



Ambassade de France au Japon
Service pour la Science et la Technologie

Rapport d'ambassade

La recherche biomédicale sur le vieillissement au Japon

Janvier 2015

Rédacteurs :

Alexandre Ducom

Chargé de Mission pour les Sciences de la Vie, Ambassade de France au Japon

Christian Néri

Directeur de recherche, Inserm, CNRS et UPMC

PLAN

I) La situation du vieillissement au Japon

- 1) Une société « très âgée » et les enjeux pour le secteur médical
- 2) La situation de la médecine et de la recherche biomédicale liées au vieillissement au Japon
- 3) Les maladies liées au vieillissement au Japon : état des lieux et priorités de recherche

II) Les acteurs japonais dans la recherche biomédicale sur le vieillissement : projets actuels et à venir

- 1) Universités spécialisées dans l'étude des centenaires et des facteurs de résistance aux pathologies liées au vieillissement
 - a) La Nihon University : cohorte 5COOP et impact des facteurs environnementaux.
 - b) L'université Keio : recherche de facteurs génétiques aux effets protecteurs.
- 2) Centres de recherches pluridisciplinaires sur le vieillissement
 - a) L'université de Tohoku, un pôle sur le vieillissement de grande envergure et médiatisé.
 - b) Le *Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology*, pionnier de la gérontologie au Japon.
 - c) Le *National Center of Geriatrics and Gerontology*, un institut complet, translationnel et autonome.
 - d) L'université de Kyushu et la cohorte de Hisayama, un modèle pour le futur projet national de large cohorte
- 3) Pôles de recherches spécialisés en neurologie et étude de la démence
 - a) L'université de Tokyo et la cohorte J-ADNI sur la maladie d'Alzheimer
 - b) Le *Brain Science Institute* du RIKEN, centre d'excellence en neurobiologie
 - c) Le *National Center for Neurology and Psychiatry* : d'importants moyens de recherche sur toutes les pathologies psychiatriques liées à l'âge.
 - d) L'université de Juntendo, centre d'expertise pour la maladie de Parkinson

Conclusions et possibilités de collaboration

I) La situation du vieillissement et de la gériatrie au Japon

1) Une société « très âgée » et les enjeux pour le secteur médical

Le vieillissement de la population au Japon est un phénomène de société d'une ampleur sans équivalent et sans précédent dans le monde. Il s'agit de la conséquence de deux effets complémentaires.

D'une part, l'espérance de vie à la naissance au Japon est l'une des plus élevées au monde, avec une moyenne de 84 ans d'après les dernières données de l'OMS¹, soit deux ans de plus qu'en France. Cela s'explique principalement par les conditions de vie (alimentation, activité physique et cérébrale, facteurs environnementaux...) et par une médecine de haut niveau et facilement accessible à tous grâce à un système de sécurité sociale performant.

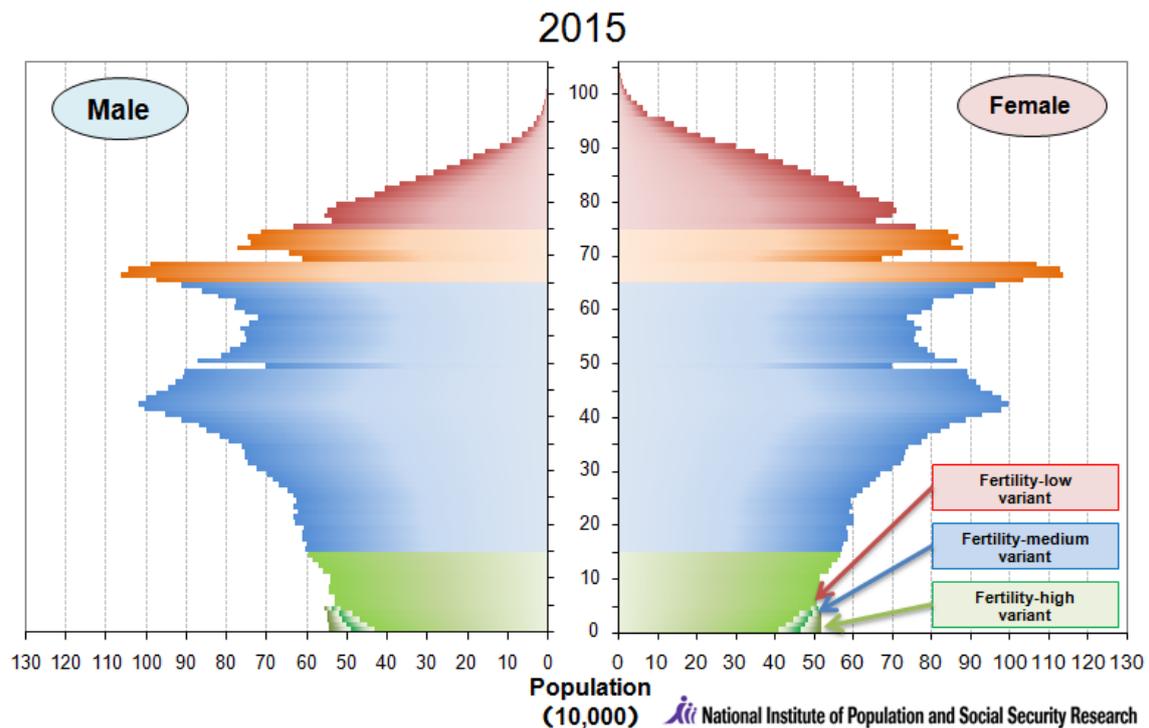
D'autre part, le Japon a un taux de fécondité de 1,39, ce qui est le 4^e taux le plus faible parmi les pays membres de l'OCDE. Il s'agit d'une tendance à long terme car le taux de fécondité au Japon est resté entre 1,3 et 1,4 depuis 1995 d'après la base de données de l'OMS². Trois facteurs principaux sont en cause : premièrement, le modèle familial traditionnel japonais est en pleine crise, et de moins en moins de couples se reconnaissent dans le binôme « salaryman - femme au foyer ». Deuxièmement, la situation économique au Japon depuis les années 1990 ne constitue pas un cadre idéal pour avoir des enfants, et peu de mesures politiques ont été prises pour favoriser économiquement les familles avec enfants. Troisièmement, les mentalités peinent à évoluer concernant le travail des femmes, et ces dernières doivent encore souvent renoncer à leur carrière si elles veulent avoir des enfants. En conséquence de ce taux de fécondité si bas depuis vingt ans, aujourd'hui, les enfants de moins de 14 ans représentent seulement 12,9% de la population d'après les chiffres du gouvernement, ce qui est à peine supérieur à la part des japonais de 75 ans et plus, constituant 12,3% de la population.

La pyramide des âges ci-dessous, établie par le *National Institute of Population and Social Security Research*, résume la situation démographique actuelle du Japon. Sa forme globale est caractéristique d'une population vieillissante. On constate que 2015 marque un tournant dans l'histoire démographique du Japon car le pic correspondant

¹ http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/life_tables/situation_trends/en/

² <http://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.TFRT.IN>

aux baby-boomers de l'après-guerre vient de passer dans le groupe d'âge de 65 à 75 ans, ce qui implique une baisse significative et rapide de la proportion d'actifs dans la population. On pourra se référer, pour comparaison, à la pyramide des âges de 1960 et à la prédiction pour 2060 établies par le même organisme, toutes deux présentées en fin de ce rapport, à l'annexe 1 – ou directement au site du *National Institute of Population and Social Security Research*³ pour plus de données démographiques. On peut y constater que les prévisions ne sont guère optimistes et que le vieillissement de la population ne peut que s'accroître dans les prochaines décennies.



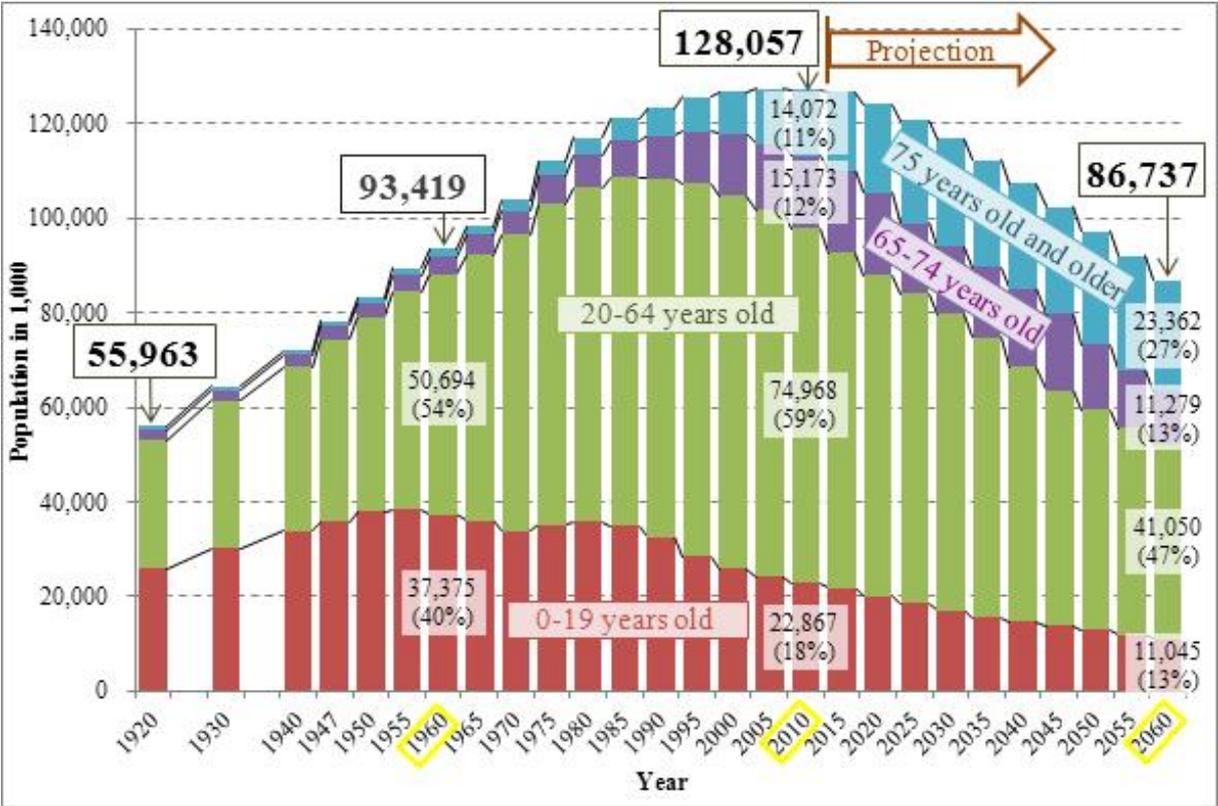
Sources: Census (1920-2010) and "Population Projections for Japan:2011-2060"(2015-2060)

Pyramide des âges du Japon en 2015, d'après l'estimation de l'institut national de recherche sur la population et la sécurité sociale

D'après les critères de l'ONU, le Japon avait une population dite vieillissante de 1970 à 1995, c'est-à-dire que moins de 7% des habitants étaient âgés de 65 ans ou plus. C'est ensuite devenu une population dite âgée, puis, en 2006, lorsque la proportion de personnes de 65 ans ou plus a dépassé les 20%, c'est devenu la première nation au monde à passer dans la catégorie « très âgée » (« super aged »). Ce chiffre approchant les 25% en 2014, le Japon conserve encore aujourd'hui le record de la proportion d'habitants âgés de plus de 65 ans dans le monde, et c'est également la population qui vieillit le plus rapidement. D'après les estimations récentes du gouvernement, ce taux avoisinerait les 40% en 2060.

³ <http://www.ipss.go.jp/site-ad/TopPageData/pyrea.html>

Par ailleurs, le taux de fécondité étant largement en-dessous du seuil de renouvellement, la population au Japon diminue à une vitesse préoccupante. En 2014, elle a diminué de 244 000 individus d'après les statistiques officielles, ce qui constitue un record historique⁴. Étant donné le peu de résultats des mesures du gouvernement pour relancer la natalité (les « Angel Plans », de 1994 à aujourd'hui, consistent à offrir des subventions mensuelles en fonction du nombre d'enfants, faciliter le retour des mères dans le monde du travail et encourager les pères à passer du temps avec leurs enfants, mais ils n'ont pas eu l'ampleur escomptée), et les fortes réticences nationales vis-à-vis de l'immigration, la population risque de diminuer drastiquement dans les prochaines décennies, jusqu'à être réduite de moitié d'ici une centaine d'années d'après certaines prévisions. De 127 millions aujourd'hui, le gouvernement espère la stabiliser à 100 millions d'ici 2050, dans les scénarios les plus optimistes.



Récapitulatif de la situation démographique du Japon, historique et prévisions

(Source : National Institute of Population and Social Security Research, 2014)

⁴ <http://qz.com/162788/japan-is-rapidly-losing-population-and-half-the-world-is-about-to-join-it/>

Du fait de la diminution de la proportion d'actifs dans la population, le Japon va devoir faire face très rapidement à des problèmes cruciaux en politique publique, notamment en ce qui concerne la sécurité sociale, la santé publique et les pensions de retraite. On peut constater à quel point la situation est problématique en examinant le taux de dépendance lié à la vieillesse, comparant le nombre d'actifs au nombre de personnes âgées de 65 ans ou plus dépendant des systèmes de pensions et d'aides de l'État. En 2014, ce rapport était de 44 personnes âgées pour 100 actifs ; d'ici 2023, on estime que ce rapport atteindra les 50 pour 100, ce qui signifie que chaque personne âgée devra compter sur les contributions de deux travailleurs uniquement. En 2055, on évalue que ce nombre atteindra les 80 pour 100, soit près d'une personne âgée par actif.⁵

Cette évolution démographique menace en particulier le système de santé publique et de sécurité sociale. L'un des volets du traitement de ces problèmes, élaboré par le gouvernement japonais, consiste à tenter de réaliser une « société âgée active et en bonne santé », objectif pour lequel le développement du secteur de la médecine liée au vieillissement occupe un rôle-clé. D'une part, une part de plus en plus importante de la population est concernée par des problèmes de santé liés à l'âge – d'autant plus que les progrès de la médecine ont fait que même les personnes ayant une santé fragile vivent plus longtemps, ce qui implique que les personnes âgées d'aujourd'hui ont globalement besoin de plus de suivi et de soins que celles d'auparavant, dont la santé robuste leur permettait d'atteindre cet âge sans assistance médicale. La multimorbidité, c'est-à-dire le cumul de maladies, augmente également fortement avec l'âge, de sorte une grande partie de la population de plus de 65 ans souffre de plusieurs affections liées à l'âge en même temps, ce qui fait que cette classe d'âge occupe une place de plus en plus prépondérante dans les problématiques de santé publique. D'autre part, pour diminuer les coûts de santé et tenter de garantir la pérennité du système de sécurité sociale, il est nécessaire de développer des traitements plus efficaces et moins coûteux et de faire en sorte que les personnes âgées restent en bonne santé plus longtemps. Cela permettrait de limiter le nombre de personnes âgées dépendantes, en retardant l'âge auquel elles auraient besoin d'assistance.

L'objectif principal de la recherche biomédicale sur le vieillissement au Japon est ainsi non pas de prolonger l'espérance de vie (« life expectancy ») mais bien « l'espérance de vie en bonne santé » (« health expectancy »). Le but recherché est non seulement de contribuer au bien-être des habitants, mais aussi de limiter les effets de la véritable bombe à retardement socio-économique que constitue le vieillissement rapide de la population.

Notons que, bien que le Japon soit le premier pays à devoir faire face aux problématiques du vieillissement avec une telle ampleur, de très nombreux autres pays

⁵ <http://projectm-online.com/global-agenda/demographics/japans-grave-problem-with-aging>

seront amenés à y faire face également dans les prochaines décennies. D'après le dernier rapport des Nations Unies, 48% de la population mondiale vit dans des pays où le taux de natalité est en-dessous du seuil de renouvellement : c'est le cas notamment de tous les pays d'Europe mis à part l'Islande, du Brésil, de la Russie, de la Chine, de la Corée du Sud et même de pays émergents comme le Vietnam.

2) La situation de la médecine et de la recherche biomédicale liées au vieillissement au Japon

La gériatrie en tant que domaine médical n'est devenue une préoccupation importante au Japon que très récemment, probablement par manque d'anticipation ou à cause d'un trop grand optimisme par rapport à l'évolution de la démographie. Jusqu'aux années 1990, suivant le modèle de famille confucéen, les personnes âgées étaient le plus souvent à la charge de l'épouse de leur fils aîné, qui était censée être mère au foyer. Le « Gold Plan » de 1994 et la réforme du régime d'assurance de soin à long terme (LTCI) de 1995 ont permis de s'affranchir de ce modèle obsolète en facilitant l'accès des personnes âgées à un suivi médicalisé.

De manière étonnante, la gériatrie n'est à ce jour toujours pas reconnue officiellement en tant que spécialité médicale au Japon, bien que le système de santé soit extrêmement spécialisé. Le domaine de la gériatrie souffre même d'une déconsidération tenace par rapport aux autres spécialités de la médecine, ce qui est paradoxal étant donné que ce secteur est en expansion très rapide. Les médecins ayant la volonté de se spécialiser dans le traitement des personnes âgées peuvent seulement faire partie de la *Japan Gerontological Society*, créée en 1959 et comprenant environ 15 000 membres à ce jour. Cette organisation est subdivisée en 6 pôles : gériatrie, gérontologie sociale, gérontologie biomédicale, gérontologie dentaire (« gérontologie »), gérontopsychiatrie et gestion des soins.

Ajoutons à cela que seules 20 universités médicales sur 80 au Japon disposent de départements spécialisés en gériatrie, et qu'il a fallu attendre 2004 pour que l'État décide de construire et de consacrer à la gériatrie le 6^e et dernier grand Institut national dédié à une spécialité dans le domaine biomédical : le Centre National de Gériatrie et Gérontologie (NCGG), à Nagoya.

Aujourd'hui encore, le gouvernement japonais ne semble pas enclin à donner de l'importance à la gériatrie en tant que spécialité. À l'inverse, les efforts du ministère en charge de la santé (*Ministry of Health, Labour and Welfare*, MHLW) visent plutôt à développer le rôle des médecins généralistes et la coopération entre les différents

spécialistes qui peuvent être impliqués dans le traitement des maladies liées à l'âge (neurologues, psychiatres, cardiologues...). Une des faiblesses du système actuel est en effet que les médecins généralistes sont souvent peu entraînés à faire face aux maladies liées au vieillissement (par exemple pour diagnostiquer la démence), et que la communication entre les différentes spécialités est parfois insuffisante. Malgré ces particularités, le système de santé japonais reste très développé et efficace.

La recherche biomédicale sur les maladies du vieillissement est également très active. Le Japon est à la deuxième place mondiale en nombre de publications scientifiques de recherches sur le vieillissement, derrière les États-Unis. La recherche s'organise autour des différentes spécialités et pathologies, de la même manière que pour la médecine du vieillissement au Japon. De nombreuses sociétés savantes regroupent les chercheurs travaillant sur un même aspect du vieillissement et organisent pour la plupart des meetings annuels pour favoriser la communication et le partage des dernières avancées scientifiques.

Une particularité notable du système de recherche biomédicale sur le vieillissement au Japon est que l'âge de 75 ans est considéré comme un seuil-clef pour les études. Le Japon a en effet la plus longue *espérance de vie en bonne santé* au monde, avoisinant les 75 ans (pour une comparaison avec d'autres pays, se reporter au graphique en annexe 2). Dans la plupart des projets de recherche impliquant des cohortes et études statistiques, on distingue ainsi la classe d'âge entre 65 et 75 ans, considérée comme étant globalement en bonne santé, active, disposée à travailler et ayant une vie sociale active, et la classe des plus de 75 ans, principalement concernée par les problèmes de santé liés à l'âge.

Le gouvernement s'appuie sur une structuration progressive de la recherche sur le vieillissement autour des spécialités médicales, des pathologies et de cohortes de grande qualité qui donnent accès à des données statistiques variées et précieuses. Le gouvernement manifeste actuellement la volonté d'intensifier les efforts dans ce secteur, en s'appuyant sur un ensemble de centres nationaux spécialisés, de pôles universitaires et de centres de recherche répartis sur le territoire japonais, qui favorisent une approche multi-disciplinaire, mais pas forcément complètement unifiée, des recherches sur le vieillissement. Les principaux acteurs japonais de la recherche biomédicale sur le vieillissement ainsi que les projets qu'ils pilotent seront présentés en deuxième partie de ce rapport.

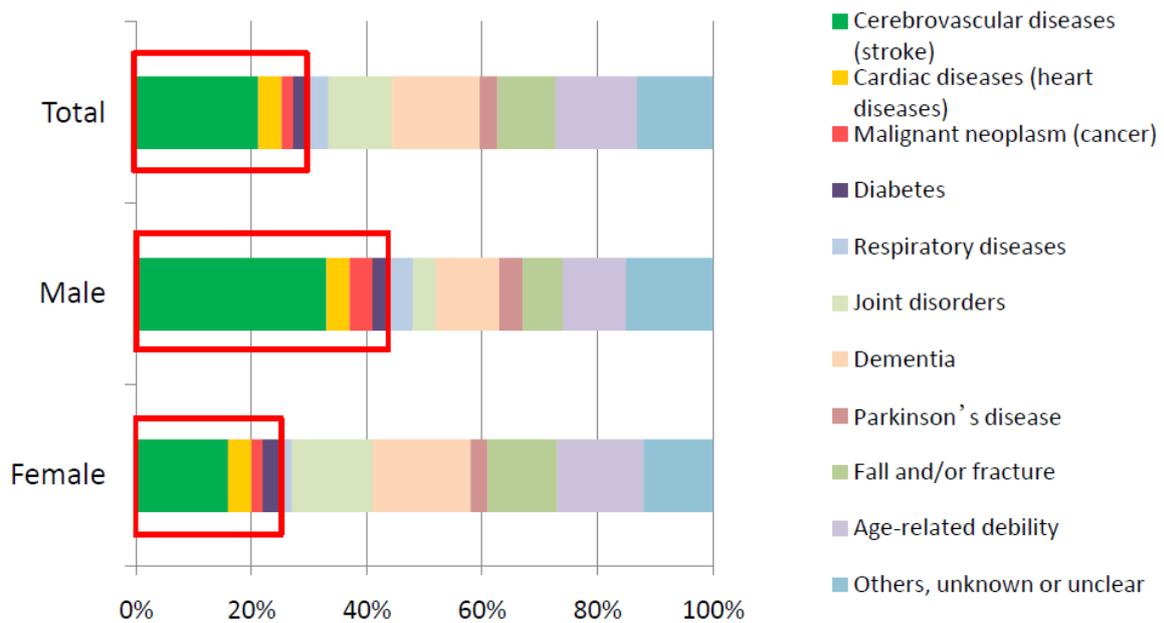
3) Les maladies liées au vieillissement au Japon : état des lieux et priorités de recherche.

En 2013, le *Cabinet Office* a défini une nouvelle stratégie pour la science, la technologie et l'innovation. L'un des cinq grands thèmes de ce programme s'intitule « réalisation d'une société âgée active et en bonne santé ». Une grande importance y est accordée aux études épidémiologiques et statistiques sur cohortes afin d'obtenir assez de données pour déterminer quels facteurs sont importants pour rester en bonne santé. En outre, la prévention et les méthodes de diagnostic, dans l'optique d'une médecine individualisée, font l'objet d'un intérêt au moins aussi important que celui accordé aux traitements. On peut également noter l'importance donnée par le gouvernement aux technologies transversales, notamment les prothèses, les interfaces cerveau-machine et la bioinformatique. La liste complète des éléments du programme est présentée dans le tableau en annexe 3.

Dans la directe continuité des directives du Cabinet Office, le ministère en charge de la santé (MHLW) a défini un nouveau programme décennal de promotion de la santé publique : le « Health Japan 21 Phase 2 »⁶. Ce programme est axé principalement sur les changements de comportements à opérer pour limiter les facteurs de risques de différentes maladies et ainsi augmenter l'espérance de vie en bonne santé. L'activité physique, sociale et intellectuelle jusqu'à un âge avancé est en particulier fortement encouragée par cette politique de santé publique, qui accorde une grande importance à la prévention des maladies.

Dans l'ensemble, la politique du gouvernement japonais distingue plusieurs catégories de maladies qu'on peut retrouver dans le graphique ci-après, qui illustre la part des différents types de maladies dans les coûts des soins à long terme au Japon.

⁶ <http://www.nurse.or.jp/jna/english/pdf/lifestyle-01.pdf> (à partir de la page 23)



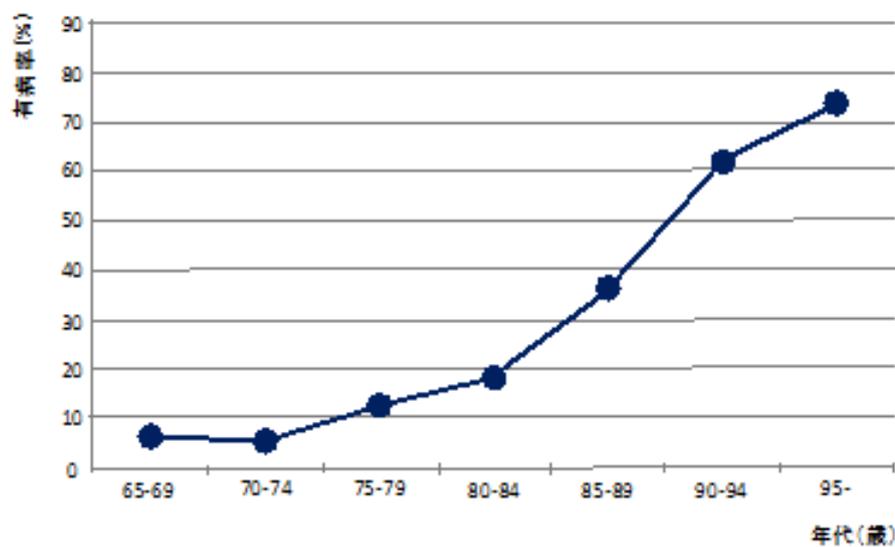
Source: 2012 Comprehensive Survey of Living Conditions, MHLW

Répartition des coûts des soins par type de maladie, MHLW, 2012

- Les quatre types de maladies encadrés en rouge sur le graphique sont regroupés au Japon dans la catégorie « **maladies liées au mode de vie** », expression qui est apparue en 1996 lors du Conseil sur la Santé Publique du MHLW et qui regroupe les accidents vasculaires cérébraux, troubles cardiovasculaires, cancers et diabètes. Ils constituent près de 30% des coûts de soins à long terme au Japon au total, et représentent le point central du programme du MHLW. Étant donné leur appellation, le gouvernement met actuellement l'emphase sur les recherches concernant les facteurs de risques et facteurs protecteurs pour ces maladies : de nombreuses cohortes permettent de réaliser des études statistiques pour identifier les principaux facteurs impliqués dans ces maladies et rediriger la politique de santé publique en conséquence. On peut par exemple le constater sur la liste des publications scientifiques concernant les AVC, la principale source de coûts de santé d'après le graphique, dans le *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, qui a pour ambition de regrouper les publications scientifiques nationales concernant cette maladie.⁷

⁷ <http://www.strokejournal.org/inpress>

- La **démence** regroupe les pathologies du cerveau affectant, en général graduellement, les capacités cognitives du patient. La majorité des cas de démence est associée à la maladie d'Alzheimer (50 à 70% des cas) ; les deux autres pathologies principales impliquées sont la démence vasculaire, qui fait suite à une série d'accidents vasculaires cérébraux en général, et le syndrome des corps de Lewy, associé à la maladie de Parkinson. La démence, représentant à peu près 15% des coûts de soins à long terme, constitue la deuxième priorité du gouvernement en médecine liée au vieillissement. C'est également l'un des problèmes les plus préoccupants à long terme car la prévalence augmente exponentiellement avec l'âge : d'après les dernières études statistiques, la proportion de personnes atteintes de démence dans la classe d'âge de 75 à 79 ans est d'environ 10%, et elle est de plus de 60% pour la classe d'âge de 90 à 94 ans.



The prevalence of dementia in Japan: National Survey in 2011

Prévalence de la démence en fonction de l'âge, d'après les données du

National Center for Geriatrics and Gerontology, 2011.

Cette croissance exponentielle de la prévalence entraîne une augmentation très rapide du nombre de cas de démence avec le vieillissement de la population : environ 4 millions de personnes étaient atteintes en 2010, et on estime que ce nombre atteindra 6,5 millions d'ici 2030 et continuera d'augmenter. Globalement, près d'un quart des personnes âgées de 65 ans et plus sont susceptibles d'être atteintes de démence dans leur vie.

Actuellement, la recherche sur la démence s'oriente principalement vers des méthodes de diagnostic précoce afin d'éviter l'apparition des premiers

symptômes et d'endiguer l'évolution des maladies concernées. Beaucoup de projets actuels consistent notamment à la mise au point de méthodes innovantes pour détecter de manière plus facile et moins coûteuse l'accumulation d'amyloïde bêta, qui constitue l'une des premières étapes du développement de la maladie d'Alzheimer. Des équipes de recherche tentent également de trouver des vaccins contre la maladie d'Alzheimer, toujours dans l'optique d'éviter la dégénérescence cérébrale le plus tôt possible.

Notons également que la démence est au cœur d'un programme du gouvernement Abe, appelé le « *New Orange Plan* », rendu public le 27 janvier 2015 et qui se développera sur une durée de 10 ans. Dès avril 2015, le budget alloué aux mesures gouvernementales concernant la démence passe à 16,1 milliards de yen (près de 120 millions d'euros), contre 6,6 milliards en 2014. Le programme prévoit notamment, à l'horizon 2018, la visite à domicile de personnel médical et administratif chez les personnes victimes des premiers symptômes de démence. Le gouvernement exhorte également au développement et aux essais cliniques de nouvelles méthodes de diagnostic et de nouveaux médicaments contre la démence d'ici 2020, et a lancé une campagne pour construire plus d'habitations adaptées aux personnes âgées. Des mesures sont également prévues en 2016 pour former les médecins au diagnostic de la démence et encourager la coopération entre médecins généralistes, spécialistes et personnel de soin, de manière à pouvoir traiter au mieux les patients.⁸

- Le « **syndrome gériatrique** » est une expression qui regroupe les troubles de santé liés à l'âge qui ne sont pas létaux mais qui diminuent grandement la qualité de vie. Il inclut la démence, mais aussi la sous-nutrition, l'incontinence, la fragilité physique (sarcopénie), les dysfonctionnements oraux et les chutes. Bien que la conservation d'une bonne qualité de vie en vieillissant soit l'idée phare du programme du gouvernement, la démence est le seul des 6 thèmes qui soit véritablement au centre des préoccupations du pays en recherche biomédicale. En particulier, même si les chutes et leurs conséquences (fractures, traumatismes...) représentent plus de 10% des coûts de soins à long terme, elles ne sont pas vraiment considérées comme étant un problème du ressort du système biomédical au Japon, et très peu de recherches sont menées à ce sujet – à l'inverse de la France.

Un dernier centre d'intérêt majeur du Japon en termes de recherche scientifique sur le vieillissement est la **gérontechnologie**, mot-valise regroupant gérontologie et

⁸ <http://www.japantimes.co.jp/news/2015/01/27/national/science-health/new-dementia-strategy-to-cope-with-projected-rise-in-cases/#.VOPlq686fK1>

technologie. Il s'agit d'un domaine vaste et interdisciplinaire qui vise à développer des technologies de pointe, notamment des dispositifs électroniques et des robots, pour améliorer la qualité de vie des personnes âgées et les aider à rester indépendantes plus longtemps. Par exemple, certains robots en cours de développement pourraient aider les personnes âgées, notamment celles atteintes de démence, à vivre de manière indépendante sans danger pour leur santé, et d'autres pourraient réaliser des contrôles médicaux de routine à domicile pour mieux surveiller l'état de santé des personnes et diagnostiquer d'éventuelles maladies le plus tôt possible.⁹

II) Les acteurs japonais dans la recherche sur biomédicale sur le vieillissement : projets actuels et à venir.

1) Les Universités spécialisées dans l'étude des centenaires et des facteurs de résistance aux pathologies liées au vieillissement

Les recherches sur les centenaires mobilisent une grande attention au Japon. Il y aurait aujourd'hui environ 58 000 centenaires dans le pays, soit 1/2500 de la population totale, dont 51 000 sont des femmes. Depuis 1991, c'est surtout la proportion de semi-supercentenaires (105-109 ans) qui augmente le plus, avec aujourd'hui plus de 2500 semi-supercentenaires. Ceci suggère que les supercentenaires (110 ans et plus) sont des cas rares de longévité humaine, avec 78 super-centenaires en 2010 au Japon.

L'intérêt pour les centenaires est motivé en grande partie par la recherche des facteurs (climat, nutrition, patrimoine génétique...) qui leur ont assuré une telle longévité. Ils constituent également un sujet d'étude pertinent pour des recherches neurologiques, étant donné que 80% des centenaires sont atteints de démence.

⁹ https://www.jstage.jst.go.jp/article/geriatrics/51/1/51_53/article/-char/ja/

a) La Nihon University : cohorte 5COOP et impact des facteurs environnementaux.

À la Nihon University, à Tokyo, l'*Advanced Research Institute for the Sciences and Humanities* consacre une part importante de son activité à la dimension épidémiologique des études sur le vieillissement, avec des recherches focalisées sur les centenaires et l'impact de différents facteurs (climat, nutrition, activité physique et intellectuelle...) sur leur santé. Dans ce centre, le Pr. Yasuhiko Saito est le Principal Investigateur Japonais du consortium de cohortes 5-COOP, un projet international et multi-centrique sur les centenaires qui est coordonné par le Pr. Jean-Marie Robine (Inserm) en France. Cinq cohortes japonaises participent à 5-COOP (Okinawa/Wilcox brothers, Fukuoka, Osaka, Tokyo et Aomori) avec une capacité d'inclusion de plusieurs centaines de centenaires.

Ces recherches suggèrent que les centenaires, essentiellement des personnes de sexe féminin, ne sont pas des « survivants » aux maladies mais plutôt des individus chez lesquels les maladies se déclarent très tard. Il existe des corrélations positives avec une nutrition de bonne qualité et un climat clément. Par ailleurs, la santé des centenaires se détériorerait alors même que leur proportion augmente.

Le cadre conceptuel qui se dégage de ces analyses est celui où en plus de la prise en compte de facteurs démographiques et environnementaux, l'état fonctionnel des tissus et organes, leur âge biologique, leur statut épigénétique et leurs interactions sont au centre d'une recherche intégrative et innovante sur le vieillissement qui ouvre sur la prise en charge préventive du sujet âgé.

b) L'université Keio : recherche de facteurs génétiques aux effets protecteurs.

La prestigieuse université privée Keio accueille le *Center for Supercentenarian Research* où se déroule l'étude *Centenarian Center Study*, coordonnée par les Pr Nobuyoshi Hirose et Yasumichi Arai, en collaboration avec le Pr. Yasuyuki Gondo de l'université d'Osaka. Cette étude longitudinale a démarré en 2000 en se basant sur la cohorte TOOTH (The Tokyo Oldest Old Survey on Total Health) et a pour but d'identifier les facteurs moléculaires et cellulaires liés à un vieillissement en bonne santé et avec une bonne qualité de vie.¹⁰

¹⁰ <http://www.biomedcentral.com/1471-2318/10/35>

Les recherches sont orientées sur la recherche de facteurs génétiques (variants rares) ainsi que des études sur cellules souches iPS humaines dérivées des cellules du sang. Le rôle des facteurs épigénétiques suscite également un intérêt grandissant au sein de ce groupe et fera bientôt l'objet d'une étude approfondie. Actuellement, les recherches n'ont pas encore identifié de variants rares qui soient associés à une longévité exceptionnelle.

2) Centres de recherches pluridisciplinaires sur le vieillissement

a) L'université de Tohoku, un pôle sur le vieillissement de grande envergure et médiatisé.

L'université de Tohoku, à Sendai, dispose d'une structure de recherche entièrement dédiée au vieillissement : l'*Institute of Development, Aging and Cancer* (IDAC)¹¹. Ce centre est constitué d'environ 400 chercheurs s'organisant autour de 4 programmes de recherche principaux : mécanismes du vieillissement, neuropathologies liées à l'âge, cancers, et « smart aging ». 37 départements au total, avec des compétences dans la plupart des domaines biomédicaux concernés (immunobiologie, neurologie, oncologie...), permettent une approche pluridisciplinaire de ces thématiques.

Le pôle le plus connu de l'IDAC est celui correspondant au quatrième thème, le *Smart Aging International Research Center* (SAIRC), créé en 2009. « Smart aging » désigne le fait de considérer la vieillesse de manière positive et de continuer à chercher l'épanouissement intellectuel et social pour rester en bonne santé. En application de ce credo, les recherches dans cet institut, principalement dans le domaine de la neurologie, ont été vulgarisées via la célèbre série de supports vidéoludiques diffusée par Nintendo « Entraînement cérébral du professeur Kawashima », ce dernier étant le directeur du SAIRC.¹²

¹¹ <http://www.idac.tohoku.ac.jp/en/activities/research/index.html>

¹² <http://www2.idac.tohoku.ac.jp/dep/sairc/index.html>

b) Le Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, pionnier de la g erontologie au Japon.

Fondé en 1972 avec le *Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital* (TMGH), le *Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology* (TMIG)  tait le seul institut de recherche spécialisé en g erontologie au Japon avant la construction du NCGG (*National Center for Geriatrics and Gerontology*) en 2004. Il joue ainsi un rôle moteur dans ce domaine au niveau national, et propose une approche pluridisciplinaire pour traiter trois grandes thématiques à l'heure actuelle : mécanismes et régulation du vieillissement ; traitement et prévention de toutes les pathologies liées à l'âge (maladies cardiovasculaires, démence, syndrome gériatrique et cancer) ; et promotion d'une bonne qualité de vie pour mieux vieillir.¹³

Le TMIG dispose notamment d'une grande banque de cerveaux et porte un intérêt particulier à la génomique de la longévité. Le centre mène à la fois des recherches fondamentales sur des modèles simples comme *C. Elegans*, et des études sur cohortes comme le projet SONIC (*Septuagenarians, Octogenarians, Nonagenarians Investigation with Centenarians*) coordonné par le Pr. Ryutaro Takahashi. Le projet SONIC est d'ailleurs particulièrement ambitieux et complet car il comprend à la fois des paramètres génétiques, psychologiques et physiologiques, et est ainsi un modèle d'approche pluridisciplinaire et longitudinale pour déterminer quels paramètres sont pertinents pour mieux vieillir.¹⁴

c) Le National Center for Geriatrics and Gerontology, un institut complet, translationnel et autonome.

Sixième et dernier centre national pour la médecine avancée financé par le ministère en charge de la santé (MHLW) au Japon, le National Center for Geriatrics and Gerontology a été construit en 2004 à Obu, près de Nagoya. Ce centre hospitalier dispose d'un institut de recherche de grande qualité, le NILS (*National Institute of Longevity Sciences*), organisé en 15 départements et laboratoires aux spécialités très diverses en recherche fondamentale et appliquée (médecine régénérative, génomique, radiologie, expérimentations animales...). Les principaux axes de recherche définis en 2010 sur une période de 5 ans sont la démence (en particulier la maladie d'Alzheimer), la sénescence cellulaire, les pathologies musculo-squelettiques et la bioingénierie. Dans le cadre de ce programme, le NILS a créé le *Center for Development of Advanced Medicine for Dementia* (CAMD), un pôle de recherche intensive sur la démence : disposant d'infrastructures de

¹³ <http://www.tmig.or.jp/eorganization/missions.html>

¹⁴ <http://www.tmig.or.jp/eresearch/l01.html>

pointe et d'un laboratoire de *drug discovery*, le CAMD traite tous les aspects de la démence, de la prévention au développement de médicaments en passant par le diagnostic. Parmi les activités de *drug discovery*, le centre recherche notamment des molécules actives susceptibles de protéger contre les dépôts amyloïdes avec le développement, à ce stade encore très précoce, de nouvelles molécules anti-agrégats (A β) qui pourraient permettre de combattre la maladie d'Alzheimer avant l'apparition des premiers symptômes.

Le NILS dispose également d'une étude sur cohorte, le projet NILS-LSA (*Longitudinal Study of Aging*) qui a pour objectifs de comprendre les processus de vieillissement normal, d'identifier les principaux facteurs de vieillissement, de comprendre l'étiologie des maladies gériatriques et de prévenir leur apparition. Ce programme repose sur des études transversales et longitudinales de la population de la région d'Obu dans la tranche d'âge 40-79 ans. Initiée en 1997, cette étude très complète s'est divisée en 7 vagues successives avec environ 2300 individus suivis dans chaque vague au travers de l'utilisation de batteries de tests médicaux génériques et de tests plus spécifiques (marche, force physique, sarcopénie, atrophie cérébrale, nutrition/compléments nutritionnels, évaluation psychologique). Les techniques d'imagerie cérébrale sont à la pointe du domaine. Plus de 50% des participants acceptent de poursuivre le suivi, ce qui permet des études longitudinales axées en particulier sur les facteurs de modification (risque, protection) du déclin cognitif. Les résultats suggèrent que qualité nutritionnelle et activité physique (« Cogni-cise ») seraient des facteurs de protection.

d) L'université de Kyushu et la cohorte de Hisayama, un modèle pour le futur projet national de large cohorte.

L'université de Kyushu, et plus particulièrement le département de médecine environnementale de sa faculté de médecine, pilote l'étude Hisayama (du nom d'un village près de Fukuoka), un projet visionnaire et remarquable sur le vieillissement qui a été initié en 1961 et concerne tous les habitants de plus de 40 ans de ce village. Le taux de participation est particulièrement impressionnant (plus de 85%), ainsi que le taux de suivi (plus de 99%), grâce au soutien de l'administration locale en particulier. À noter également, le taux d'acceptation pour une autopsie est de plus de 75%, ce qui permet d'avoir accès à des échantillons neuropathologiques. Le projet Hisayama est coordonné par le Pr. Yutaka Kiyohara, auquel succèdera bientôt le Pr. Toshiharu Ninomiya, et s'est déployé sous formes de plusieurs cohortes successives avec un effectif total de plus de 8000 individus.

Plusieurs études ancillaires sont développées dans ce projet avec le Pr. Jun Hata qui s'intéresse à l'épidémiologie des maladies cérébro-vasculaires et cardiovasculaires, le Pr. Ryu Matsuo qui s'intéresse aux accidents vasculaires cérébraux ischémiques (avec la création de la base de données « *Fukuoka Stroke Registry* »¹⁵) et le Pr. Toshiharu Ninomiya qui pilote les études sur la démence. Cette triple approche offre un cadre idéal pour découvrir de nouveaux paramètres intervenant dans chacune des pathologies : par exemple, il est apparu que la prévalence de la démence a subi une augmentation très forte à partir de 1998, qui n'est pas due à une augmentation de la durée de vie mais qui serait éventuellement liée dans certains cas à un changement des habitudes alimentaires et une augmentation de l'incidence du diabète. Le projet Hisayama a donné lieu à de nombreuses publications sur l'épidémiologie de la démence, les facteurs de risque cardiovasculaires et de démence, ainsi que l'épidémiologie des AVC.

L'excellence de l'organisation et de la production scientifique du projet Hisayama lui a valu d'être choisi comme modèle pour un grand projet de cohorte étendue au niveau national portant sur l'étude de la démence. Cette décision a été annoncée par le premier ministre Abe en novembre 2014, à l'occasion d'un sommet G7 santé à Tokyo dédié à la démence. Après une phase de réflexion sur la manière d'adapter les procédures et les méthodes de travail sur plusieurs sites, il est prévu que le projet commence en 2017 et comprenne des cohortes réparties sur tout le territoire, pour un effectif total de l'ordre de 10 000 individus. Il intègrera de nouveaux paramètres qu'il est en général trop coûteux de mesurer pour des petites cohortes, avec en particulier des études génétiques et par imagerie. Ce projet devrait être coordonné par le Pr. Ninomiya, nommé directeur du *Center for Cohort Studies* qui vient d'être établi en 2014 à l'université de Kyushu.

3) Pôles de recherches spécialisés en neurologie et étude de la démence

a) **L'université de Tokyo et la cohorte J-ADNI sur la maladie d'Alzheimer**

Dans le département de Neuropathologie de l'Université de Tokyo, le Pr. Takeshi Iwatsubo est le Principal Investigateur Japonais de la cohorte J-ADNI focalisée sur la maladie d'Alzheimer. Cette cohorte fait partie du consortium international ADNI coordonné par le Pr. Michael Werner aux USA et largement financé par l'industrie. J-ADNI existe depuis 2007 et regroupe 38 sites d'investigation clinique avec 545 individus enrôlés en 2012. Le programme J-ADNI2, lancé en 2013 et pour 5 ans avec 41 sites

¹⁵ <http://www.fukuoka-stroke.net/english/index.html>

participants, vise plus particulièrement l'histoire naturelle de la maladie et ses phases 'pré-cliniques' très précoces avec pour but de pouvoir développer des essais cliniques lors des phases prodromales (avant l'apparition des symptômes graves).

Le programme J-ADNI dispose de moyens importants pour valider des marqueurs d'évolution de la maladie d'Alzheimer (imagerie cérébrale PET et FMRI, biomarqueurs périphériques du liquide céphalo-rachidien comme A β et Tau...) et pour développer des traitements modifiant l'évolution de la maladie (notamment au niveau de la conversion MCI-AD). Les chercheurs participant à cette étude prélèvent également des échantillons plasma et des lymphocytes immortalisés sur les patients. Il s'agit de la première cohorte au Japon à disposer de ponctions lombaires de personnes saines, avec un taux de consentement de près de 40%.

b) Le Brain Science Institute du RIKEN, centre d'excellence en neurobiologie

Cet institut, membre de l'institution RIKEN qui joue un rôle primordial dans la recherche biomédicale au Japon, n'est pas directement impliqué dans des études de cohortes sur le vieillissement et la démence. Toutefois, il accueille des groupes de recherches de haut niveau dans le secteur de la neurobiologie, avec l'étude de mécanismes ou le développement de modèles pour mieux comprendre l'étiologie des maladies neurodégénératives ou l'importance des systèmes de réponse au stress cellulaire dans le fonctionnement du cerveau normal et dans l'évolution des pathologies du cerveau liées à l'âge.

Dans le cadre d'une stratégie d'étude du vieillissement cérébral basé sur la mise en synergie d'approches orthogonales (neurobiologie, adaptation/longévité, régénération cellulaire, épigénétique), le RIKEN BSI est en position de devenir un acteur fort des programmes de recherches à venir dans le secteur du vieillissement, en aidant à comprendre l'évolution des maladies au niveau cellulaire et moléculaire.

c) Le National Center for Neurology and Psychiatry : d'importants moyens de recherche sur toutes les pathologies psychiatriques liées à l'âge.

Troisième centre national pour la médecine avancée au Japon et financé par le MHLW, le *National Center for Neurology and Psychiatry* (NCNP) a été établi en 1986 à Tokyo et compte aujourd'hui près de 600 chercheurs permanents. Cet institut couvre un large éventail de thèmes de recherche et d'approches multi-disciplinaires sur les maladies psychiatriques (dépression, schizophrénie), les maladies développementales (autisme) et les maladies dégénératives (Alzheimer, Parkinson, ALS, maladies rares comme les dystrophies musculaires). Cette dernière part de son activité le place donc parmi les acteurs majeurs du Japon dans la recherche biomédicale sur le vieillissement au niveau neurologique et psychiatrique.

Le NCNP comprend un centre hospitalier important comportant 400 lits, un hôpital de jour de trois étages, un centre d'études cliniques et un bâtiment dédié aux recherches sur des modèles animaux (chiens et macaques). Cela a permis le développement d'une bio-banque diversifiée et de grande taille (muscle, liquide céphalo-rachidien, échantillons sanguins, cerveaux post-mortem) ainsi que la conduite de plusieurs projets de recherche translationnelle avec des études fonctionnelles chez l'homme (imagerie cérébrale) et des études physiopathologiques dans les modèles animaux. Le NCNP dispose également d'une étude de cohorte spécialisée dans la maladie de Parkinson, dirigée par le Dr. Miho Murata.

d) L'université de Juntendo, centre d'expertise pour la maladie de Parkinson

L'université privée de Juntendo dispose d'un hôpital de grande envergure et très actif, avec 1020 lits et près d'un million de patients en hôpital de jour par an, ce qui fournit des données nombreuses et de qualité pour alimenter les recherches. Juntendo dispose également d'un budget important : il s'agit de l'université médicale privée qui reçoit le plus de subventions du MEXT au Japon, en plus des financements par des entreprises. La tradition d'ouverture à l'international de cet établissement, confirmée par les directives du président actuel de Juntendo et la présence de nombreux chercheurs étrangers, en fait un partenaire idéal pour des coopérations de recherche internationales.

Le centre de recherche de l'université Juntendo est en particulier un centre d'expertise en neurosciences. De nombreux projets s'articulent autour de la compréhension des mécanismes de la dégénérescence et de la mort des neurones dans le cas des trois maladies les plus fréquentes : Parkinson, Alzheimer et accidents vasculaires cérébraux. L'université s'est particulièrement illustrée pour les recherches sur la maladie de Parkinson, en identifiant un des gènes responsables de la variante héréditaire de cette maladie en 1998. Profitant de cette expertise, les équipes de recherche tentent notamment de mettre au point une thérapie génique pour traiter la maladie de Parkinson¹⁶.

¹⁶ http://www.juntendo.ac.jp/english/department/gra/diseases_old_age/

Conclusions et possibilités de collaboration

Le paysage des recherches dans le domaine du vieillissement et de la démence au Japon laisse apparaître deux grandes tendances.

La première est l'étude des facteurs et mécanismes en cause dans le déclenchement des maladies liées à l'âge comme la maladie d'Alzheimer, avec notamment l'étude des phases précoces des processus neurodégénératifs et le développement d'outils ad-hoc comme des modèles souris plus pertinents (RIKEN BSI), la recherche de molécules qui réduisent la formation d'oligomères de type A β (NCGG) et la caractérisation de biomarqueurs dans les cohortes (J-ADNI).

La deuxième tendance, plus originale et novatrice, consiste à étudier la vitesse de progression, très variable d'un patient à l'autre, des maladies liées à l'âge une fois qu'elles sont déclarées, avec la prise en compte de leurs dimensions multimodales (cognitives, immunitaires, nutritionnelles et musculaires) et de la multi-morbidité. Elle implique également l'identification de facteurs de risques associés à un déclin fonctionnel rapide et celle de facteurs biologiques de résilience au stress de la cellule ou de l'organe qui permettent de mieux résister au déclin fonctionnel à long terme. Cette démarche en trois étapes – identifier les résilients, comprendre pourquoi ils sont résilients et définir comment stimuler la résilience – est très mature au Japon grâce au suivi de longue date de la population âgée (+65 ans) au travers de programmes pilotés par la Kyushu University (étude Hisayama) ou du NCGG (National Institute of Longevity Sciences - Longitudinal Study of Aging) et par l'étude de populations de centenaires comme celle pilotée par l'université Keio (Centenarian Center Study). Cet aspect s'accompagne d'un intérêt croissant de la part des équipes japonaises pour les facteurs génétiques (mutations acquises) et épigénétiques (méthylation de l'ADN, état de la chromatine) qui seraient liés à « l'histoire naturelle » de l'individu, incluant les facteurs génétiques autant qu'environnementaux. L'utilisation de cellules souches humaines pluripotentes (iPS) est également une thématique dynamique en ce moment étant donné les efforts du Japon pour promouvoir et appliquer cette technologie.

Les deux aspects rejoignent clairement le mouvement des recherches sur ces thèmes en France (ex : DHUs de l'AP-HP comme le DHU 'Fight Aging and Stress'), en Europe (ex : programmes H2020 et JPND, EIT/Knowledge Initiative Community 'InnoLife') et aux USA (ex : SuperAging Study à Northwestern University, réseau Geroscience) où plusieurs programmes nationaux et internationaux visent eux aussi à comprendre quels sont les mécanismes de résistance au vieillissement des tissus (notamment cerveau, muscle) et quels sont les principaux facteurs biologiques d'un vieillissement en bonne santé.

Cette conjonction de vues et de moyens justifie le développement de réflexions communes avec le Japon autour des enjeux de santé et des enjeux socio-économiques qui sont liées à une augmentation rapide de la population âgée, dans un contexte où par ailleurs la population jeune n'augmenterait pas vraiment de façon significative. Ce contexte fournit surtout une base concrète pour explorer plus avant la mise en place de coopérations scientifiques avec le Japon sur la recherche de solutions pour le 'vieillir en bonne santé', un enjeu de taille qui concerne directement la France et plusieurs pays d'Europe.

La complexité de cet enjeu fait que le développement de solutions pour parer à l'impact d'une population vieillissante sujette à de multiples problèmes de santé gagne à s'effectuer ensemble dans une optique trans-disciplinaire, certes difficile à mettre en œuvre, mais avec comme avantage attendu une accélération forte des progrès de la recherche et un transfert plus rapide vers le patient.

Historiquement, l'évolution des connaissances sur ce thème s'appuie beaucoup sur l'étude de maladies spécifiques et de leurs causes avec une approche mono-disciplinaire. Dans l'avenir, et comme l'indiquent les publications actuelles sur l'étude de la longévité et des phénomènes de communication/propagation inter-cellulaire et inter-organe dans la résistance au stress, il semble clair que l'intégration d'approches orthogonales est nécessaire pour avancer, et que des progrès importants proviendront de l'étude conjointe de plusieurs aspects comme l'hétérogénéité inter-individuelle dans les démences et la perte d'autonomie motrice, les facteurs biologiques et épigénétiques de résilience au stress chez le sujet très âgé et le centenaire, l'innovation technologique (géronotechnologies), biotechnologique et biothérapeutique (cellules souches, organoïdes), la modélisation bio-informatique des systèmes biologiques et l'intégration de données (big data), et la prise en considération de la qualité de vie du jeune adulte et éventuellement d'effets « vie-entière » liés au mode de vie et à l'environnement.

Dans ce contexte, Le Riken, l'université de Kyushu, l'université de Keio, ainsi que le TIMG à Tokyo apparaissent actuellement comme les partenaires potentiels les plus en prise sur ces questions et sur ces challenges pour développer des coopérations scientifiques entre le Japon et la France.

Rédacteurs:

Alexandre Ducom, Chargé de Mission en Sciences de la Vie à l'Ambassade de France au Japon

Christian Neri, Directeur de recherche, Inserm, CNRS et UPMC.

Avec les commentaires de :

Jean Mariani, Professeur, CNRS, UPMC et AP-HP.

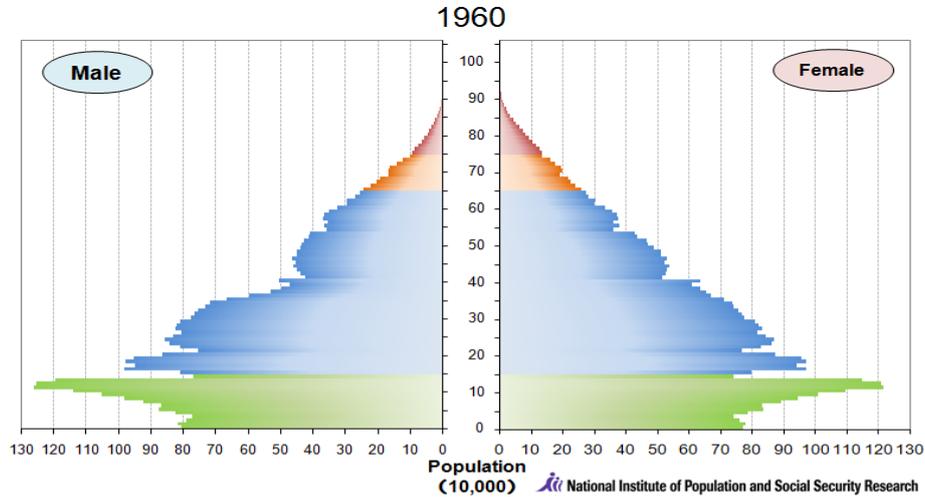
Kiyoka Kinugawa, Docteur, CNRS, UPMC et AP-HP.

Cédric Guillerme, Attaché pour la Science et la Technologie, Ambassade de France au Japon

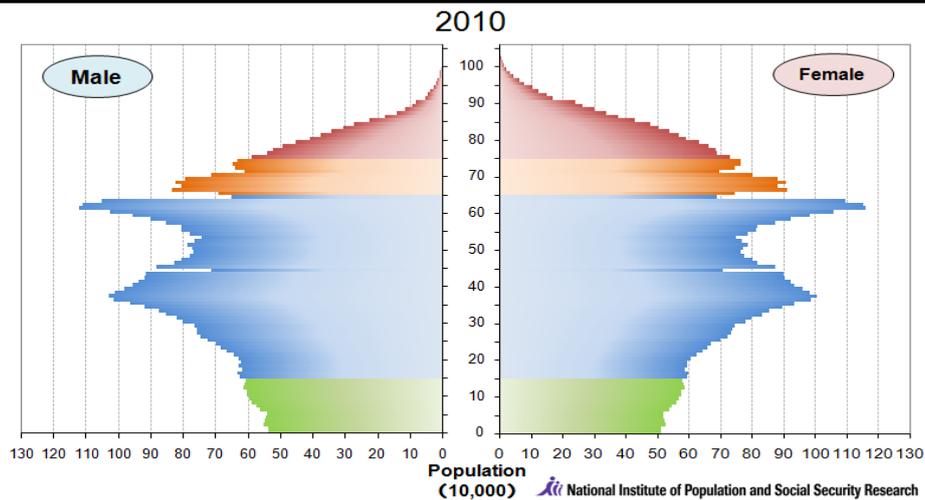
Ce rapport a bénéficié des éclaircissements obtenus lors de la visite de différents instituts susmentionnés par la délégation constituée du Dr. Néri, du Dr. Kinugawa et du Pr. Mariani dans le cadre d'une recherche de collaborations, du 15 au 20 décembre 2014. Nous tenons à remercier toutes les personnes rencontrées pour leur accueil et leur précieuse collaboration.

ANNEXES

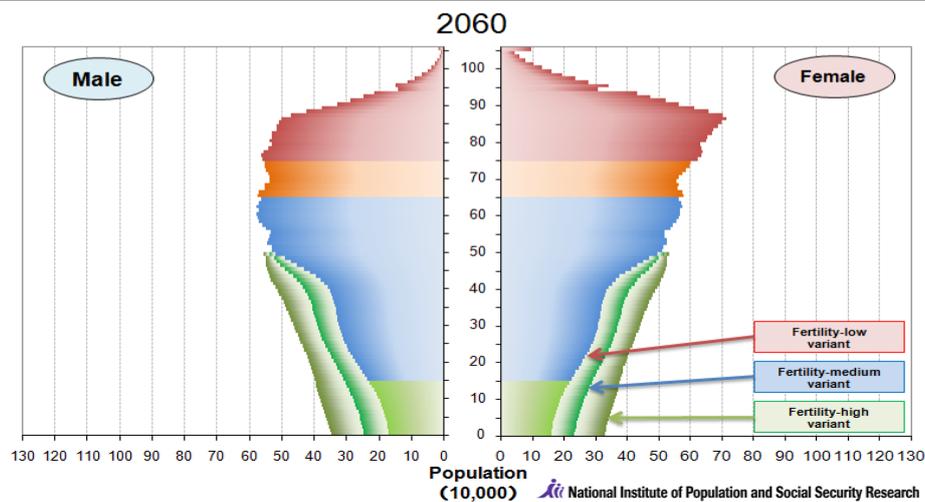
ANNEXE 1 : Pyramides des âges au Japon en 1960, 2010 et 2060 (chiffres et estimations de l'agence nationale responsable du recensement et de la sécurité sociale au Japon)



Sources: Census (1920-2010) and "Population Projections for Japan:2011-2060"(2015-2060)

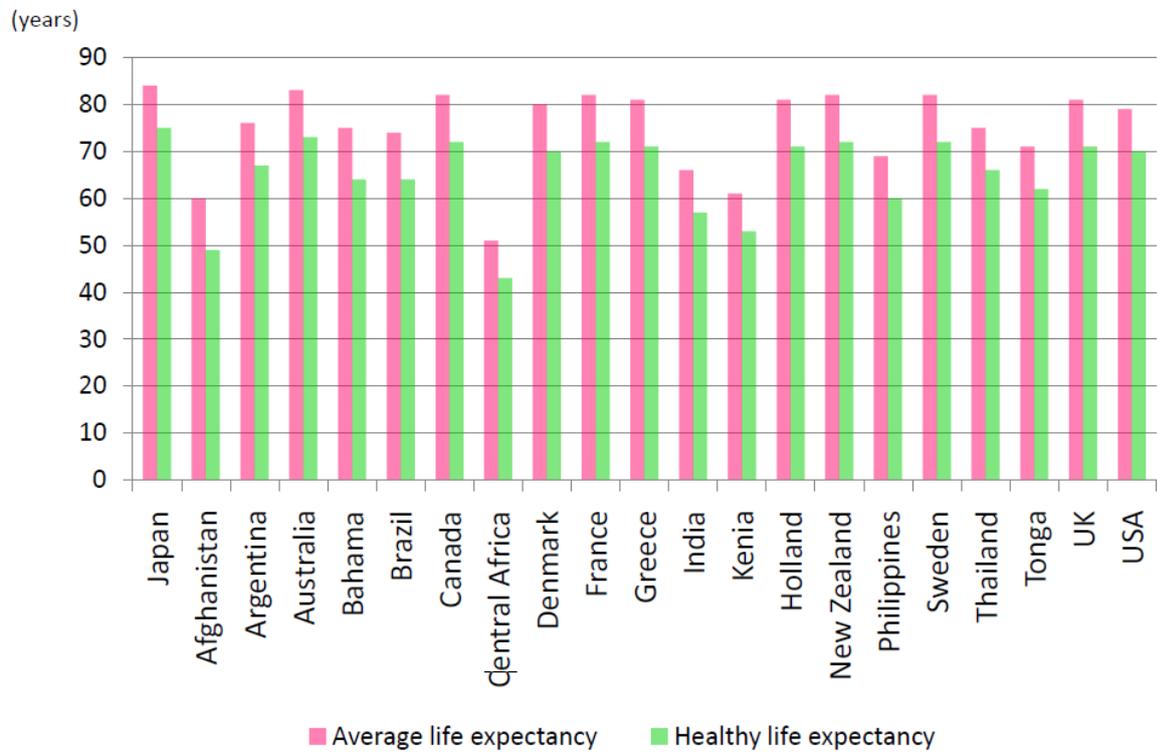


Sources: Census (1920-2010) and "Population Projections for Japan:2011-2060"(2015-2060)



Sources: Census (1920-2010) and "Population Projections for Japan:2011-2060"(2015-2060)

ANNEXE 2 : Espérance de vie en bonne santé dans plusieurs pays du monde



Source: Global Health Observatory Data, World Health Organization
<http://apps.who.int/gho/data/view.main.690?lang=en> (Accessed on 2014/6/11)

ANNEXE 3 : Détails du programme STI « réalisation d'une société âgée active et en bonne santé »

Challenges to be addressed by STI
2. Realization of a healthy and active ageing society as a top-runner in the world

Focused policy challenges	Focused measures
Extension of healthy longevity	(1) Finding evidences for the ways to getting healthy through epidemiological study
	(2) Developing innovative methods of prevention, diagnosis and treatment of; (2-1) cancer, cardiovascular diseases, diabetes, COPD (2-2) psychiatric and neurological disorders (2-3) infectious diseases and improvement of hygiene (2-4) rare and intractable diseases
	(3) Substitution and compensation for physical and organ function
	(4) Reinforcing industrial competitiveness in the areas of pharmaceuticals and medical devices
	(5) Making workers healthy
	(6) Developing future health care
	(7) Promoting comprehensive local health care through the utilization of IT in health, medical treatment, nursing
	(8) Developing BMI and devices for medical care and nursing at home