour comme en France, comme des chercheurs d'excellence (cf. ANNEXE 4). En termes de partenariats, ils peuvent représenter une vitrine intéressante pour promouvoir la recherche française et sont une porte d'entrée non négligeable pour instaurer de nouvelles collaborations dans les différentes entités concernées.

En ce qui concerne le secteur privé, c'est l'Economic Development Board⁸² (EDB) via le Biomedical Sciences Group (BMSG) et Bio*One Capital, qui est principalement en charge de l'attractivité de Singapour auprès des entreprises étrangères. Pour les entreprises désirant s'implanter à

⁷⁹ <http://www.nus.edu.sg/dpr/funding/lky.html>

⁸⁰ https://rita.nrf.gov.sg/AboutUs/NRF_Initiatives/nrff2015/default.aspx

⁸¹ <https://www.singa.a-star.edu.sg/>

⁸² <http://www.edb.gov.sg/>

Singapour, plusieurs facilités d'installation existent⁸³, qui se regroupent en trois catégories d'avantages :

- Réduction de taxes : selon le chiffre d'affaire de l'entreprise et si elle réalise des profits ou non sur le territoire singapourien, EDB propose au cas par cas des déductions fiscales pouvant être très avantageuses pour les entreprises
- Bourses de recherche : ces bourses, généralement financées conjointement avec le NMRC ou A*STAR, permettent de financer la recherche, l'innovation ou des équipements jusqu'à hauteur de 30 % des coûts
- Formations des employés : il est possible d'obtenir la prise en charge partielle ou totale des coûts de formation des employés lors d'une implantation à Singapour

D'autres agences comme IE Singapore⁸⁴ ou SPRING⁸⁵ proposent également des aides à l'installation. IE Singapore est la branche correspondant à l'économie externe, chargée d'aider les entreprises implantées à Singapour à se développer à l'international, mais qui propose également une assistance aux industriels arrivant dans la cité-Etat. SPRING est une agence dépendante du ministère de l'industrie dont la mission est d'accompagner les compagnies singapouriennes (majoritairement start-up) dans leur développement et croissance sur le territoire. Les entreprises étrangères peuvent aussi bénéficier des aides de SPRING sous condition de 30% d'actionnariat singapourien.

⁸³ <http://www.edb.gov.sg/content/edb/en/why-singapore/ready-to-invest/incentives-for-businesses.html>

⁸⁴ <http://www.iesingapore.gov.sg>

⁸⁵ <http://www.spring.gov.sg/Pages/homepage.aspx>

Conclusion

Ce document met en évidence la multitude des entités et des projets de recherche relatifs aux sciences biomédicales à Singapour. Ce domaine est en effet devenu une priorité du gouvernement, qui a injecté des fonds importants pour le financement des projets et la création de nouveaux instituts. La présence industrielle est également très forte, avec de grands groupes déjà installés (Sanofi, Servier, L'Oréal, Roche, Bayer...etc) et qui ont signé des accords de partenariat ou mis en place des centres de R&D dans les structures existantes.

Les priorités de Singapour en matière de recherche biomédicale transparaissent au travers de la création d'instituts ciblés (National Cancer Centre Singapore, Cancer Science Institute par exemple), et l'on retrouve de nombreuses similarités avec les priorités françaises.

Les organismes de financement ont tous des thèmes de recherche privilégiés (recherche clinique ou fondamentale par exemple) mais qui font partie des priorités définies collectivement avec l'accord du gouvernement. A l'heure actuelle, ces priorités regroupent les recherches sur:

- Cancer
- Maladies Infectieuses
- Conditions métaboliques (obésité, diabète à travers l'étude de la nutrition)
- Maladies cardio-vasculaires
- Maladies de la peau
- Troubles neurologiques, désordre des sens (yeux notamment)

Certains axes émergents se développent également; c'est le cas notamment, très récemment, de l'impression 3D à visée biomédicale avec l'ouverture d'un centre de recherche baptisé le NTU Additive Manufacturing Centre⁸⁶ et qui, entre autres applications, concentrera ses efforts sur l'impression 3D de dispositifs médicaux et de tissus humains⁸⁷.

Les prochaines discussions pour redéfinir les thèmes prioritaires devraient avoir lieu avant la fin de l'année 2014. Toutefois, selon les acteurs singapouriens, ces thèmes ne devraient pas être vraiment différents de ceux des années précédentes. Très probablement, les thématiques qui étaient jusqu'à présent plutôt générales (Cancer, Maladies tropicales, Nutrition...) devraient se recentrer autour de thèmes de recherche plus précis (phénotypes asiatiques, séquençage ADN, imagerie ciblée...).

Singapour souhaite développer en particulier son réseau de collaborations public-privé. Les grands groupes étant désormais relativement bien implantés et autonomes sur le territoire, les acteurs singapouriens, et notamment le BMRC, sont particulièrement intéressés par les petites et moyennes entreprises (PME) étrangères qui souhaitent se développer hors de leur marché domestique, et réaliser des études pour conquérir le marché asiatique.

Un exemple de cette volonté est illustré par les accords signés avec la Corée du Sud qui, avec un financement conjoint entre le gouvernement coréen et A*STAR, permettent aux PME coréennes de faciliter leur arrivée à Singapour (dans ce partenariat public-privé, A*STAR finance la recherche académique singapourienne, et le gouvernement coréen, les entreprises coréennes). Plus de 10 pays ont déjà, ou sont en train de reproduire un schéma similaire pour leurs entreprises respectives.

⁸⁶ <http://namc.mae.ntu.edu.sg/>

⁸⁷

http://news.ntu.edu.sg/pages/newsdetail.aspx?URL=http://news.ntu.edu.sg/news/Pages/NR2013_Sep10a.aspx&Guid=a0ab5b47-8cd0-4626-bf59-f294c733e057&Category=All

Les possibilités de collaborations des entités singapouriennes avec les laboratoires et entreprises français sont nombreuses, notamment grâce aux thèmes de recherche compatibles, au savoir-faire français recherché et aux différentes possibilités de financement et facilité d'installation. Les pôles de compétitivité ont tout intérêt à se rapprocher des structures singapouriennes, même si plus de transparence et de pédagogie dans le système de recherche français et des interfaces en anglais seront nécessaires pour susciter l'intérêt de ce pays très sollicité.

ANNEXE 1 : Groupes de Recherche du SERI

Groupes	Activités
Génétique oculaire	Etude génétique des maladies des yeux héréditaires qui possèdent des étiologies monogénique et multifactorielle (glaucome, dystrophie de la rétine et de la cornée, dégénération maculaire avec l'âge et myopie).
Cornée et Réfraction	Recherche sur les traitements des maladies de réfraction atteignant la cornée: chirurgie laser, photothérapie, kératectomie photo réfractive...
Thérapie oculaire et libération de médicaments	Compréhension fondamentale du processus de cicatrisation et identification de molécules et de voies clés pour éviter le développement de fibroses après les opérations. Développement de formulations ophtalmiques pour la délivrance de médicaments.
Glaucome	Caractérisation du phénotype des patients du Glaucome asiatique et identification des gènes responsables, Développement de techniques d'imagerie et de traitements (ultrason, biomicroscopie, laser...)
Imagerie oculaire	Singapore Advanced Imaging Laboratory for Ocular research (SAILOR), Collaboration entre SERI, A*STAR et NUS - Développement et application de programme numérique pour l'analyse et l'extraction d'images oculaires (rétine, nerfs, lentille, vascularisation...), appliqué à la détection précoce des maladies et à leur suivi.
Epidémiologie oculaire	Programme concentré spécifiquement sur l'épidémiologie et l'impact des maladies des yeux. Couvre un spectre entier de fréquence, de facteurs de risques, et d'impact sur les principaux groupes ethniques (Chinois, Malais, Indien).
Surface oculaire	Diagnostic et traitements des maladies de la surface oculaire (yeux secs, disfonctionnement des glandes de Meibomius). Ces études utilisent épidémiologie, biochimie, imagerie, modèles animaux et essais cliniques.
Anti-infectieux	Technologie et développement de composés antimicrobiens à portée ophtalmique pour lutter contre la résistance microbienne aux antibiotiques (methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>) et les infections fongiques.
Myopie	Facteurs étiologiques de la myopie chez les animaux en utilisant des myopies ou hypermétropies expérimentalement induites. Influence de la chromaticité de la lumière intérieure et extérieure sur le développement des maladies.
Service de Santé	Epidémiologie et facteurs de risques concernant les principales maladies des yeux singapouriennes, la faible vision et la réhabilitation, les interventions complexes et les recherches cliniques translationnelles.
Génie Tissulaire et Cellules souches	Nouveaux dispositifs et ingénierie tissulaire à partir des cellules souches pour le remplacement de la cornée (développement de kératoprothèses, dispositifs biodégradables pour la libération de médicaments), cicatrisation après les opérations de la cornée et de la cataracte, traitement pour les agrégations de protéines dans la cornée.
Inflammation oculaire et Immunologie	Mécanismes relatifs à l'inflammation oculaire pour développer de nouvelles thérapies et techniques de diagnostic pour améliorer les traitements cliniques (inflammation oculaire/intra-oculaire, infection, et chirurgie)
Rétine	Recherches sur les mécanismes moléculaires, l'épidémiologie, l'imagerie et la gestion des désordres rétiniens asiatiques avec un accent particulier sur les dégénérescences maculaires liées à l'âge, les désordres vasculaires rétiniens, et les chorioretinopathies séreuses centrales.
Biomarqueurs	Découverte de biomarqueurs utilisables cliniquement pour le diagnostic et les études de réponse aux traitements (protéomique, métabolomique, essais cliniques).

ANNEXE 2 : Laboratoires du Department of Biomedical Engineering, NUS

Laboratoires	Activités
Biofluids	Dynamique des fluides et processus de transports de matières dans les systèmes biologiques
Biofluids Mechanic Research	Etudes computationnelles et expérimentales des mécanismes biofluidiques, ingénierie de valves cardiaques et anévrisme de l'aorte abdominale
Cardiocascular Biomechanics & Ultrasound Laboratory	Biomécanisme cardiovasculaire pré-natal et technologie d'ultrason médicale
Biomedical Mechanics & Materials	Compréhension du rôle des forces mécaniques et des tissus biologiques sur la structure du squelette et son fonctionnement
Biosignal Processing & Instrumentation	Enregistrement 3D à partir de données de résonance magnétique pour la chirurgie guidée par imagerie et les évaluations post-chirurgicales
Cellular & Molecular Bioengineering	Nanocomposites multifonctionnels pour le marquage biologique et le diagnostic
Computational Functional Anatomy	Etudes mathématiques des configurations anatomiques et des signaux associés pour identifier des biomarqueurs associés à des maladies spécifiques
Computational Bioengineering	Développement d'outils et de techniques pour l'analyse de données en Neurogastroentérologie, motilité et cardiologie
Integrated Microfluidic Biotechnology	Développement de systèmes microfluidiques intégrés à base de gouttelettes pour les essais biologiques à haut débit
In vivo Biomechanics	Développement d'outils cliniques pour le diagnostic et le traitement de pathologies liées à la biomécanique (myopie, glaucome, anévrisme, athérosclérose, arthrite...)
Medical Mechatronics	Outils pour la chirurgie assistée par ordinateur, et les systèmes d'interventions par ordinateur intégré
Microhemodynamics	Etude de la rhéologie du sang, et des mécanismes et de la physiologie cellulaires dans les suspensions concentrées
NanoBioanalytics	Dispositifs à bases de biomolécules pour objectifs d'analyse en combinant microfabrication, chimie de surface et biologie moléculaire. Création de capsules intelligentes par la technique couche par couche.
NanoBiomechanics	Etudes des mécanismes cellulaires et moléculaires des maladies humaines, mécanismes microfluidiques pour la détection et le diagnostic, technologies de micro/nanofabrication pour la migration cellulaire
NanoBioengineering	Nanofibres et applications : Filtration, batteries, Régénération tissulaire, catalyse, cellules solaires...
Nanomedicine & Nanobiology	Etude des nanomatériaux pour la modulation des processus biologiques à la fois au niveau des cellules et des tissus
Optical Bioimaging	Compréhension de la science fondamentale derrière les organismes et processus biologiques, développement d'instrumentation pour l'imagerie et le diagnostic en recherche clinique
Regenerative Nanomedicine	Mécano-biologie des comportements cellulaires et application pour la différenciation des cellules souches et la régénération tissulaire
Supramolecular Biomaterials	Biomatériaux supramoléculaires basés sur l'auto-assemblage macromoléculaire et applications en libération de principes actifs et génie tissulaire
Tissue Modulation	Influence de la modification de la matrice extracellulaire ou du phénotype des cellules progénitrices sur le développement, la composition et la stabilité des tissus
Tissue Repair	Génie tissulaire appliqué à la régénération des ligaments et des tendons (squelettes biopolymères, système de libération cellulaire, simulation mécanique de la croissance des tissus)
Biomedical Robotics (SINAPSE)	Développement de circuits et systèmes qui miment le système nerveux Applications aux prothèses robotiques

ANNEXE 3 : Cartographie de la coopération scientifique biomédicale France-Singapour

Partenaire Singapourien	Partenaire Français	Type de partenariat
IMB (A*STAR)	L'Oréal	Ouverture d'un Centre de Recherche en 2012 ⁸⁸
	NRS - Centre de Recherche en Biochimie Macromoléculaire (CRBM, UMR5237) Montpellier	PHC
IMCB (A*STAR)	CNRS	MOU (2007)
SIGN (A*STAR)	UMR8104 Institut Cochin	PICS
	INSERM, Université Paris VI	LIA
	Biomérieux	Accord de consortium en 2008
	Humalys SAS	Accord de consortium en 2008
IPAL (A*STAR/NUS)	Servier	MOU (2011)
	CNRS, l'Université Joseph Fourier de Grenoble, l'Université Pierre et Marie Curie (UPMC) de Paris, et l'Institut Mines-Télécom	UMI
BTI (A*STAR)	Laboratoire de glycobiochimie de l'Université de Rouen, Agilent	MOU
CSI (NUS)	ENS Paris	Organisation de Workshop conjoint - Discussions pour la création d'une unité INSERM
NUS - Department of Biological Sciences & MBI	Institute of Genetics and Development of Rennes, CNRS UMR 6290	PHC
MBI (NUS)	CNRS, ESPCI, Université Paris Diderot-Paris 7 et Université Bordeaux I	LIA puis UMI en 2014
Biomedical Engineering (NUS)	Institut de la Vision (UPMC) Paris	PHC
	INSERM / U698 Hemostase, Bio-ingénierie et Remodelages Cardiovasculaires, Paris	ANR-A*STAR 2010
	Institut des Systèmes Intelligents et de Robotique, UPMC Paris	PHC
SChBE (NTU)	Institut Langevin, ESPCI ParisTech CNRS UMR 7587	PHC
	CNRS, Université Paris Diderot-Paris 7, ESPCI / Institut Langevin Ondes et Images	ANR-A*STAR 2010
SBS (NTU)	AFMB UMR 6098	PICS
SERI (NHG)	CNRS, Université Paris Diderot-Paris 7 - Laboratoire Matière et Systèmes Complexes	PHC

⁸⁸ <http://www.a-star.edu.sg/Media/News/Press-Releases/ID/1759/LOreals-Advanced-Research-Centre-in-Singapore-opens-in-Biopolis.aspx>

ANNEXE 4 : Quelques chercheurs français occupant des postes clés

Nom	Institut	Fonction	Commentaires
Patrick Cozzone	A*STAR - SBIC	Directeur	Nommé Directeur du SBIC en 2014, le Pr Patrick Cozzone siège également au Conseil scientifique d'A*STAR (BMRC).
Jean-Paul Thiery	A*STAR - IMCB	Directeur de Recherche	Les multiples casquettes du Pr Thiery en ont fait un chercheur incontournable et réputé à Singapour avec des connexions importantes au sein d'A*STAR et de NUS notamment.
	NUS – Yong Loo Lin School of Medicine	Chef du Département de Biochimie	
	NUS - CSI	Chef de groupe Senior	
Laurent Rénia	A*STAR - SIGN	Directeur – Chef de groupe	Laurent Rénia est l'actuel Directeur du SIGN, en plus de diriger son propre groupe de recherche sur les réponses immunitaires associées à la malaria.
Kenneth Lee	A*STAR - BMRC	Directeur	Ancien directeur de la prévision stratégique de L'Oréal, Kenneth Lee est directeur du BMRC depuis juin 2013
Daniel Racoceanu	IPAL	Directeur	Daniel Racoceanu est le Co-Directeur de l'IPAL depuis 2008, et depuis 2011 il est également Professeur à l'UPMC. Il sera remplacé à la co-direction de l'IPAL à l'été 2014 par Dr Mounir Mokhtari .
Virgile Viasnoff	BMC ²	Directeur	Virgil Viasnoff est le directeur de la nouvelle UMI du CNRS BMC ² , conjointe avec le MBI et NUS
Bruno Reversade	A*STAR - IMCB	Chef de groupe	Bruno Reversade a monté son propre laboratoire traitant des maladies génétiques rares et est le premier scientifique basé en dehors de l'Europe à recevoir le prestigieux prix du European Molecular Biology Organization (EMBO) décerné aux jeunes chercheurs. Il s'est aussi vu décerner le prestigieux prix de la recherche "A*STAR Investigatorship".
Florent Ginhoux	A*STAR - SIGN	Chef de groupe	Florent Ginhoux a monté son propre laboratoire sur les cellules dendritiques et est le second scientifique basé en dehors de l'Europe à recevoir le prix du European Molecular Biology Organization (EMBO) décerné aux jeunes chercheurs, 1 an après le Dr Reversade.