



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

Rapport d'Ambassade

*Juillet 2017*

# **Le Japon dans la Lutte contre les Maladies Infectieuses : Acteurs Clés et Principales Initiatives**

Rédacteur :

**Thibaut DUTRUEL**

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

*« La connaissance des maladies infectieuses enseigne aux hommes qu'ils sont frères et solidaires. Nous sommes frères parce que le même danger nous menace, solidaires parce que la contagion nous vient le plus souvent de nos semblables »*

*Le Destin des maladies infectieuses (1933).*

**Charles Nicolle** (1866-1936),  
Prix Nobel de Physiologie ou Médecine, 1928,  
Directeur de l'Institut Pasteur de Tunis,  
Professeur au Collège de France.

# Plan

<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
<b>I) Histoire récente des maladies infectieuses au Japon</b> .....	<b>2</b>
1) Aspects historiques et démographiques : les grandes dates.....	2
2) Un pays longtemps leader dans le développement de molécules antibiotiques et disposant d'une recherche académique de pointe .....	6
3) La prévention et la surveillance des maladies infectieuses au Japon .....	10
<b>II) Les acteurs japonais de la recherche sur les maladies infectieuses</b> .....	<b>14</b>
1) Les principales universités impliquées dans la recherche sur les maladies infectieuses .....	15
2) Les centres de recherche publics sur les maladies infectieuses .....	22
3) Les principales agences de financement et le fonds GHIT .....	25
<b>III) Un pays engagé dans la lutte mondiale contre les maladies infectieuses</b> .....	<b>29</b>
1) Un engagement de longue date pour améliorer la santé mondiale .....	29
2) ...en Asie .....	33
1) ...et en Afrique .....	38
2) ...où la France est un partenaire clef.....	41
3) La résistance aux antibiotiques, un nouvel enjeu mondial .....	45
<b>Conclusion et Perspectives</b> .....	<b>48</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>51</b>

# Introduction

Le Japon et la France partagent tous deux une implication de longue date et constante dans les initiatives politiques et de financement pour l'amélioration de la santé mondiale, notamment dans la lutte contre les maladies infectieuses.

La recherche scientifique d'excellence dans ce domaine est également une caractéristique commune aux deux pays. La France et le Japon se classent respectivement en 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> rangs mondiaux en termes de production d'articles scientifiques dans les domaines *maladies infectieuses, microbiologie et virologie* (données InCites™/Web of Science™ de 1980 à 2017). Ce secteur est par ailleurs un des principaux et plus anciens secteurs de coopération scientifique entre la France et le Japon en sciences de la vie.

Ce rapport s'intéresse donc à l'activité scientifique japonaise dans ce domaine, en présentant notamment les principaux acteurs académiques impliqués et en mettant l'accent sur la coopération bilatérale, à la fois franco-japonaise mais aussi entre le Japon et d'autres pays clés dans le domaine des maladies infectieuses, en Asie et en Afrique.

Combat sans frontière inscrit successivement à l'agenda des récents sommets des Chefs d'Etats du G7, la lutte contre les maladies infectieuses et les crises sanitaires d'origine épidémique est considérée comme une priorité de santé globale où la collaboration internationale est indispensable. La troisième partie de ce rapport met donc en lumière la coopération tripartite franco-japonaise avec pays tiers dans le domaine des maladies infectieuses. Porté côté français principalement par l'Institut Pasteur via son réseau unique de 33 instituts répartis dans 26 pays, mais aussi par l'Inserm avec une coopération sur le virus Ebola, ce type de partenariat est encore relativement nouveau mais s'avère essentiel dans la lutte à grande échelle contre les maladies infectieuses.

Ce rapport se veut donc un moyen pour le service scientifique de l'ambassade de France au Japon de faire connaître l'état actuel de la recherche et des initiatives japonaises dans le domaine des maladies infectieuses, de susciter l'émergence de nouvelles pistes de collaboration et de rappeler son soutien aux futures initiatives franco-japonaises dans ce domaine.

## I - Histoire récente des maladies infectieuses au Japon

### 1) Aspects historiques et démographiques<sup>1</sup>

Détaché depuis environ 20 000 ans du continent eurasiatique, le Japon a connu plusieurs vagues de migrations plus ou moins continues en provenance de l'Asie au cours des différents millénaires passés.

Après avoir bravé les barrières maritimes qui font encore aujourd'hui du Japon un pays relativement isolé géographiquement du reste du monde, différents groupes de migrants, habituellement nomades, sont arrivés au Japon et s'y sont sédentarisés. Le pays étant peu propice à l'élevage, la culture du riz s'imposa rapidement. Nécessitant une forte main-d'oeuvre, la riziculture allait fonder une des caractéristiques clefs du Japon : une densité de population élevée. En effet, celle-ci a toujours été concentrée là où la culture était possible (Sud-ouest, zones côtières, plaine du Kansai). De 1600 à 1725, la population connaît un bond de 15 millions à plus de 30 millions de personnes.

Lorsque les premiers européens arrivent au Japon en 1543, ceux-ci sont d'ailleurs très surpris de constater que la plupart des grandes épidémies européennes sont absentes au Japon. A cette époque pourtant, la densité de population est déjà suffisamment importante pour permettre aisément à une épidémie de se propager, de même que les échanges commerciaux sont déjà très dynamiques entre les différentes régions du pays.

Les registres historiques révèlent toutefois la prévalence de plusieurs maladies infectieuses dans l'archipel. La variole est notamment connue depuis le 5<sup>ème</sup> siècle au Japon et entre 735 et 737, une sévère épidémie, appelée «*mogasa*», l'une des plus importantes, affecta le pays.

Dans les onze siècles qui ont suivi, la fréquence des cas de variole ne cessa d'ailleurs d'augmenter. La variole semble être la plus importante maladie infectieuse de l'ère pré-moderne japonaise.

---

<sup>1</sup> Ann Bowman Jannetta. Epidemics and Mortality in Early Modern Japan. Princeton University Press, 1987.

En 998, apparaissent les premiers écrits relatant de la prévalence de la rougeole au Japon. Dès lors et jusqu'en 1868, 36 épidémies sont répertoriées. Moins nombreux que les cas de variole, les registres montrent clairement une augmentation de leur fréquence dès l'arrivée des premiers européens au 16<sup>ème</sup> siècle et lors des contacts avec les pays voisins. En 1871, le premier cas d'encéphalite japonaise a été documenté au Japon. Ce virus transmis par les moustiques est la cause la plus importante d'encéphalite virale en Asie.

En revanche, aucun registre de l'ère prémoderne japonaise ne révèle l'existence de cas de peste bubonique ou de typhus, pourtant deux des épidémies les plus ravageuses en Europe. Plus tard cependant, le pays connaît une épidémie de typhus. La région nord-ouest, reposant depuis longtemps sur une économie agricole, s'intègre rapidement à d'autres telles que Hokkaido et le Kanto (principalement Tokyo) à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle. L'augmentation des industries et le développement des chemins de fer nécessitent une main d'œuvre importante. Le flux de travailleurs accéléré par la crise de 1913 et la place de Tokyo, comme hub concentrant les allers et venues de ceux-ci, vont favoriser l'émergence d'une crise épidémiologique au printemps 1914.

La seconde guerre mondiale a également exposé le Japon aux maladies infectieuses en le plaçant dans des conditions sanitaires précaires et donc propices au développement de plusieurs maladies telles que la tuberculose, la fièvre typhoïde, la dysenterie, la diphtérie, l'encéphalite japonaise et d'autres maladies parasitaires. C'est d'ailleurs à cette période que le contrôle des maladies infectieuses est devenu une priorité, avec la création du National Institute of Health (NIH) en 1947. Devenu aujourd'hui le National Institute of Infectious Diseases (NIID), il n'est pas le premier établissement japonais à avoir été dédié aux maladies infectieuses.

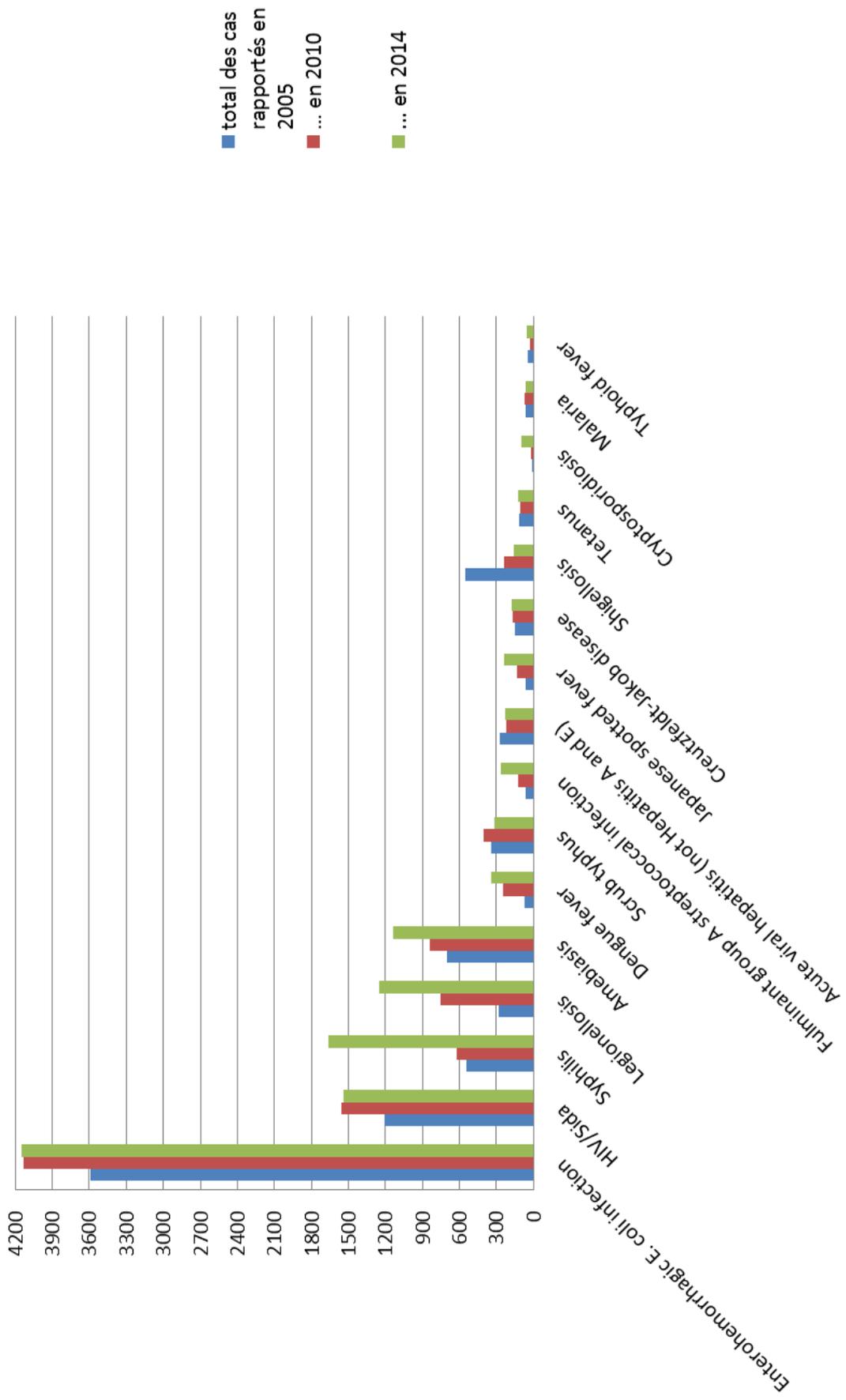
En 1892 déjà, un institut privé, l'Institute for Infectious Diseases (IID), a été fondé par le Dr Kitasato Shibasaburō. Ce médecin japonais, qui a passé 6 ans à Berlin auprès de Robert Koch, contribua de manière considérable à l'avancée de la bactériologie. Il a notamment été le premier à être capable de faire la culture de *Clostridium chauvoei*, le pathogène responsable de la gangrène gazeuse chez les ovins et bovins, puis celle de *Clostridium tetani*, cause du tétanos. Il a également participé à des recherches sur la peste ainsi que sur la maladie du charbon. Quand l'IID a été fusionné en 1899 à l'Université de Tokyo, le Dr Kitasato en quitta la direction et fonda l'Institut Kitasato qui

existe encore aujourd'hui. Contemporain de Louis Pasteur, le Dr Kitasato bénéficie d'une renommée comparable à celle du chercheur français au sein de la communauté scientifique japonaise.

En 1958, une épidémie de poliomyélite à grande échelle force le pays à développer de nouvelles infrastructures pour la fabrication de tests diagnostic et de tests pour le contrôle qualité des vaccins. C'est au sein des laboratoires annexes du NIID à Musashi Murayama que de nouvelles capacités de production sont construites au début des années 1960.

En 1997, le NIH devient le NIID. La même année, le Département d'épidémiologie est réorganisé en tant qu'Infectious Disease Surveillance Center pour collecter toutes les informations relatives aux cas de maladies infectieuses. Etabli sur la base de rapports annuels réalisés par le NIID en 2005, 2010 et 2015, le graphique suivant donne une image de l'évolution des principaux cas de maladies infectieuses répertoriés au Japon il y a une dizaine d'années jusqu'à récemment. Il convient de faire remarquer que les informations concernant la tuberculose ne figurent pas dans le graphique faute de données avant 2007. La lutte contre la tuberculose a cependant depuis longtemps été une priorité du Japon, surnommée « *Bokoku-Byo* » (maladie qui détruit le pays en fauchant de nombreuses vies), jusque dans les années 1950 elle était la première cause de mortalité dans le pays. Dernièrement, un pic de 31 483 cas a été observé en 2011 et depuis, la tendance est en baisse avec 26 629 cas rapportés en 2014 et 18 280 en 2015.

## Evolution des principaux cas de maladies infectieuses rapportés au Japon en 2005, 2010 et 2014 (Source : NIID)



## 2) Un pays longtemps leader dans le développement de molécules antibiotiques et disposant d'une recherche académique de pointe<sup>2</sup>

C'est seulement après la seconde guerre mondiale que les compagnies pharmaceutiques japonaises, initialement spécialisées dans la conception de produits basée sur la médecine des plantes, commencèrent à produire à grande échelle leurs propres médicaments.

C'est sur la base d'une tradition d'abord alimentaire, la fermentation des aliments, que le Japon devint rapidement un leader dans la production d'antibiotiques, la fermentation étant un des processus clef de la production de ces molécules.

Dès 1948, le Japon devint le 3<sup>ème</sup> pays à devenir auto-suffisant dans la production de pénicilline après les Etats-Unis et le Royaume-Uni. Plus de 80 compagnies japonaises sont alors engagées dans la production de cette molécule révolutionnaire.

Si la surproduction conduisit très vite à une chute du prix de la pénicilline et par conséquence réduisit considérablement le nombre d'entreprises productrices, cette ère proféra au Japon une grande expérience et des ressources humaines importantes pour la production à venir d'autres antibiotiques.

Dans les années 1950, les chercheurs japonais découvrirent un grand nombre de molécules antibiotiques.

En 1950, le professeur Y. Koyama isola le premier la colistine. Cet antibiotique de la famille des polymyxines agissant contre les gram (-) fut abandonné au cours des années 70 du fait d'importants effets secondaires hépato- et neurotoxiques. L'émergence de souches bactériennes résistantes le remis rapidement dans le schéma thérapeutique. La colistine est notamment utilisée aujourd'hui en dernier recours contre les souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes à plusieurs classes d'antibiotiques, un pathogène opportuniste à la 3<sup>ème</sup> place des germes responsables d'infections nosocomiales. En 1952, S. Hosoya de l'Université de Tokyo découvrit la trichomycine, un important antifongique. En 1953, T. Hata et ses collègues de l'Institut Kitasato découvrirent la leucomycine.

---

<sup>2</sup> Takuji Hara, *et al.* Industrial Innovation in Japan. *Routledge*, 2012.

Le Dr H. Umezawa, Directeur du Département des Antibiotiques, au National Institute of Health et professeur au Research Institute of Applied Microbiology de l'Université de Tokyo et ses coéquipiers découvrent la kanamycine en 1957, un nouvel antibiotique hautement efficace contre les souches bactériennes résistantes à la pénicilline et à la streptomycine. Les royalties de la kanamycine ont permis de fonder la Microbial Chemistry Research Foundation (MCRF). De nombreuses autres molécules ont été découvertes grâce aux chercheurs financés par cette institution jusqu'à aujourd'hui, à la fois anti-bactériennes mais aussi en immuno-oncologie.

Tous ces antibiotiques et bien d'autres partagent deux particularités, ils sont tous le fruit de recherches menées dans des établissements publics que ce soient des laboratoires ou des universités, et ne sont pas des antibiotiques synthétiques mais d'origine naturelle.

Dans les années 1960, la production des antibiotiques qui devint semi-synthétique aux Etats-Unis et en Europe n'empêcha pas le Japon de développer de nouveaux antibiotiques, bien au contraire, comme en témoigne le tableau ci-dessous présentant les différentes molécules développées par le Japon entre 1967 et 1994<sup>3</sup>.

Antibiotiques développés au Japon de 1967 à 1994.

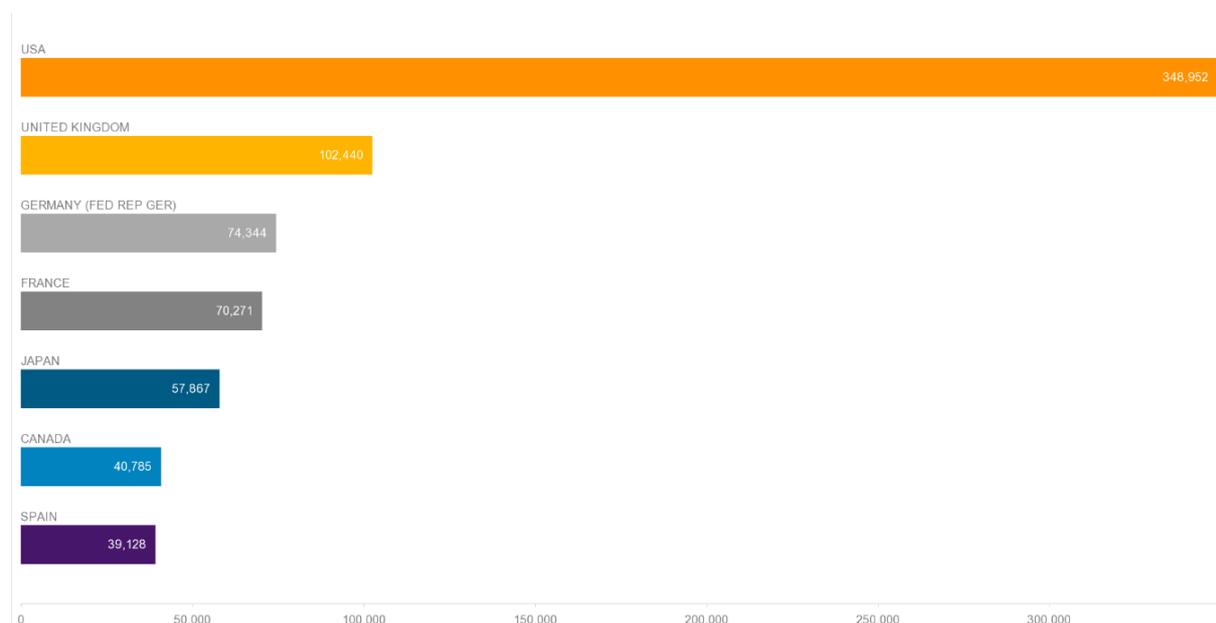
<i>General name</i>	<i>Trade name</i>	<i>Company</i>	<i>Category</i>	<i>Year of approval</i>	<i>Production method</i>
Bekanamycin sulfate	Kanendomysin	Meiji	Aminoglycoside	1969	Natural
Enramycin	*** not sold ***	Takeda	Peptide	1970	Natural
Josamycin	Josamaycin	Yamanouchi	Macrolide	1970	Natural
Cefazolin sodium	Cefamejin	Fujisawa	Cephalosporin	1971	Semisynthetic
Ribostamycin sulfate	Vistamycin	Meiji	Aminoglycoside	1972	Natural
Sulenicillin sodium	Lilacillin	Takeda	Penicillin	1972	Semisynthetic
Midecamycin	Medemycin	Meiji	Macrolide	1973	Natural
Dibekacin sulfate	Panimycin	Meiji	Aminoglycoside	1974	Semisynthetic
Bleomycin sulfate	Bleomycin	Nihon-kayaku	Anticancer	1974	Natural
Josamycin propionate	Josamy-drysyru	Yamanouchi	Macrolide	1975	Semisynthetic
Propionylmaridomaycin	*** not sold ***	Takeda	Macrolide	1975	Semisynthetic
Enviomycin sulfate	Tuberactin	Toyo-jyozou	Peptide	1975	Natural
Amikacin sulfate	Amikacin	ban-yu	Aminoglycoside	1976	Semisynthetic
Neocarzinostatin	Neocarzinostatin	Kayaku	Anticancer	1976	Natural
Talampicillin hydrochloride	Yamacillin	Yamanouchi	Penicillin	1977	Semisynthetic
Ceftezole sodium	Ceftezole sodium	Fujisawa	Cephalosporin	1977	Semisynthetic
Pivmecillinam hydrochloride	Melysin	Takeda	Penicillin	1978	Semisynthetic
Piperacillin sodium	Penticillin	Toyama	Penicillin	1979	Semisynthetic
Cefmetazole sodium	Cefmetazon	Sankyo	Cephalosporin	1979	Semisynthetic
Cefotiam dihydrochloride	Pansporin	Takeda	Cephalosporin	1980	Semisynthetic
Cefsulodin sodium	Takesulin	Takeda	Cephalosporin	1980	Semisynthetic
Peplomycin sulfate	Pepleo	Nihon-kayaku	Anticancer	1980	Semisynthetic
Minronomycin sulfate	Sagamicin	Kyowa	Aminoglycoside	1981	Natural
Cefoperazone sodium	Cefoperazin	Toyama	Cephalosporin	1981	Semisynthetic
Latamoxef sodium	Shiomarin	Shionogi	Oxacephalosporin	1981	Semisynthetic
Ceftizoxime sodium	Epocelin	Fujisawa	Cephalosporin	1981	Semisynthetic
Cefmenoxime hemihydrochloride	Bestcall	Takeda	Cephalosporin	1982	Semisynthetic
Cefotetan sodium	Yamatetan	Yamanouchi	Cephalosporin	1983	Semisynthetic

<sup>3</sup> Takuji Hara, *et al.* Industrial Innovation in Japan. Routledge, 2012.

Astromycin sulfate	Fortimicin	Kyowa	Aminoglycoside	1985	Natural
Cefbuperazone sodium	Tomiporan	Toyama	Cephalosporin	1985	Semisynthetic
Cefpiramide sodium	Suncefal	Yamanouchi	Cephalosporin	1985	Semisynthetic
Midecamycin acetate	Miocamycin	Meiji	Macrolide	1985	Semisynthetic
Cefpimizole sodium	Ajicef	Ajinomoto	Cephalosporin	1986	Semisynthetic
Rokitamycin	Ricamycin	Toyo-joyzou	Macrolide	1986	Semisynthetic
Lenampicillin hydrochloride	Varacillin	Kanebo	Penicillin	1986	Semisynthetic
Aspoxicillin	Doyle	Tanabe	Penicillin	1987	Semisynthetic
Cefixime	Cefspan	Fujisawa	Cephalosporin	1987	Semisynthetic
Cefteram pivoxil	Tomiron	Toyama	Cephalosporin	1987	Semisynthetic
Cefuzonam sodium	Cosmocin	Lederle(JP)	Cephalosporin	1987	Semisynthetic
Cefminox sodium	Meicelin	Meiji	Cephalosporin	1987	Semisynthetic
Carumonam sodium	Amasulin	Takeda	Monobactam	1987	Synthetic
Flomoxef sodium	Flumarin	Shionogi	Oxacephalosporin	1988	Semisynthetic
Pirarubicin	Pinorubin	Sanraku	Anticancer	1988	Semisynthetic
Cefpodoxime proxetil	Banan	Sankyo	Cephalosporin	1989	Semisynthetic
Cefotiam hexetil hydrochloride	Pansporin T	Takeda	Cephalosporin	1990	Semisynthetic
Arbekacin sulfate	Habekacin	Meiji	Aminoglycoside	1990	Semisynthetic
Cefdinir	Cefzon	Fujisawa	Cephalosporin	1991	Semisynthetic
Ceftibuten	Seftem	Shionogi	Cephalosporin	1992	Semisynthetic
Panipenem + betamipron	Carbenin	Sankyo	Carbapenem	1993	Synthetic
Zinostatin stimalamer	Smancin	Yamanouchi	Anticancer	1993	Semisynthetic
Cefditoren pivoxil	Meiact	Meiji	Cephalosporin	1994	Semisynthetic

Sources: Ministry of Health and Welfare (1995: 275–398); Fuaki (1988, 1995); Yakuji-nippou (1967–1995); Tatsuta and Yagisawa (1994)

Aujourd’hui encore, le Japon figure parmi les pays qui publient le plus dans les domaines Maladies infectieuses-Virologie-Microbiologie. De 1980 jusqu’à aujourd’hui, 57 867 publications japonaises ont été consacrées à ces domaines, plaçant le pays au 5<sup>ème</sup> rang mondial, derrière la France.



Pays ayant produit le plus de publications scientifiques dans les domaines Maladies infectieuses, Virologie et Microbiologie de 1980 à 2017. Données *InCites/Web of Science*.

De nombreux chercheurs japonais se sont illustrés au cours des dernières décennies par leurs travaux de recherche dans le domaine des maladies infectieuses, en voici quelques exemples.

Satoshi Omura, professeur à l'Institut Kitasato et Prix Nobel de Médecine ou Physiologie en 2015, a découvert un composé chimique, l'ivermectine, synthétisé naturellement par un parasite trouvé dans le sol de la préfecture de Shizuoka. En partenariat avec l'industriel américain Merck, cette découverte a permis de produire un dérivé de cette molécule, l'ivermectine. Elle constitue une arme thérapeutique antiparasitaire incontournable dans la lutte contre la cécité des rivières (onchocercose) et la filariose lymphatique chez l'Homme, deux problèmes majeurs de santé publique en Afrique. Cette découverte constitue encore aujourd'hui l'un des meilleurs exemples de l'apport des partenariats public-privé pour l'amélioration de la santé mondiale.

Professeur émérite à l'Université de Tokyo, Soumei Kojima a consacré sa carrière à de nombreux projets internationaux pour lutter contre plusieurs maladies tropicales. Il est le premier à avoir réussi à produire un anticorps monoclonal (IgE) répondant au candidat vaccin contre la bilharziose, une maladie parasitaire affectant plus de 200 millions de personnes dans le monde.

Toshihiro Horii, professeur au Research Institute for Microbial Diseases de l'Université d'Osaka, travaille activement au développement d'un vaccin contre le paludisme. Il étudie également les relations hôte-parasite dans le cas de cette infection.

Kouichi Morita, professeur à l'Institute of Tropical Medicine de l'Université de Nagasaki, s'intéresse aux arbovirus et a contribué notamment aux travaux de recherche sur la dengue et autres maladies tropicales ainsi qu'au contrôle de ces infections dans les pays en développement.

### 3) La prévention et la surveillance des maladies infectieuses au Japon<sup>4</sup>

Comme présentée ci-dessus succinctement, l'histoire récente du Japon a été marquée par plusieurs risques épidémiologiques, sans jamais atteindre pour autant l'ampleur des grandes épidémies européennes telle que la peste noire.

Récemment, en 2014, le Japon a été confronté à une épidémie de dengue (160 cas recensés), avec pour la 1<sup>ère</sup> fois depuis plus de 70 ans, une origine autochtone<sup>5</sup>. Cet épisode infectieux, parmi d'autres, a rappelé que la densité particulièrement élevée de sa population, notamment au sein de grandes villes, et le dynamisme de ses échanges avec le reste du monde, sont autant de facteurs qui exposent largement le Japon à un risque de grande épidémie et l'obligent à rester vigilant.

Le Japon dispose de plusieurs mesures visant à garantir la prévention des maladies infectieuses, à la fois par un dispositif de surveillance des cas infectieux et un système de vaccination.

Instauré par la loi d'immunisation préventive en 1948, devenue aujourd'hui le *Preventive Vaccination Act*, le système de vaccination japonais est singulier. Il repose sur une première catégorie de vaccination dite de routine, incluant le vaccin contre la tuberculose (BCG), le vaccin combiné contre la diphtérie-téanos-poliomyélite (DTP-IPV), le vaccin combiné contre la rougeole et la rubéole (MR), le vaccin conjugué contre le pneumocoque (PCV), ou encore le vaccin contre *Haemophilus influenzae* (Hib). Ces vaccins, bien que fortement recommandés et disponibles gratuitement, ne sont pour autant plus obligatoires depuis 1995. Cependant, le taux de cette vaccination de routine est parmi les plus élevés au monde. Il est important également de souligner que le vaccin contre le papillomavirus humain (HPV), intégré aux programmes d'immunisation d'une 60<sup>aine</sup> de pays<sup>6</sup> dans le but de prévenir le cancer du col de l'utérus, n'est plus recommandé par le ministère de la santé japonais depuis 2016. Ce vaccin est cependant toujours inscrit dans le schéma de vaccination de routine.

---

<sup>4</sup> Kiyosu Taniguchi, *et al.* Overview of Infectious Diseases Surveillance System in Japan : 1999-2005. *Journal of Epidemiology*, 2007.

<sup>5</sup> Kutsuna S., *et al.* Autochthonous Dengue Fever, Tokyo, Japan, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2015.

<sup>6</sup> Bruni L., *et al.* Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *The Lancet Global Health.* 2016

Enfin, la deuxième catégorie de vaccination est dite volontaire, incluant les vaccins contre la grippe saisonnière, contre l'hépatite A et l'hépatite B, contre les oreillons, contre le rotavirus ou encore contre le méningocoque (calendrier vaccinal en annexe 1), le taux de cette vaccination est inférieur à celui de la vaccination de routine, probablement car cette vaccination est à la charge des patients et que son coût représente un facteur de limitation. Mais le facteur culturel est également à prendre en compte, 39% des parents s'inquièteraient des effets secondaires liés aux vaccins et 12,9% douteraient même de l'efficacité de la vaccination<sup>7</sup>. Les cas d'effets secondaires recensés depuis les années 1970, entraînant souvent des retraits rapides des vaccins par le gouvernement japonais alors même que les liens entre effets observés et la vaccination n'étaient pas toujours avérés, sont sans doute à l'origine de cette crainte de la part des japonais vis à vis de la vaccination.

Ayant laissé s'introduire beaucoup moins de nouveaux vaccins sur son territoire que la plupart des autres pays développés dans les années 1990 et jusqu'au début des années 2000, le nombre des vaccins disponibles au Japon a augmenté lors de la dernière décennie. Cependant, un décalage persiste encore aujourd'hui par rapport à d'autres pays développés concernant la prévalence de certaines maladies infectieuses évitables par la vaccination (oreillons, rubéole, rougeole), d'autant plus qu'avec une densité de population particulièrement élevée, les taux de vaccination de la population doivent être souvent plus élevés que dans les autres pays pour contenir les épidémies.

Bien que la loi cadre destinée à garantir la prévention des maladies transmissibles date de 1987, et que différents projets aient vu le jour jusque dans les années 1990, les programmes de surveillance n'ont jamais vraiment eu de base légale avant 1999. Jusqu'à cette date, les données collectées concernant les cas de maladies infectieuses sont restées assez confinées et insuffisamment partagées à la fois entre le corps médical mais aussi au sein du public, entraînant un manque de motivation dans l'établissement de rapport sur les maladies infectieuses au Japon. Ainsi, la surveillance de ces maladies a longtemps peu fonctionné comme outils du contrôle des maladies infectieuses, un point important à souligner car les données de surveillance et d'épidémiologie orientent en grande partie les politiques de recherche dans le domaine des maladies infectieuses.

---

<sup>7</sup> Kuwabara N., *et al.* A Review of Factors Affecting Vaccine Preventable Disease in Japan. *Hawaii J Med Public Health.* 2014.

En 1996, l'apparition d'infections entéro-hémorragiques causées par la souche d'*Escherichia coli* 0157 à Sakai (Osaka) qui infecta plusieurs milliers de personnes, a conduit à des changements dans la loi cadre de prévention des maladies transmissibles. Complètement révisée et devenue *Infectious Diseases Control Law* en 1999, cette nouvelle loi introduisit pour la première fois le concept de « surveillance » dans la loi, l'encadra et l'encouragea. La surveillance fut alors inscrite comme un pilier du contrôle des maladies infectieuses.

Cette nouvelle loi pris par exemple en compte d'importants changements liés à l'organisation des villes, à l'habitat et à la répartition des populations, comme le besoin d'un meilleur système d'évacuation des eaux usées pour réduire fortement les cas d'infections liées aux eaux, ou encore la surveillance des systèmes d'air conditionné propices au développement des infections transmises par l'air ou par des gouttelettes et surtout l'augmentation accrue des risques de transmission provoquée par la mondialisation. Le risque élevé d'infections d'ordre alimentaire tout comme l'usage fréquent et abusif des antibiotiques conduisant aux cas de résistance, sont également des dangers que cette loi souhaite intégrer dans le contrôle des risques infectieux.

Enfin, même si cette loi a considérablement amélioré la surveillance des maladies infectieuses et conduit à une diminution de l'incidence de la plupart d'entre elles après 1999, de nombreux enjeux infectieux demeurent encore aujourd'hui.

Les cas d'infections entéro-hémorragiques causées par *E. Coli* sont par exemple toujours en hausse (4151 cas en 2014), de même que la légionellose (1248 cas) ou encore l'amibiase (1134 cas) pour la même année.

Certaines maladies sexuellement transmissibles sont également en progression comme la syphilis qui a bondi de 543 cas en 2005 à 1661 cas en 2014 ou le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH). Le rapport du NIID pour l'année 2015 fait état de près de 1434 nouveaux cas de VIH recensés au Japon dont 30% à un stade Sida (Syndrome d'Immunodéficience Acquise), signifiant que le dépistage tardif est encore un vrai problème au Japon<sup>8</sup>.

---

<sup>8</sup> HIV/AIDS in Japan, 2015. Infectious Agents Surveillance Report. NIID.

Le Japon, comme beaucoup d'autres pays développés, est conscient du fait qu'il doit encore intensifier ses mesures de prévention des maladies infectieuses au niveau national. D'autant plus qu'avec la population ayant l'espérance de vie la plus élevée au monde et une part des plus de 65 ans qui ne cesse d'augmenter, le Japon est dans une certaine mesure particulièrement vulnérable face aux risques infectieux, le vieillissement de la population entraînant en effet une sensibilité accrue des personnes âgées face aux maladies infectieuses<sup>9</sup>.

Aussi, ce risque infectieux prend tout son sens dans un pays multi-dépendant de par son aspect insulaire et donc au cœur de nombreux échanges mondialisés qui renforcent le caractère transversal des menaces infectieuses.

Dans le 5<sup>ème</sup> plan cadre pour la science et la technologie mis en place par le gouvernement japonais en 2016, le contrôle du risque infectieux est d'ailleurs annoncé comme une priorité pour le pays. Ce plan préconise d'encourager et d'initier de nouvelles coopérations internationales pour faire face à ce défi et n'hésite pas à afficher l'ambition du Japon d'être un pays leader mondial dans la gestion des risques infectieux.

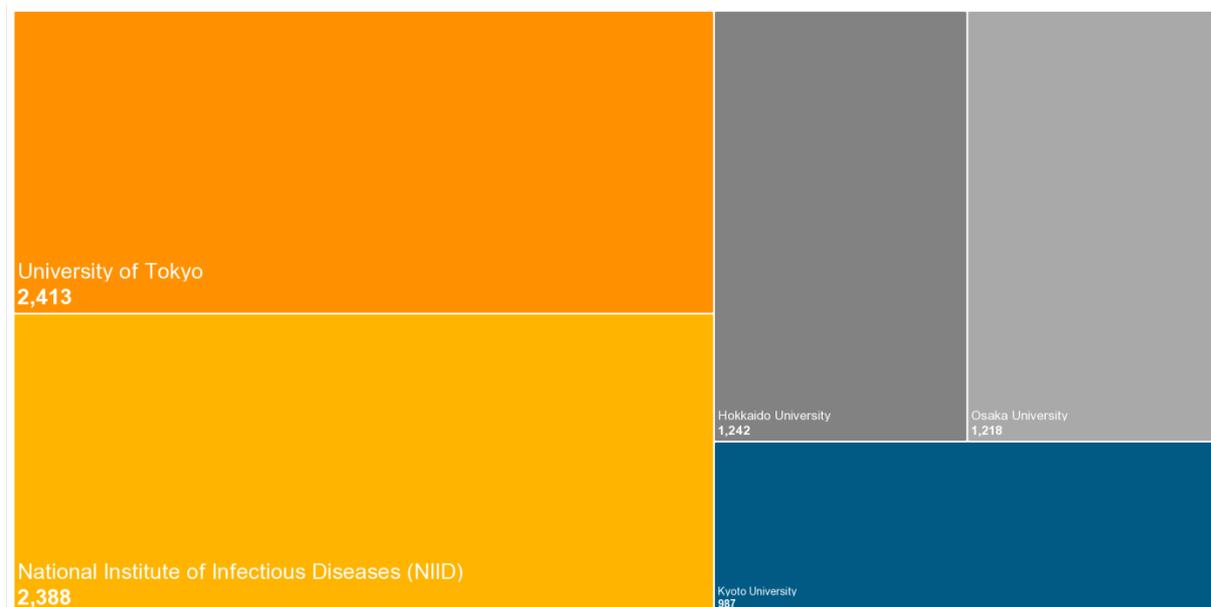
---

<sup>9</sup> Elodie Crétel-Durand. Vieillesse du système immunitaire et sensibilité des personnes âgées aux maladies infectieuses. Séminaire du Collège de France, 2013.

## II- Les acteurs japonais de la recherche sur les maladies infectieuses

Pour la période 2006-2016, avec plus de 23 000 publications scientifiques, le Japon se classe au 6<sup>ème</sup> rang mondial dans les domaines des Maladies infectieuses-Microbiologie-Virologie derrière les Etat-Unis, le Royaume-Uni, l'Allemagne, la Chine et la France.

Pour cette même période, 4 universités (Tokyo, Osaka, Hokkaido et Kyoto) et un institut national, le NIID (National Institute of Infectious Diseases), ressortent en tête au regard du nombre de publications scientifiques, comme l'illustre la représentation ci-dessous. Cependant, d'autres universités et centres de recherche sont également dynamiques notamment dans la coopération bilatérale avec la France, les pays de la zone ASEAN ou encore les pays du continent Africain.



Principales universités et centres de recherche japonais impliqués dans la recherche sur les maladies infectieuses, la virologie et la microbiologie en fonction du nombre de publications scientifiques de 2006 à 2016. Données *InCites/Web of Science*.

Plusieurs agences de financement et de coordination des programmes de recherche encadrent la recherche sur les maladies infectieuses. Elles seront aussi détaillées dans la partie suivante.

## 1) Les principales universités impliquées dans la recherche sur les maladies infectieuses

### L'Institut des Sciences Médicales de l'Université de Tokyo (IMSUT)

Créé en 1892 par le Dr Kitasato Shibasaburō et anciennement connu comme l'Institute of Infectious Diseases (IID), l'Institut des Sciences Médicales de l'Université de Tokyo (IMSUT) possède une forte expertise en immunologie. Il est composé d'un département de microbiologie et d'immunologie au sein duquel la recherche sur les maladies infectieuses s'étend sur 4 divisions : virologie, génétique des maladies infectieuses, immunologie mucoale et virologie moléculaire.

L'essentiel de la recherche au sein de ce département couvre à la fois l'élucidation des interactions moléculaires qui existent entre les pathogènes et leur hôte, les processus de reconnaissance par le système immunitaire mais aussi les mécanismes régulateurs de la défense immunitaire. Différents groupes de recherche travaillent en parallèle avec chacun une thématique précise : infection bactérienne, infection virale, relation hôte-parasite, immunologie cellulaire et moléculaire, immunité mucoale, modification génétique chez l'hôte et régulation génique.

Cette recherche fondamentale a pour but d'apporter de nouvelles solutions dans la prévention et le contrôle des maladies infectieuses et des troubles du système immunitaire. Elle s'appuie pour cela sur une collaboration avec d'autres groupes de recherche japonais mais aussi étrangers.



Le **Research Center for Asian Infectious Diseases**, soutenu par le programme J-GRID de l'AMED dans le cadre du projet **China**-Japan Research Collaboration on Defense against Emerging and Reemerging Infections, est un exemple de cette collaboration. Il fait intervenir des chercheurs de l'IMSUT et des chercheurs chinois de l'Institute of Biophysics et de l'Institute of Microbiology. Au sein de ces laboratoires conjoints, sont menées des activités de recherche fondamentale et translationnelle concernant le VIH, le coronavirus MERS, le virus de la dengue et le norovirus. L'IMSUT a également engagé un programme de recherche collaborative sur le virus de la grippe saisonnière avec le Harbin Veterinary Research Institute de l'académie chinoise des Sciences agricoles.

En 2011, l'IMSUT s'est doté d'un **International Research and Development Center for Mucosal Vaccine** afin d'encourager la recherche multi-disciplinaire à l'échelle internationale.

Ce centre a la particularité de mener une recherche fondamentale dans une discipline émergente : la vaccinologie mucoale. Récemment, un vaccin contenant la sous-unité B de la toxine cholérique, directement produit au sein de plants de riz modifiés (MucoRice Cholera Toxin B subunit (CTB) vaccine), a été développé grâce à une recherche interdisciplinaire en médecine, agronomie et ingénierie. Des premiers essais cliniques sont actuellement en cours.



Le 2 novembre 2016 a été signé l'accord général de coopération entre l'Institut Pasteur de Paris et la faculté de médecine de l'université de Tokyo. Il s'agit d'une première étape vers la création d'une nouvelle unité internationale de recherche entre les deux organismes. Ce projet d'unité, issu du partenariat entre le Dr Hiroshi Kiyono (IMSUT, International Research and Development Center for Mucosal Vaccine - Division of Mucosal Immunology) et le Dr James Di Santo (Institut Pasteur), aura pour objectif de mieux comprendre la complexité des réponses immunitaires face aux maladies infectieuses en identifiant les paramètres et les biomarqueurs caractéristiques d'une réponse immunitaire efficace et protectrice.

Enfin, l'IMSUT possède un **International Research Center for Infectious Diseases** ouvert aux collaborations internationales et équipé d'un laboratoire de biosécurité de niveau 3 (BSL-3).

### **L'Université d'Hokkaido**

Le **Centre de Recherche pour le Contrôle des Zoonoses** de l'Université d'Hokkaido développe des mesures d'anticipation et de prévention des risques de zoonoses, d'abord par le biais de la recherche fondamentale en identifiant les hôtes naturels porteurs de tel ou tel pathogène puis en élucidant les voies de transmission et les facteurs impliqués dans la propagation et la pathogénicité des maladies.



Parmi les différents départements qui composent le centre de recherche, un est dédié à la surveillance et au contrôle des zoonoses en Afrique australe (**Hokudai Center for Zoonosis Control in Zambia - HUCZCZ**). L' HUCZCZ sert de base de surveillance pour les études épidémiologiques en Afrique australe. Parmi les pathogènes suivis par ce laboratoire de niveau 3, on trouve différents virus de la fièvre hémorragique (Arenavirus, Bunyavirus et Filovirus), l'influenza virus, les trypanozomes, le bacille de Koch (tuberculose), ou encore le bacille du charbon (anthrax).

**Le Centre des Sciences Médicales et Environnementales (CEHS)** de l'Université d'Hokkaido fait partie du réseau des centres collaboratifs de l'OMS pour la santé des enfants en lien avec leur environnement. Il prend part à de nombreux projets de recherche centrés principalement sur les populations vulnérables, dont les enfants, qui s'intéressent aux effets néfastes que peuvent avoir certains environnements sur la santé et le développement de maladies infectieuses.

**L'Institut de Médecine Génomique** a été créé en 2000 et est le fruit de la réunion de l'institut d'Immunologie et de l'Institut du cancer, le diagnostic et le développement de nouvelles thérapies en réponse aux maladies infectieuses sont une de ses missions.

### **L'Université d'Osaka**

Koan Ogata, médecin japonais qui fonda le plus grand hôpital dédié à la vaccination contre la variole au Japon, est aussi à l'origine de l'école publique de médecine Tekijuku en 1838 et qui devint un peu plus tard l'Université d'Osaka.

L'Université d'Osaka se distingue particulièrement dans le domaine de la recherche en immunologie, où l'université est classée première nationale en termes de publications : elle comprend notamment **l'Immunology Frontier Research Center (IFReC)** qui, avec un financement annuel de 3,5 milliards de yens (25 Millions d'euros), se caractérise par une recherche de haut niveau dans le domaine de l'immunologie. Il a été sélectionné pour le programme d'initiative World Premier International (WPI) Research Center initié par le Ministère de l'éducation, de la culture, des sports, des sciences et de la technologie (MEXT) en 2007. Créés pour une durée de 15 ans, ces centres doivent posséder un niveau de "visibilité mondiale" qui attire les meilleurs chercheurs du

monde entier. C'est le cas de l'IFReC qui regroupe une vingtaine d'investigateurs principaux (PI) reconnus en immunologie, à la fois japonais mais aussi internationaux.

Les scientifiques de l'IFReC s'intéressent à la compréhension de la dynamique du système immunitaire en utilisant notamment des techniques innovantes d'imagerie en temps réel et de bio-informatique qui les renseignent sur le comportement des cellules entre elles et les réseaux qu'elles créent. Ces informations contribuent à la fois à la compréhension de la réponse des cellules-hôte face aux agents pathogènes mais aussi face aux cellules cancéreuses.

### L'Université de Kyoto

En octobre 2016, l'Institute for Virus Research et l'Institute for Frontier Medical Sciences de l'Université de Kyoto ont été réunis pour former **l'Institute for Frontier Life and Medical Sciences**.

Cette fusion réunit deux instituts reconnus mondialement pour les avancées scientifiques qu'ils ont apportées : c'est au sein de l'Institute for Virus Research qu'a été identifié pour la première fois le virus T-lymphotropique humain, l'Institute for Frontier Medical Sciences est quant à lui renommé pour ses recherches dans le champ de la médecine régénérative. Le Professeur Yamanaka, Prix Nobel de Médecine ou Physiologie 2012, y a développé les cellules pluripotentes induites (cellules iPS) et les lymphocytes T régulateurs y ont été découverts. Se basant sur le constat que la médecine régénérative et la lutte contre les maladies infectieuses sont deux axes prioritaires de la recherche japonaise, la réunion de ces deux instituts a pour ambition de construire une nouvelle communauté de scientifiques et de faire émerger de nouvelles technologies médicales pour faire face à ces défis.

**Le Centre de Médecine Génomique** de l'Université de Kyoto, s'intéresse aux gènes à l'origine de différentes maladies humaines et plus particulièrement aux variations qui existent au sein de ces gènes entre différents groupes ethniques.



Le 2 novembre 2016, un accord de création d'une nouvelle unité internationale de recherche a été signé entre ce centre et l'Institut Pasteur de Paris. L'objectif de ce projet est de constituer une unité mixte de recherche dans le domaine de la génétique des

maladies infectieuses basée sur une expertise complémentaire des deux laboratoires. L'un des axes de recherche sera consacré à l'identification des molécules et de leur réseau impliqués dans la réponse immunitaire post-vaccination au virus de la grippe, c'est-à-dire à la fois la réponse immunitaire innée et le développement des populations de lymphocytes mémoires.

Cette unité est dirigée, côté japonais, par le Professeur Fumihiko Matsuda et côté Institut Pasteur, par le Dr Anavaj Sakuntabhai.

### L'Université du Tohoku

L'Université du Tohoku est composée d'un **Department of Infection Control and Laboratory Diagnostics** qui assure à la fois une activité de recherche fondamentale et clinique basée sur le contrôle des infections. Ce département fait partie du Regional Infection Control Network créé en 2000 dont il assure le bon fonctionnement.

Le **Department of Virology** de l'Université du Tohoku mène de nombreuses recherches concernant les maladies infectieuses notamment au-delà des frontières japonaises, aux Philippines et en Mongolie.



Aux Philippines, l'Université du Tohoku et le Research Institute for Tropical Medicine (RITM), centre national de référence sur les maladies émergences et ré-émergentes, collaborent au sein du **RITM-Tohoku Collaborating Research Center on Emerging and Reemerging Infectious Diseases**. Cette coopération passe d'abord par l'identification d'agents pathogènes et l'analyse épidémiologique des maladies infectieuses majeures afin d'assurer un contrôle durable de ces maladies aux Philippines. Les deux pays mènent aussi des recherches en commun avec les hôpitaux et autres organisations locales mais aussi avec des pays étrangers. Lors de l'apparition du SRAS ou du virus H1N1, le RITM a pleinement joué son rôle de laboratoire national de référence.

La faculté de Médecine de l'Université du Tohoku et le RITM ont également initié le projet "Comprehensive Etiological and Epidemiological Study on Acute Respiratory

Infections in Children » qui a pour objectif d'apporter une meilleure prévention et un contrôle des cas de pneumonies au sein de la population infantile aux Philippines.

Cette collaboration bénéficie du soutien du programme **SATREPS** (Science and Technology Research Partnership for Sustainable Development).

### L'Université de Nagasaki

Initialement intitulé l'East Asia Research Institute of Endemics, **l'Institut de Médecine Tropicale (IMT)** de l'Université de Nagasaki est uniquement dédié à la médecine tropicale.

Il est divisé en 4 unités : Microbiologie et Parasitologie, Médecine clinique et Recherche, Biologie de l'hôte et des vecteurs, et Santé Publique et Environnementale. Ses missions concernent à la fois une partie recherche en médecine tropicale et en santé mondiale ainsi qu'une partie enseignement particulièrement ouverte aux étudiants étrangers au sein de 15 départements académiques dont : Virologie, Bactériologie, Parasitologie, Médecine clinique, Immunogénétique, Epidémiologie, Santé Publique, Environnement social et Ecologie.

L'institut dispose de plusieurs programmes d'échange universitaire avec 8 instituts à l'étranger et possède deux stations de recherche en dehors du Japon :

- le National Institute of Hygiene and Epidemiology à Hanoï au Vietnam ;
- et le Medical Research Institute à Nairobi au Kenya.

L'institut a été désigné par l'OMS comme centre de référence pour les maladies tropicales et l'émergence des maladies infectieuses et comme centre d'excellence au premier rang de la recherche scientifique par le Ministère Japonais de l'Education, de la Culture, des Sports et de la Science et de la technologie en 1995.

Le campus de l'Université de Nagasaki a le projet d'héberger dans les années à venir un laboratoire de bio-sécurité de niveau 4 (BSL-4). Il sera le premier du pays à fonctionner dans un but de recherche fondamentale. Cette activité de recherche est prévue de débiter à l'horizon 2020 concernant des agents hautement pathogènes et fortement contagieux tels que le virus Ebola.

## L'Institut Kitasato

**L'Institut Kitasato pour les sciences de la vie** a été créé en 1914 par le Dr Kitasato Shibasaburō, auparavant directeur de l'IID. L'institut mène une activité de recherche centrée sur le contrôle des infections (Department of Infection Control and Immunology). Cette action s'articule autour de la compréhension des mécanismes du processus infectieux et l'étude des fonctions biologiques activées en réponse à une infection. L'institut participe également au développement de molécules bioactives (Department of Drug Discovery Sciences).



Depuis 2003, l'Institut Kitasato coopère avec le centre pour la recherche et la production de vaccins (POLYVAC) vietnamien, pour la production locale de vaccins contre la rougeole d'abord et de vaccins combinés rougeole-rubéole secondairement.

## La Faculté de Médecine de l'Université de Tsukuba

**Le Département de biologie infectieuse** concentre ses recherches sur la compréhension des mécanismes moléculaires de réplication et de développement des bactéries, virus et des parasites. Les résultats obtenus sont également utilisés pour la mise au point de nouvelles thérapies et la création de micro-organismes génétiquement modifiés en laboratoire et à usage médicale. Une importance particulière est donnée à l'étude des différences épidémiologiques selon les populations et à l'acquisition de résistances aux antibiotiques. Le pathogène *Staphylococcus aureus* est particulièrement étudié au sein du laboratoire. Le développement d'un nouveau system *in vitro* pour étudier l'environnement nasal est d'ailleurs un des axes de recherche au sein de ce laboratoire.

## 2) Les centres de recherche publics sur les maladies infectieuses

### Le National Institute of Infectious Diseases (NIID)

**Le National Institute of Infectious Diseases (NIID)** est un important centre de recherche sur les maladies infectieuses, avec un rôle essentiel de surveillance et de protection contre les maladies infectieuses à la fois endémiques mais aussi extérieures par le biais de coopérations avec l'international.

Au sein du NIID, l'**Infectious Disease Surveillance Center (IDSC)** assure une expertise technique pour différentes maladies infectieuses. Il s'agit d'un centre investigateur des épidémies à la fois localement et au-delà des frontières japonaises. Il est également en charge de la surveillance des maladies évitables par la vaccination.

L'importante masse d'informations collectée par l'IDSC sur les maladies infectieuses permet d'améliorer leur suivi et leur contrôle ainsi que la prévention.

En particulier, le NIID dispose d'un **Centre de Recherche sur le virus de la grippe saisonnière** qui assure à la fois une part de recherche fondamentale sur le virus, le mécanisme de développement de la maladie, mais aussi la mise au point de nouvelles méthodes de diagnostic, et la recherche de nouveaux moyens de prévention ainsi que des méthodes de traitement.

Il est également en charge du développement d'un ensemble de produits nécessaires au contrôle qualité des antibiotiques et des vaccins, comme c'est le cas pour celui contre influenza. Il est d'ailleurs également très impliqué dans les essais cliniques et l'évaluation de ce vaccin sur le plan national. Il a été désigné comme centre collaboratif concernant l'influenza, laboratoire de référence H5 ainsi que laboratoire régulateur par l'OMS.

Enfin, le NIID dispose depuis 1981 d'un laboratoire conçu selon le niveau de bio-sécurité 4 (BSL-4) mais qui, face à l'opposition des résidents voisins du laboratoire, a toujours fonctionné comme un laboratoire de bio-sécurité de niveau 3. Cependant, après la crise d'Ebola survenue en Afrique en 2014, le gouvernement japonais et les autorités locales ont signé un accord visant à permettre au laboratoire de fonctionner comme un BSL-4. Contrairement au projet de laboratoire à Nagasaki, le BSL-4 du NIID n'a pour l'heure aucune vocation à poursuivre une activité de recherche. Il permettra cependant de

confirmer des cas d'infections par des pathogènes tels qu'Ebola et de déterminer le génotype exact du virus pour adapter au mieux les traitements.

### **Le National Center for Global Health and Medicine (NCGM)**

**Le National Center for Global Health and Medicine (NCGM)**, à Tokyo, regroupe deux hôpitaux généralistes, pour un total de 1400 lits, et héberge le Centre Clinique National de Référence sur les maladies infectieuses (**Disease Control and Prevention Center**), mais aussi un institut de recherche. Le premier assure à la fois le diagnostic, le traitement des patients ainsi que des mesures de prévention et de santé publique.

Le centre est également compétent sur les questions de coopération médicale internationale ; il dispose d'un budget global de recherche en 2014 de 3,7 milliards de yens (26 M€).

L'activité de recherche se répartie au sein de différents départements : un département des maladies infectieuses, un département de médecine tropicale et spécialisé sur la malaria, un centre de recherche sur les hépatites et l'immunologie, et un département des maladies réfractaires.

**Le département des maladies infectieuses** assure une surveillance de plusieurs maladies, telles que la tuberculose, le VIH, les infections à *Staphylococcus aureus* (MRSA) et à *Pseudomonas aeruginosa*, avec un suivi particulier des souches résistantes et multi-résistantes. Au-delà de son rôle d'investigation, il a d'autres objectifs, comme le développement de médicaments anti-tuberculose, l'élaboration de kit rapides de diagnostic pour les cas de tuberculose multi-résistants, le développement d'un anticorps humain dirigé contre le virus SRAS, le développement d'un vaccin oral contre la forme entéro-hémorragique d'*E. coli* O157:H7, le développement de nouveaux adjuvants utilisant la toxine cholérique, ou encore le développement de modèles animaux pour l'étude des maladies émergentes et ré-émergentes.

Il est impliqué également à l'international dans l'étude épidémiologique du choléra dans plusieurs pays en développement.

**Le centre de recherche sur les hépatites et d'immunologie** participe au développement de nouveaux outils de diagnostic et de médicaments pour les maladies

du foie. Les axes de recherche menés au sein de ce département sont notamment l'étude des réponses immunitaires dans les cas d'hépatites virales, le microenvironnement cellulaire des hépato-carcinomes et le développement de vaccins contre les virus de l'hépatite.

**Le département de médecine génomique** fonde sa démarche sur la spécificité de l'association entre un pathogène et son hôte. Il participe ainsi à la collecte des génomes de patients infectés par des virus tels que ceux de l'hépatite B, C, E, le VIH ou HTLV-1 et les combine avec sa base de données de séquences des virus afin d'identifier de nouveaux facteurs viraux ou hôtes associés à l'apparition ou la progression de la maladie.

**Le département de médecine tropicale** concentre ses recherches, fondamentales, cliniques et épidémiologiques pour le contrôle de la malaria, des maladies tropicales et des maladies infectieuses émergentes et ré-émergentes.



La coopération avec l'international est un paramètre clef de son action, notamment au Laos où depuis 2013 aux côtés de l'Institut Pasteur, un projet de recherche **SATREPS** sur le paludisme a vu le jour. Ce partenariat représente un financement par le Japon de 100 millions de yens par an sur 5 ans (soit un total d'environ 4,5 M€) et a abouti à la création d'une nouvelle unité de recherche au sein de l'Institut Pasteur du Laos. L'objectif principal concerne le développement de nouvelles techniques génétiques d'épidémiologie pour lutter contre la propagation du paludisme mais aussi des maladies tropicales négligées telles que la bilharziose (*S. mekongi*) et l'opisthorchiose (*O. viverrini*).

Le **département des maladies infectieuses dites réfractaires** axe ses efforts dans la compréhension de la pathogénicité de maladies infectieuses contre lesquelles les thérapies habituelles sont inefficaces, tels que la forme VIH-1 multi-résistante et la forme VHB résistante. Ces recherches comprennent à la fois l'étude des mécanismes de résistance développés par les virus mais aussi le développement de nouvelles solutions thérapeutiques.

## Le RIKEN

L'institut RIKEN est une institution de recherche pluridisciplinaire qui existe depuis 1917 et est devenue indépendante en 2003, tout en restant sous tutelle – et en grande partie subventionnée par – le ministère japonais en charge de la recherche (MEXT). Avec un budget annuel de 85 milliards de yens (607 M€) en 2014 et rassemblant plus de 3300 chercheurs, il s'agit d'un acteur majeur dans le paysage de la recherche japonaise. Le RIKEN dispose d'une quinzaine de centres de recherche en sciences de la vie, dont la plupart sont situés dans la région de Tokyo et du Kansai.

**Le Center for Integrative Medical Sciences (IMS)** à Yokohama est né en 2013 de la fusion du Research Center for Allergy and Immunology (RCAI) et du Center for Genomic Medicine (CGM). Disposant d'une quarantaine de laboratoires et d'un budget de 4 milliards de yens (28 M€) en 2014, ce centre rassemble environ 400 chercheurs dont l'immunologie fait partie des principaux domaines d'expertise.

### 3) Les agences et programmes de financement liés à la recherche sur les maladies infectieuses

#### L'AMED<sup>10</sup>

La **Japan Agency for Medical Research and Development (AMED)** est une agence nationale créée en 2015 dédiée au financement de la recherche médicale et qui accorde une attention particulière à la recherche fondamentale comme à ses applications.

La recherche sur les maladies émergentes et ré-émergentes fait partie des 9 domaines prioritaires financés par l'AMED. Parmi les 126 milliards de yens engagés par l'agence en 2017, 6,5 milliards (environ 55 M€) ont été attribués à ce domaine avec pour objectif d'encourager en particulier la collecte d'informations sur la génétique des pathogènes en lien avec l'identification de cibles potentielles pour le développement de nouveaux médicaments.

---

<sup>10</sup> <http://www.amed.go.jp/en/aboutus/>

L'AMED, très impliquée dans la collaboration avec l'international, finance un certain nombre de programmes de recherche internationaux. Parmi eux, quatre sont consacrés à la lutte contre les maladies infectieuses :

- le volet Health research de l'e-ASIA Joint Research Program (**e-ASIA JRP**),
- l'International Collaborative Research Program for tackling the Neglected Tropical Diseases Challenges in African Countries (**ICREP-NTDs**)
- la Japan Initiative for Global Research Network on Infectious Diseases (**J-GRID**)
- le volet Infectious Diseases Control du programme Science and Technology Research Partnership for Sustainable Development (**SATREPS**).

Les différents projets couverts par ces programmes font intervenir des institutions de recherche et des chercheurs dans 21 pays. Ciblent principalement l'Asie et l'Afrique, ces projets seront détaillés dans la troisième partie de ce rapport.

L'AMED organise également des symposiums rassemblant des agences de financements étrangères et des institutions de recherche d'autres pays dans le but d'identifier de futures pistes de recherche et d'initier de nouveaux partenariats scientifiques. L'agence s'est par ailleurs engagée en février 2016 à améliorer le partage des données en lien avec les crises sanitaires, en co-signant le « *Statement on Data Sharing in Public Health Emergencies* », aux côtés des magazines scientifiques tels que le *Science Journal* et *The Lancet* et d'autres parties prenantes telles que l'Institut Pasteur et la Fondation Mérieux côté français ou encore l'AMED côté japonais.

### L'Agence de Coopération Internationale du Japon (JICA)<sup>11</sup>

**L'Agence de coopération internationale du Japon (JICA)** coordonne l'aide publique au développement du Japon. Elle a pour mission d'encourager le développement économique et social des pays en développement et de promouvoir la coopération internationale. C'est une institution administrative indépendante depuis 2003.

Aux côtés de l'AMED, la JICA participe au financement du programme SATREPS. Prenant en considération les besoins des pays développés, le programme SATREPS a été créé dans le but d'apporter des réponses aux principaux enjeux mondiaux dans les domaines

---

<sup>11</sup> [https://www.jica.go.jp/english/our\\_work/thematic\\_issues/health/study.html](https://www.jica.go.jp/english/our_work/thematic_issues/health/study.html)

de l'environnement, des énergies renouvelables, des ressources naturelles, des risques naturels ou encore du contrôle des maladies infectieuses. Les projets vont de 3 à 5 ans.

La JICA alimente également la coopération à l'internationale par l'intermédiaire de volontaires. De 2006 à 2014, ils étaient 250 à être répartis dans les principales régions du monde où les trois plus importantes maladies infectieuses, HIV/Sida, paludisme et tuberculose, font le plus de victimes.

Enfin, au-delà de ces 3 principales maladies infectieuses, la JICA se trouve aussi impliquée dans la lutte contre les maladies émergentes et autres maladies parasitaires en augmentation.

### **Le Global Health Innovative Technology Fund (GHIT Fund)<sup>12</sup>**

Sponsorisé par le gouvernement japonais, des compagnies pharmaceutiques japonaises et la fondation Bill & Melinda Gates, **le fonds GHIT** est le premier partenariat public-privé japonais dans le domaine de la santé mondiale à investir dans le développement de nouveaux médicaments contre les maladies tropicales négligées (NTDs) et autres maladies infectieuses.

Ce système de partenariat vise à réduire la période de développement ainsi que les coûts à travers une collaboration de proximité et très active entre les entreprises pharmaceutiques, les universités et les instituts de recherche.

Créé il y a maintenant 5 ans, le fonds GHIT a investi à ce stade plus de 50 millions de dollars pour le développement de plus de 40 produits. En 2015, il a permis le lancement de 6 essais cliniques : au Burkina Faso, en Bolivie, en Côte d'Ivoire, au Pérou, en Tanzanie, en Thaïlande et en Ouganda, et 2 autres en 2016. La première molécule est prévue d'achever son développement en 2018.

Au printemps 2017, l'entreprise japonaise Daiichi Sankyo a annoncé avoir identifié 3 séries de composés qui feront l'objet d'un développement afin de proposer de nouveaux médicaments contre la leishmaniose et la maladie de Chagas dans le cadre d'un projet co-financé par le fond GHIT.

---

<sup>12</sup> <https://www.ghitfund.org/>



En 2015, le fonds GHIT a co-financé un projet de développement de vaccin candidat contre la dengue (MVDVax) au stade préclinique à hauteur de 612 902 dollars. Ce vaccin, qui a la particularité d'activer la réponse immunitaire humorale et cellulaire contre les 4 sérotypes du virus simultanément, est le fruit d'un partenariat établi entre l'European Vaccine Initiative, l'Université de Nagasaki, via le NEKKEN, et l'Institut Pasteur<sup>13</sup>.

Parmi les autres projets récemment soutenus par le fonds GHIT, le développement d'un vaccin pour prévenir l'émergence de la tuberculose chez les adolescents par des chercheurs de la Tokyo Medical and Dental University, le développement d'un vaccin pour bloquer la transmission du paludisme par des chercheurs de l'université Ehime ou encore la participation au financement d'un projet pour le développement et la production d'un vaccin abordable pour éradiquer la polio à hauteur de 38 millions de dollars par l'entreprise Takeda.

Le portfolio des différents projets soutenus actuellement par le fonds GHIT et ses principaux partenaires industriels et académiques, que ce soit au stade de recherche fondamentale, d'essais pré-cliniques ou cliniques, est présenté en annexe 2. Les autres principaux projets concernant les maladies infectieuses menés récemment par les industriels pharmaceutiques japonais sont détaillés dans l'annexe 3.

---

<sup>13</sup> Preclinical development of MVDVax, a new dengue vaccine.  
<https://www.ghitfund.org/impact/portfolio/awpdetail/detail/71>

### III - Un pays engagé dans la lutte mondiale contre les maladies infectieuses

#### 1) Un engagement de longue date pour améliorer la santé mondiale

Le Japon bénéficie d'une longue expérience dans le soutien de projets de coopération, que ce soit en Asie et en Afrique, notamment dans le domaine de la santé. Dès 1963, l'agence de coopération technique outre-mer (OTCA) proposait un programme d'apprentissage international pour le contrôle de la tuberculose. L'OTCA est ensuite devenue la JICA qui a mis en œuvre de nombreux programmes pour améliorer l'accès aux soins et les conditions sanitaires de pays en développement. Dans les années 1980, la JICA a développé davantage ces actions pour le contrôle des maladies infectieuses en Asie. Dans les années 1990, ses efforts se sont intensifiés en particulier dans la lutte contre le VIH et la poliomyélite.

L'année 2000 est sans doute l'une des plus importantes dans l'histoire de l'engagement du Japon à l'international dans la lutte contre les maladies infectieuses. A l'occasion du sommet des chefs d'Etats du G8 à Okinawa, le thème des maladies infectieuses y a été inscrit à l'ordre du jour, l'**Okinawa Infectious Diseases Initiative** était lancée. Dans la foulée, le gouvernement du premier ministre de l'époque, Ryutaro Hashimoto, a milité activement pour la création d'un fonds mondial contre le VIH/Sida, la tuberculose et la malaria.

En 2002, le Fonds Mondial a été instauré, le Japon en a été l'un des fondateurs et depuis 16 ans il en est toujours l'un des principaux donateurs, comme le montre le tableau ci-dessous<sup>14</sup>.

Contributions of Major Public Donors to the Global Fund as of 31 March 2016

1	United States	US\$10,687,341,803
2	France	US\$4,492,049,164
3	United Kingdom	US\$3,264,838,720
4	Germany	US\$2,593,645,670
<b>5</b>	<b>Japan</b>	<b>US\$2,525,690,156</b>
6	European Union	US\$1,753,836,658
7	Canada	US\$1,715,022,509
8	Italy	US\$1,081,898,873
9	Sweden	US\$1,056,377,885
10	The Netherlands	US\$978,059,487

Dans son rapport *World Health Statistics 2015*, l'OMS rappelle que les maladies infectieuses sont encore une cause très importante de mortalité dans les pays en développement, en particulier parmi les enfants de moins de 5 ans, des infections qui pourraient facilement se propager et atteindre l'archipel japonais notamment.

Face à ce constat, le MEXT a lancé la phase 1 du ***Program of Founding Research Centers for Emerging and Reemerging Infectious Disease*** de 2005 à 2009. Impliquant 8 universités et 2 centres de recherche, ce programme avait pour vocation de (i) créer une structure de recherche nationale encourageant la collecte de connaissances fondamentales sur les maladies infectieuses, (ii) la mise en place de 13 centres de recherche extérieurs répartis dans 8 pays présentant un risque infectieux émergent ou ré-émergent important, (iii) le développement d'un réseau actif entre la structure de recherche nationale et les centres de recherche internationaux, et enfin (iv) le développement de ressources humaines dans ce domaine<sup>15</sup>.

<sup>14</sup> [https://www.theglobalfund.org/media/1493/replenishment\\_2016japandonorsheet\\_report\\_en.pdf](https://www.theglobalfund.org/media/1493/replenishment_2016japandonorsheet_report_en.pdf)

<sup>15</sup> Sumio Shinoda, *et al.* International collaborative research on infectious diseases by Japanese universities and institutes in Asia and Africa, with a special emphasis on J-GRID. *Biocontrol Sci*, 2015.

De 2010 à 2014, la phase II de ce projet fut instaurée sous la forme de la ***Japan Initiative for Global Research Network on Infectious Diseases (J-GRID)***. Sept pays asiatiques (Philippines, Chine, Thaïlande, Indonésie, Inde, Vietnam, Myanmar) et trois pays africains (Kenya, Zambie, Ghana) participèrent à ce projet. L'Asian-African Research Forum on Infectious Diseases tenu au Japon annuellement depuis 2005 est l'occasion pour chacun de ces centres collaborateurs répartis à travers le monde de présenter et de partager leurs résultats. Si le nombre de publications présentées la première année était faible, il avoisine désormais 100 articles publiés chaque année. Les axes de recherches menés dans chaque centre collaboratif sont indépendants les uns des autres et couvrent ainsi un large éventail de maladies infectieuses, cependant pour les publications 2012-2013 par exemple, plus de la moitié étaient consacrées aux virus avec d'abord influenza, puis le VIH et enfin le virus de la dengue.

En 2015, c'est au sein de l'AMED nouvellement créée, que la phase III de la J-GRID est entrée en oeuvre. Cette nouvelle phase prend la forme d'une collaboration avec le NIID dont les priorités sont la recherche sur influenza, la dengue, la résistance aux antibiotiques et les maladies diarrhéiques. La tuberculose, le VIH, la pneumonie aigüe de l'enfant et le chikungunya constituent des cibles supplémentaires.

Par ailleurs, le Japon a proposé des actions concrètes face aux enjeux de santé mondiale soulevés lors des derniers sommets des chefs d'Etats du G7. En réponse au sommet de 2015 tenu à Elmau en Allemagne, le Japon a notamment lancé le programme ICREP-NTDs pour soutenir l'effort de R&D dans la lutte contre les maladies tropicales négligées en Afrique, un programme soutenu par l'AMED. Il couvre à la fois des projets de recherche fondamentale et de développement de nouveaux médicaments, tout comme la mise en oeuvre de méthodes de diagnostic, de surveillance et de prévention. Les projets de recherche concernant le déploiement de nouvelles politiques et d'actions de contrôle des NTDs sont également encouragés par le programme. A l'issue de chacun de ces projets, le programme ICREP-NTDs prévoit par ailleurs de continuer à promouvoir l'éducation et la formation des jeunes chercheurs africains localement.

Le tableau ci-dessous met en lumière les 8 maladies ciblées actuellement à travers le programme ICREP-NTDs de l'AMED parmi les 17 maladies désignées par l'OMS comme NTDs à contrôler en priorité.

Liste des 8 maladies tropicales négligées (surlignées en couleur) ciblées à travers le programme ICREP-NTDs de l'AMED.						
	Neglected Tropical Diseases	Pathogen	Route of infection	Vaccine	Silver Bullet	AMED Project
1	Buruli Ulcer	✓			✓	
2	Chagas Disease	✓	✓		✓	
3	Cysticercosis	✓	✓		✓	
4	Dengue	✓	✓			Jikei U
5	Dracunculiasis	✓	✓			
6	Echinococcosis	✓	✓		✓	
7	Endemic Treponematoses	✓	✓	✓	✓	Nagasaki U
8	Foodborne Trematode Infections	✓	✓		✓	
9	Human Africa Trypanosomiasis	✓	✓	✓	✓	Hokkaido U / Nagasaki U
10	Leishmaniasis	✓	✓		✓	Nagasaki U
11	Leprosy	✓	✓		✓	Hokkaido U
12	Lymphatic Filariasis	✓	✓		✓	Nagasaki U
13	Onchocerciasis	✓	✓		✓	
14	Rabies	✓	✓	✓		
15	Schistosomiasis	✓	✓		✓	Nagasaki U
16	Soil-transmitted Helminthiasis	✓	✓		✓	
17	Trachoma	✓	✓		✓	Nagasaki U

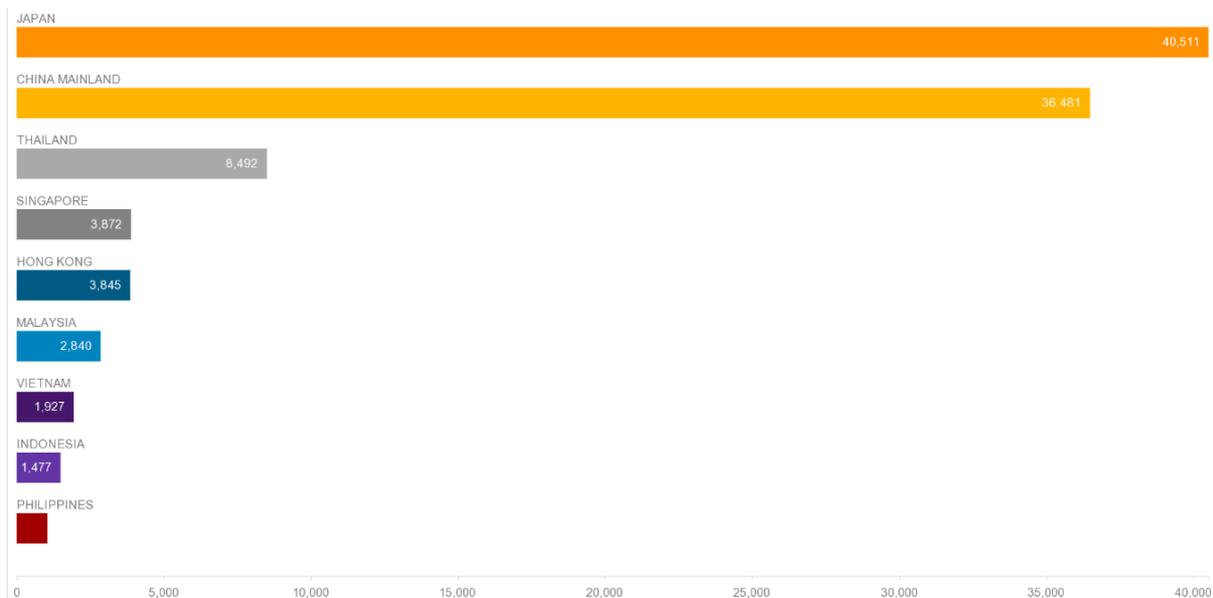
Reference: NIYAMA Tomoki (Ed.) March 25, 2015 Illnesses, Medical Care and Disabilities in Africa: Through Seminars in the "Africa in Front of Us" Series, Report Issued by Research Center for Ars Vivendi of Ritsumeikan University, Vol.23, 168p. ISSN 1882-6539

Enfin, en 2016, l'année du sommet des chefs d'Etats du G7 à Ise-Shima, le Japon a créé son propre **Plan d'Action Nationale de lutte contre la Résistance aux Antibiotiques**, conformément à l'une des recommandations adoptées à l'issue de ce sommet pour lutter contre l'antibiorésistance. Ce sommet, pour son volet santé, a par ailleurs été l'occasion de voir émerger de nombreuses autres mesures ciblant les maladies infectieuses, que ce soit à travers l'appel au renforcement des systèmes de réponse aux crises sanitaires ou encore via l'encouragement à intensifier l'effort de R&D notamment dans le domaine de la résistance aux antibiotiques et des NTDs.

## 2) ... en Asie

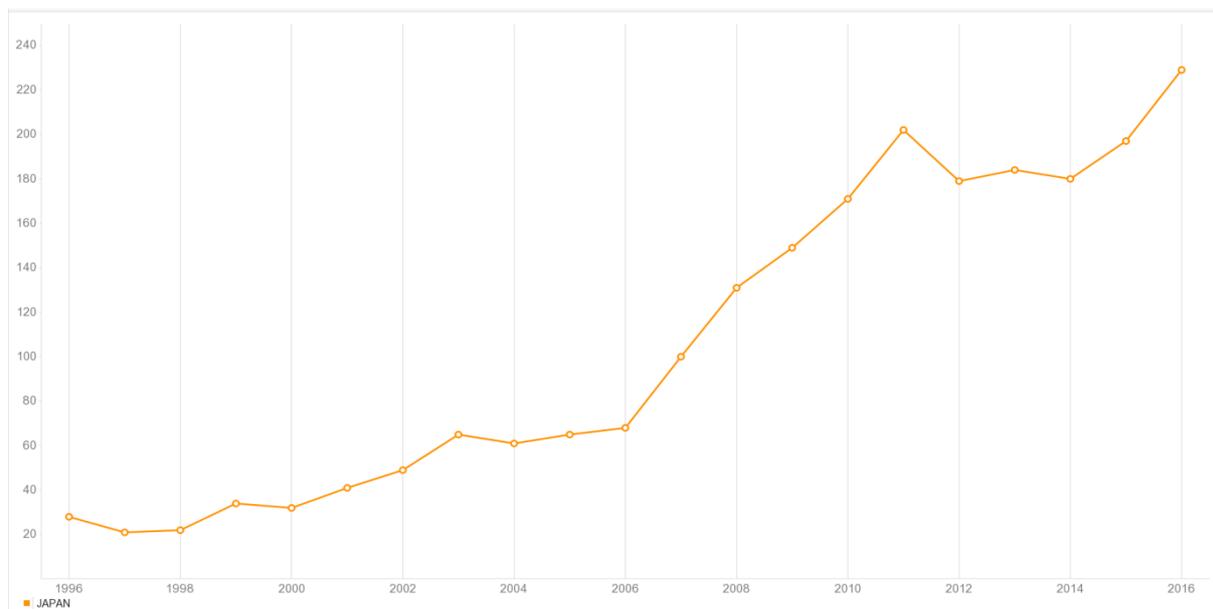
Enregistrant le plus grand nombre de publications dans les domaines Maladies infectieuses-Virologie-Microbiologie parmi les pays asiatiques sur les 20 dernières années (plus de 40 500 publications, selon l'histogramme ci-dessous), le Japon est un acteur clef de la recherche sur les maladies infectieuses en Asie.

Ses publications enregistrent par ailleurs le pourcentage de citations le plus élevé (plus de 87%), une place de plus en plus resserrée avec celle de la Chine, dont la progression du nombre de publications dans ce domaine, en particulier ces dernières années, est très forte. Rien que pour la période 2015-2016, la Chine a en effet affiché plus de 10 000 publications traitant des maladies infectieuses.



Pays de la zone Asie ayant produit le plus de publications scientifiques dans les domaines Maladies infectieuses, Virologie et Microbiologie de 1996 à 2016. Données *InCites/Web of Science*.

Si le nombre des publications japonaises dans les domaines Maladies infectieuses-Virologie-Microbiologie reste relativement constant chaque année, environ 2000 publications, les copublications Japon-ASEAN dans ce domaine sont à la hausse depuis une vingtaine d'années, avec un rythme particulièrement élevé depuis ces 10 dernières années.



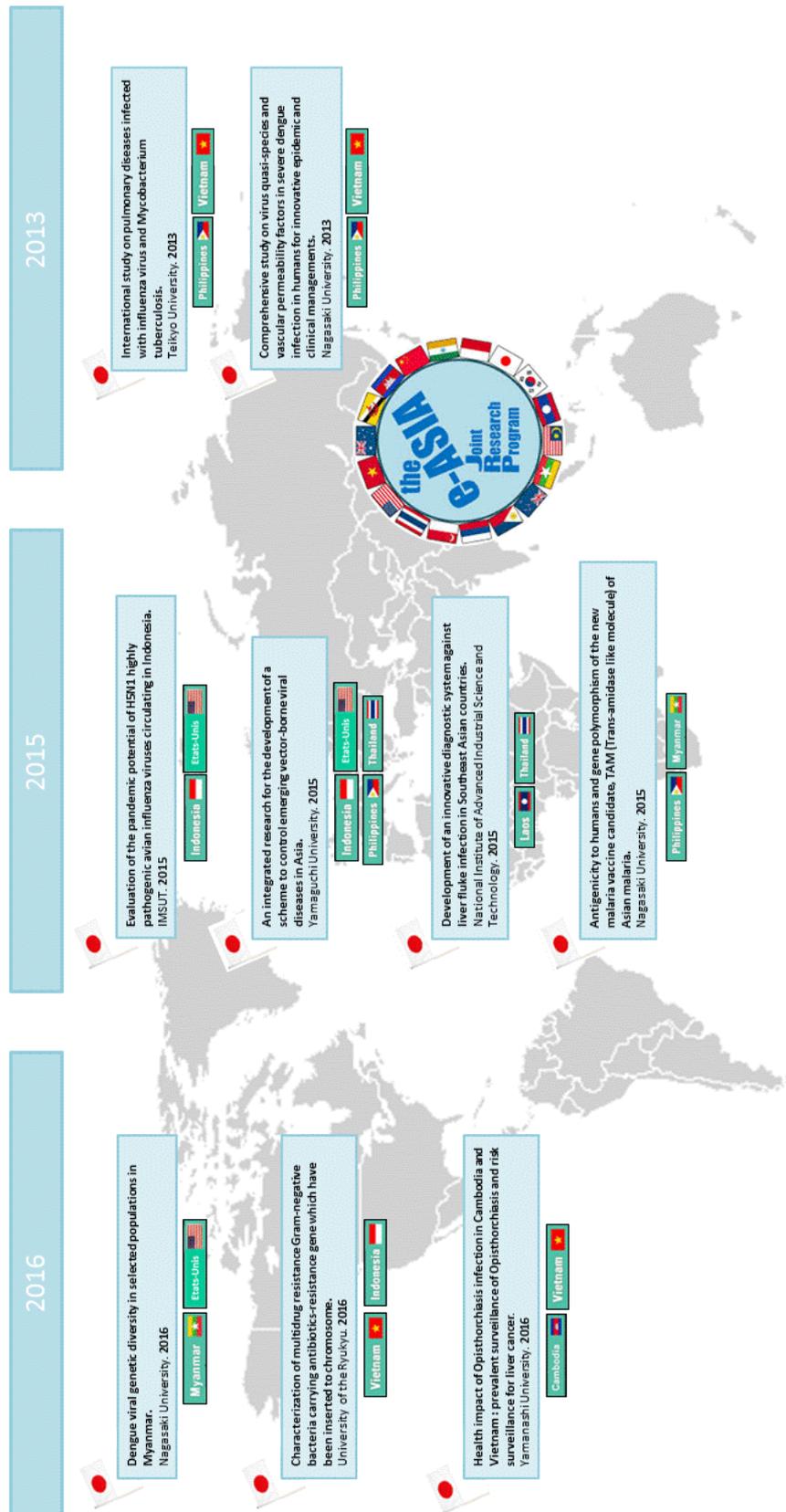
Evolution du nombre de co-publications scientifiques Japon-ASEAN dans les domaines Maladies infectieuses, Virologie et Microbiologie de 1996 à 2016. Données *InCites/Web of Science*.

Cette coopération Japon-ASEAN s'appuie notamment sur le volet *Health Research* de l'**e-Asia Joint Research Program**, un programme soutenu par l'AMED et créé en juin 2012 pour encourager des projets de recherche multilatérale en sciences et technologie entre 10 pays de la zone ASEAN et 8 autres pays dont le Japon fait partie. Le programme a également pour vocation de promouvoir le partage d'informations des bonnes pratiques concernant la surveillance et le contrôle des maladies infectieuses, ainsi que l'échange de jeunes chercheurs parmi les pays membres.

En principe, le Japon participe au financement du programme à hauteur de 156 000 à 312 000 dollars par projet par an sur une durée de trois ans.

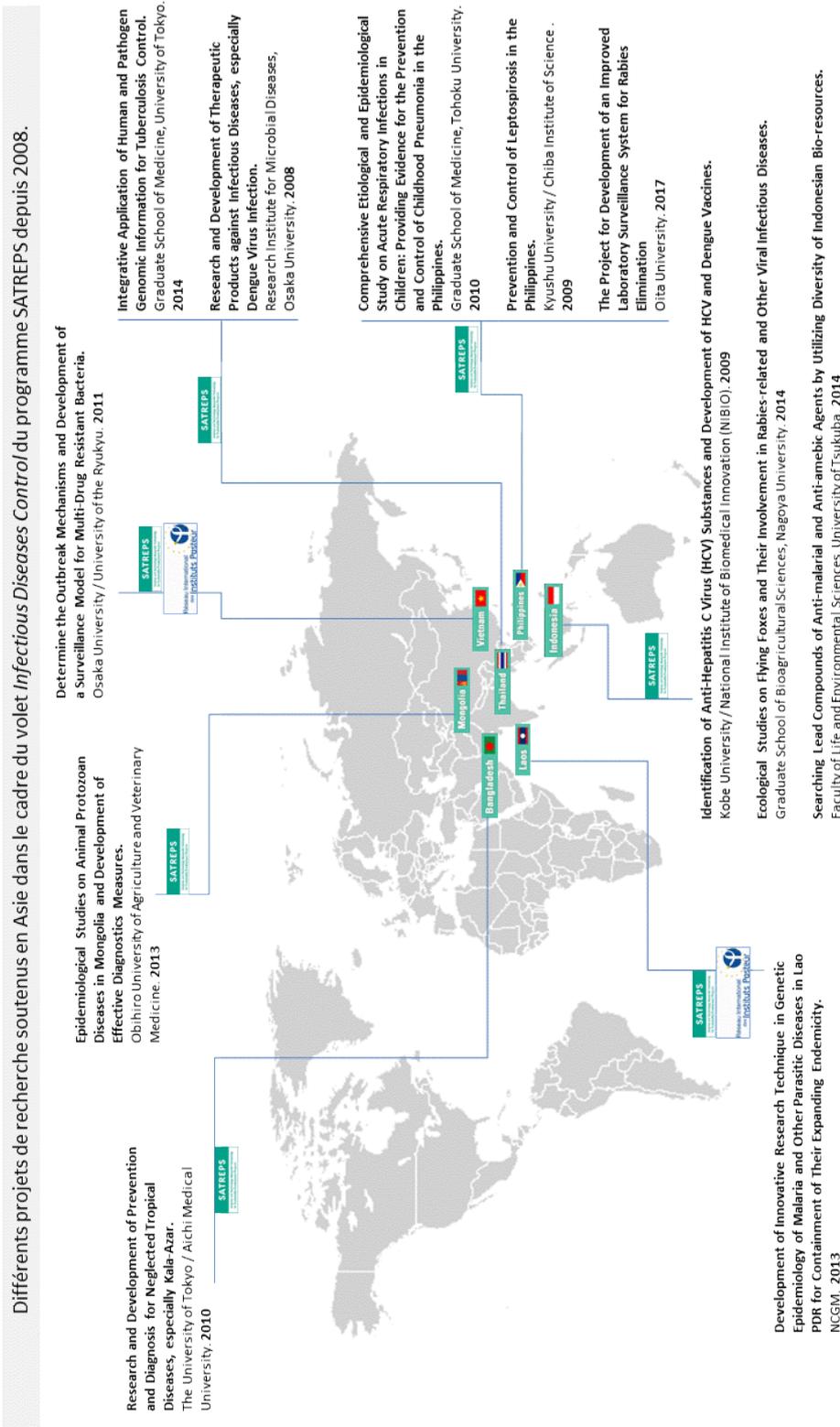
Ci-après, les différents projets du volet *Health Research* du *e-Asia Joint Research Program* initiés depuis 2013 pour lesquels le Japon est impliqué aux côtés d'autres pays partenaires.

Différents projets du volet *Health Research* du *e-Asia Joint Research Program* initiés depuis 2013 impliquant le Japon et d'autres pays partenaires.



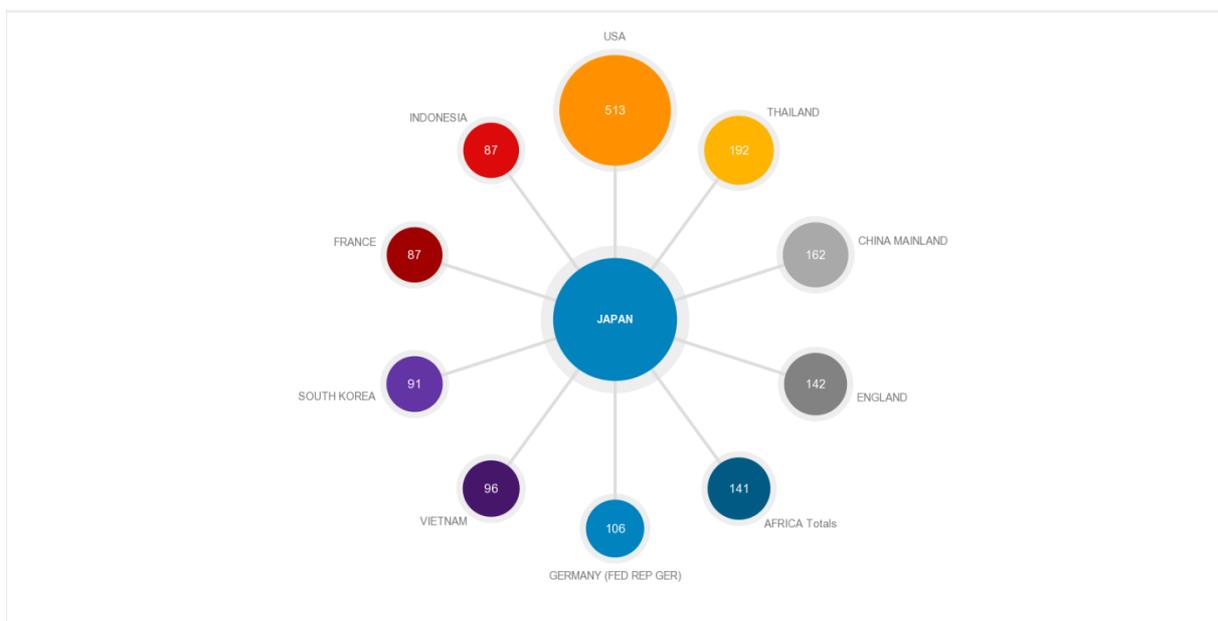
Le programme SATREPS, via son volet *Infectious Diseases Control*, même s'il ne cible pas spécifiquement l'Asie, est l'autre outil important de coopération japonaise dans ce domaine en Asie.

Ci-dessous, les projets de recherche sur les maladies infectieuses soutenus dans le cadre du programme SATREPS. Parmi ces projets, deux impliquent comme partenaires des instituts membres du réseau international des Instituts Pasteur, au Laos et au Vietnam.



En 2017, l'AMED et le NIH ont par ailleurs sélectionné 13 projets de R&D en réponse à un appel à projets international portant sur les maladies infectieuses et la recherche en immunologie. Parmi les lauréats figurent notamment l'Institut Pasteur au Vietnam et l'Université de l'Utah avec un projet collaboratif pour la surveillance du choléra basé sur le développement d'un test de dépistage sur goutte de sang séché.

Si l'on s'intéresse un peu plus en détail à la place occupée par certains des pays asiatiques dans cette coopération aux côtés du Japon, on remarque que pour la période 2015-2016, la Thaïlande a été le deuxième pays derrière les Etats-Unis à partager le plus de publications (192) avec le Japon concernant les maladies infectieuses, la microbiologie et la virologie. La Chine, le Vietnam, la Corée du Sud et l'Indonésie sont également des partenaires scientifiques importants du Japon dans la lutte contre les maladies infectieuses.



Pays qui partagent le plus de de copublications scientifiques avec le Japon dans les domaines Maladies infectieuses, Virologie et Microbiologie de 2015 à 2016. Données *InCites/Web of Science*.

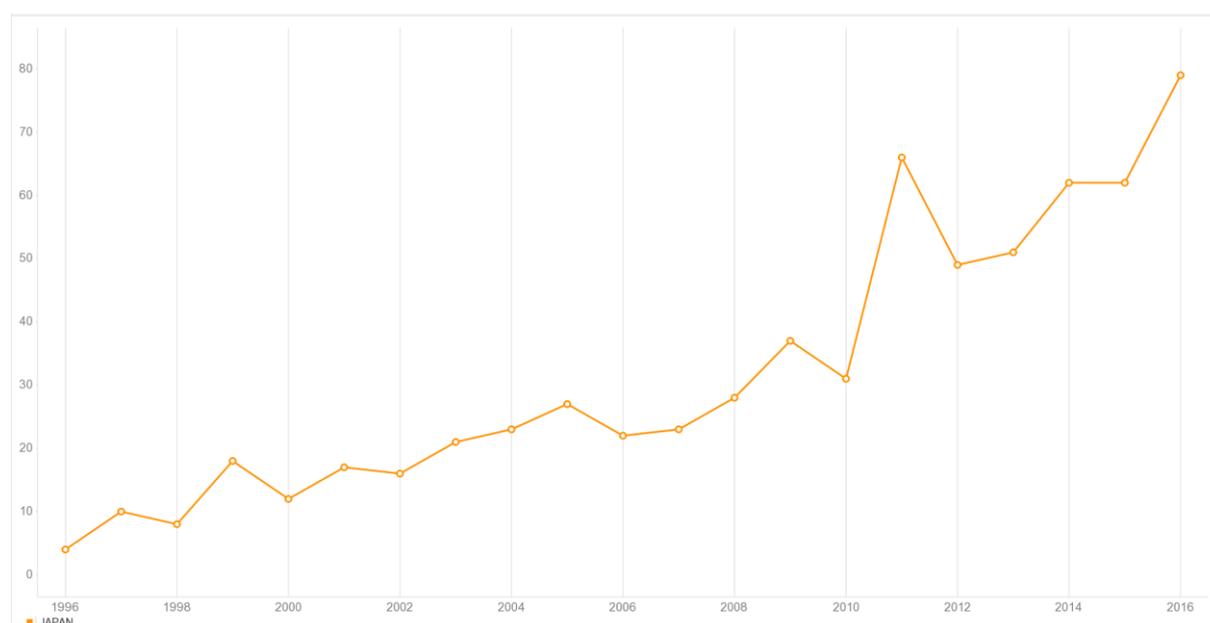
La collaboration avec la Chine s'appuie notamment sur le projet Chine-Japon de recherche collaborative de défense contre les maladies infectieuses émergentes et ré-émergentes lancé en 2015 par l'AMED dans le cadre du programme J-GRID. Cette collaboration a été décrite précédemment lors de la description des coopérations de l'Institut des Sciences Médicales de l'Université de Tokyo (IMSUT) avec la Chine.

### 3) ... et en Afrique

En Afrique, l'implication des chercheurs japonais dans la lutte contre les maladies infectieuses n'est pas nouvelle. En 1927, le bactériologiste Hideyo Noguchi partait en Afrique de l'Ouest pour y étudier la fièvre jaune dans un hôpital d'Accra, au Ghana. Infecté lui-même par la maladie après avoir découvert le pathogène qui en était responsable, il est le symbole des premières coopérations scientifiques japonaises avec l'Afrique et est considérée comme un personnage très important au Japon, comme en témoigne son portrait que l'on retrouve sur les billets de mille yens.

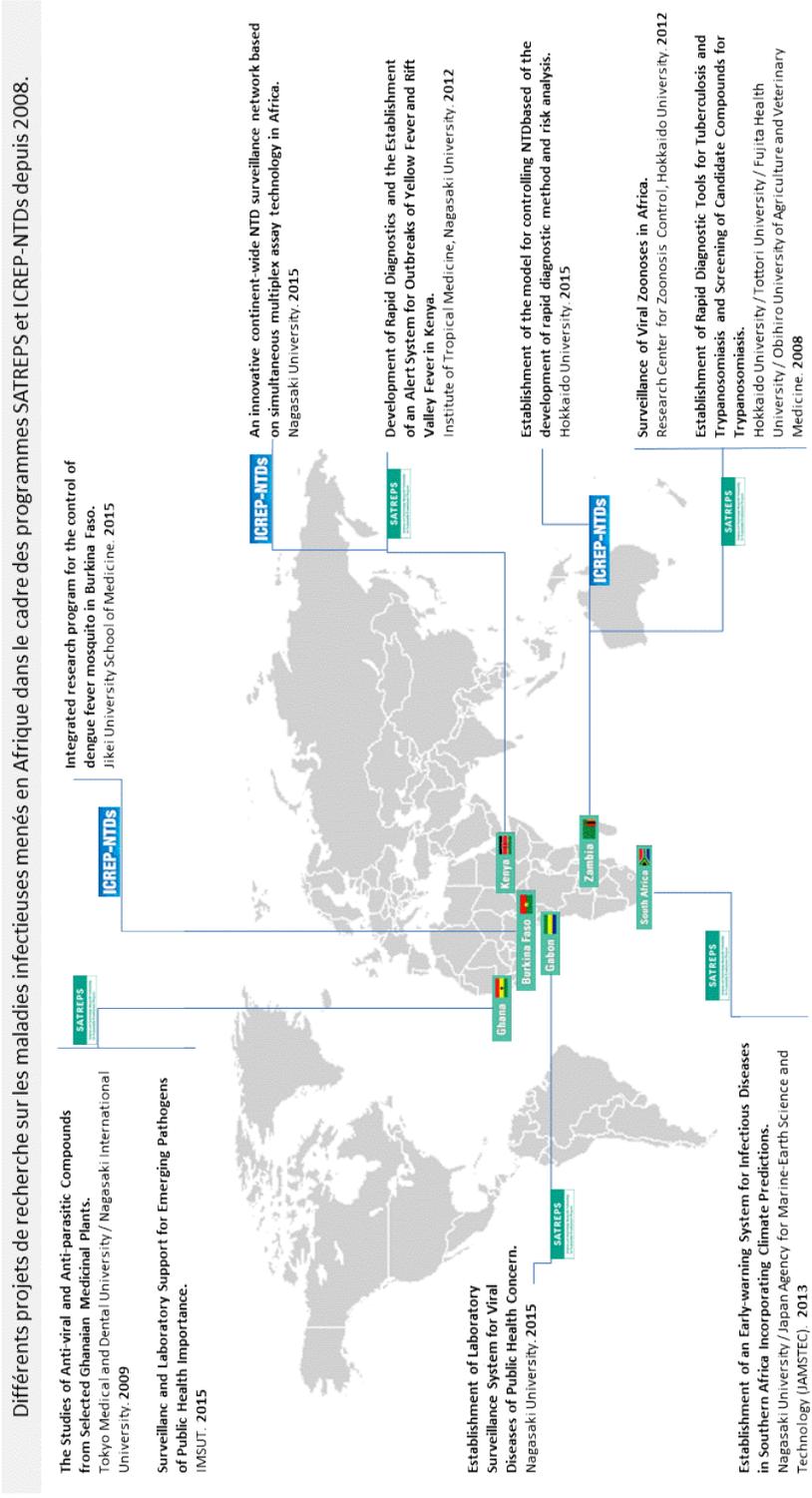
En 1979, l'Institut Noguchi pour la Recherche Médicale (NMIMR) a été créé à Accra en sa mémoire. Il emploie aujourd'hui plus de 334 personnes dont 49 chercheurs originaires du Ghana, mais aussi du Japon, des Etats-Unis ou encore de France. En 2018, l'institut intègrera une nouvelle installation, un centre de recherche avancée pour les maladies infectieuses avec un laboratoire de biologie moléculaire conforme aux normes du niveau 3 de biosécurité.

Bien que moins nombreuses que dans la zone ASEAN, les copublications sur le continent africain restent relativement importantes pour le Japon dans le domaine des maladies infectieuses. Au cours des 20 dernières années, elles n'ont cessé d'augmenter comme l'illustre le graphique ci-dessous.



Evolution du nombre de co-publications scientifiques Japon-Afrique dans les domaines Maladies infectieuses, Virologie et Microbiologie de 1996 à 2016. Données *InCites/Web of Science*.

En Afrique, la coopération japonaise dans le secteur des maladies infectieuses s’inscrit au coeur de plusieurs initiatives et fait intervenir de nombreux acteurs différents. Les principaux projets de coopération en recherche menés en Afrique dans le domaine des maladies infectieuses sont soutenus dans le cadre des programmes SATREPS et ICREP-NTDs. Une carte de ces différents projets mis en œuvre depuis 2008 est présentée ci-dessous.



Le Japon est par ailleurs à l'origine d'une initiative majeure dans l'aide au développement de l'Afrique.

En septembre 1992, seize Ambassadeurs japonais accrédités en Afrique subsaharienne, au Royaume-Uni, aux Etats-Unis, et auprès des Nations Unies, se réunissaient à Tokyo pour discuter de la nécessité d'une réunion internationale pour examiner la question du développement économique de l'Afrique. Aussitôt acceptée par le Gouvernement du Japon, cette proposition a été soumise puis adoptée à la 46<sup>ème</sup> session de l'Assemblée Générale des Nations Unies, donnant naissance à la première Conférence Internationale de Tokyo pour le Développement de l'Afrique, la TICAD<sup>16</sup>.

En 2016, la TICAD s'est réunie pour la sixième fois et pour la première fois en Afrique, au Kenya. Elle a mis en lumière les 3 grands défis émergents ayant eu un impact sur le développement de l'Afrique depuis la dernière conférence de 2013. Elle a également été l'opportunité d'effectuer un bilan concernant les objectifs énoncés dans le Plan d'Action de Yokohama (2013-2017), l'un des aboutissements de la 5<sup>ème</sup> TICAD fixant les objectifs prioritaires à réaliser, notamment dans la lutte contre les maladies infectieuses<sup>17</sup>.

La surveillance et le contrôle de l'épidémie d'Ebola fut l'un deux. Cette crise sanitaire (2013-2014), en plus de causer des pertes humaines considérables en Afrique, a agi comme un frein sur les activités socio-économiques des pays directement touchés par l'épidémie et a eu un grand impact sur le reste du continent.

La **Global Research Collaboration for Infectious Disease Preparedness (GLOPID-R)**<sup>18</sup>, dont fait partie l'AMED depuis 2015, est une initiative de coopération multipartite lancée en 2013 par la commission européenne et les dirigeants des principales organisations internationales de la recherche biomédicale en réponse à la crise du virus Ebola. Cette initiative a pour ambition de faciliter les échanges d'informations et de permettre une préparation concertée entre les pays en cas de crise infectieuse pour assurer une réponse optimale dans les 48 heures.

---

<sup>16</sup> <http://www.mofa.go.jp/region/africa/ticad/>

<sup>17</sup> [http://www.mofa.go.jp/mofaj/area/ticad/tc5/pdfs/tic5\\_mm\\_01\\_02\\_07.pdf](http://www.mofa.go.jp/mofaj/area/ticad/tc5/pdfs/tic5_mm_01_02_07.pdf)

<sup>18</sup> <https://www.glopid-r.org/>

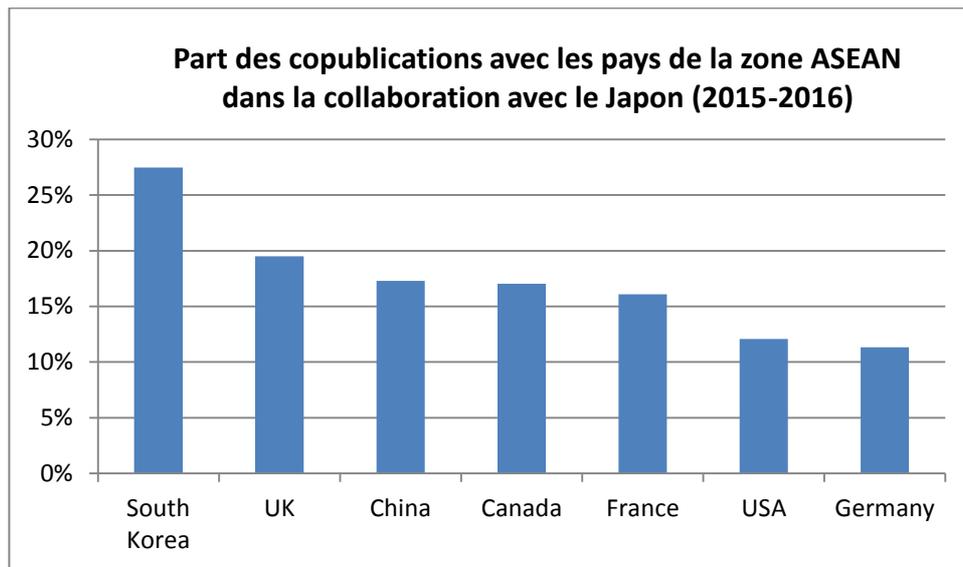
#### 4)...où la France est un partenaire clef

Dans le domaine des maladies infectieuses, la France fait partie du Top 10 des pays qui co-publient le plus avec le Japon comme l'illustre le graphique ci-dessous. La tête du classement est occupée par les Etats-Unis, suivis par la Thaïlande et la Chine. Cependant, parmi ce classement, c'est la France qui obtient de loin le pourcentage le plus élevé de documents cités (plus de 80%), témoignant de la qualité de ses co-publications avec le Japon dans ce domaine sur la scène internationale. L'impact normalisé de ces publications est également de loin le plus haut puisqu'il atteint 3,6.

Name	Rank	▼ Web of Science Documents	Category Normalized Citation Impact	Times Cited	% Docs Cited
USA	1	513	2	2,661	66.47%
THAILAND	2	192	0.73	343	46.88%
CHINA MAINLAND	3	162	1.46	581	66.05%
ENGLAND	4	142	2.39	869	65.49%
AFRICA Totals	5	141	1.99	626	64.54%
GERMANY (FED REP GER)	6	106	2.56	714	73.58%
VIETNAM	7	96	0.74	155	53.13%
SOUTH KOREA	8	91	1.29	290	68.13%
FRANCE	9	87	3.6	838	80.46%
INDONESIA	9	87	0.74	175	50.57%

Place de la France parmi les pays qui partagent le plus de de copublications scientifiques avec le Japon dans les domaines Maladies infectieuses, Virologie et Microbiologie de 2015 à 2016.  
Données *InCites/Web of Science*.

Les co-publications franco-japonaises impliquant des partenaires dans des pays de la zone ASEAN sont importantes. Sur la période 2015-2016, le pourcentage de ces co-publications franco-japonaises était de 16% dans le domaine des maladies infectieuses, plaçant ainsi la France dans la moyenne en comparaison des autres pays qui publient le plus avec le Japon dans ce domaine. Seule la Corée du Sud se démarque plus nettement avec une part à 27%.

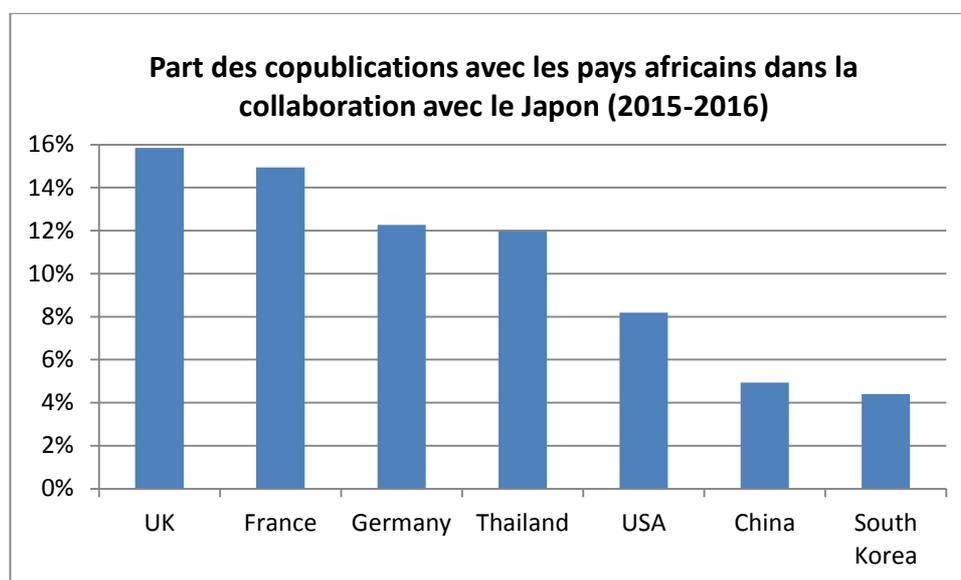


\*Les Pays représentés sont ceux qui affichent le plus de co-publications avec le Japon dans le domaine des maladies infectieuses de 2015 à 2016, hors pays de la zone ASEAN. Données *InCites/Web of Science*.

L'Institut Pasteur, via son réseau international, est un partenaire important de la coopération scientifique franco-japonaise impliquant des pays de la zone ASEAN, dans le domaine des maladies infectieuses. En 2011 par exemple, aux côtés de l'Université d'Osaka et de l'Université de Ruykyu, l'Institut Pasteur de Nha Trang au Vietnam a pris part à un projet soutenu par le programme SATREPS pour élucider les mécanismes de multi-résistance bactérienne et limiter leur propagation. De même, depuis 2013, le National Center for Global Health and Medicine (NCGM) et l'Institut Pasteur du Laos collaborent sur un projet soutenu par le programme SATREPS concernant le paludisme ainsi que des maladies tropicales négligées telles que la bilharziose (*S. mekongi*) et l'opisthorchiase (*O. viverrini*).

En Afrique, l'action du Japon pour lutter contre les maladies infectieuses s'inscrit au sein d'une politique de soutien au développement et inévitablement elle rencontre les efforts entrepris depuis longtemps par la France sur le continent.

Les deux pays partagent notamment une expertise scientifique reconnue dans le domaine de la recherche en infectiologie. Sur la période 2015-2016, la collaboration franco-japonaise impliquant l'Afrique représente ainsi 15% du total des copublications de la France avec le Japon dans le domaine des maladies infectieuses, un pourcentage que seul le Royaume-Uni dépasse légèrement, comme l'indique le graphique ci-dessous.



\* Les Pays représentés sont ceux qui affichent le plus de co-publications avec le Japon dans le domaine des maladies infectieuses de 2015 à 2016. Données *InCites/Web of Science*.

La coopération franco-japonaise en Afrique s'est récemment dotée d'un cadre politique et institutionnel avec l'adoption en octobre 2015 du **Plan Franco-Japonais pour le Développement durable, la Santé et la Sécurité en Afrique**<sup>19</sup>. Le volet santé vise notamment à renforcer la collaboration tripartite dans la lutte contre les maladies infectieuses, avec le souhait de prendre comme exemple la coopération menée contre l'épidémie d'Ebola ainsi que la mobilisation conjointe dans le cadre du Fonds Mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme. La France et le Japon se sont également accordés à cette occasion pour renforcer leurs partenariats, y compris dans les enceintes internationales, pour l'amélioration des systèmes de santé en Afrique, en favorisant des solutions faisant appel à l'innovation.

<sup>19</sup> <http://www.mofa.go.jp/files/000103135.pdf>

Le partenariat de coopération porté côté français par l'INSERM et côté japonais par l'Université St Luke et l'industriel Toyama (filiale de Fujifilm) est l'un de ces partenariats. L'essai clinique multicentrique mené en Guinée avec l'antiviral Favipiravir est un exemple concret de cette coopération internationale dans la perspective d'un traitement contre le virus Ebola.

RESEARCH ARTICLE

## Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A Historically Controlled, Single-Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea

Daouda Sissoko<sup>1,2</sup>, Cedric Laouenan<sup>3,4</sup>, Elin Folkesson<sup>5</sup>, Abdoul-Bing M'Lebing<sup>6</sup>, Abdoul-Habib Beavogui<sup>7</sup>, Sylvain Balze<sup>8,9</sup>, Aïsemy-Modet Camara<sup>6</sup>, Piet Maes<sup>10,11</sup>, Susan Shepherd<sup>6</sup>, Christine Dane<sup>12,13</sup>, Sara Carazo<sup>6</sup>, Mamoudou N. Conde<sup>6</sup>, Jean-Luc Gala<sup>13,14,15,16</sup>, Géraldine Colin<sup>1,12,17</sup>, Hélène Savini<sup>18</sup>, Joseph Akoi Bore<sup>19,20,21</sup>, Frederic Le Marcis<sup>21</sup>, Fara Raymond Koundouno<sup>10,19,22</sup>, Frédéric Petitjean<sup>6</sup>, Marie-Claire Lamah<sup>6</sup>, Sandra Diederich<sup>10,22</sup>, Alexis Tounkara<sup>6</sup>, Geertrui Poelart<sup>6</sup>, Emmanuel Berbain<sup>6</sup>, Jean-Michel Dindart<sup>6</sup>, Sophie Duraffour<sup>10,11</sup>, Annabelle Lefevre<sup>6</sup>, Tambe Leno<sup>6</sup>, Olivier Peyrouse<sup>6</sup>, Léonid Irenga<sup>13,16</sup>, N'Famara Bangoura<sup>6</sup>, Romain Palich<sup>6</sup>, Julia Hinzmann<sup>19,22</sup>, Annette Kraus<sup>19,24</sup>, Thierno Sedou Barry<sup>6</sup>, Sakoba Berete<sup>6</sup>, André Bongono<sup>6</sup>, Mohamed Selo Camara<sup>6</sup>, Valérie Chanfreau Munoz<sup>6</sup>, Lanciné Doumbouya<sup>6</sup>, Souley Harouna<sup>6</sup>, Patient Mumbere Kighoma<sup>6</sup>, Fara Roger Koundouno<sup>6</sup>, René Lolamou<sup>6</sup>, Cécé Moriba Lous<sup>6</sup>, Vincent Massaïa<sup>6</sup>, Kinda Moumouni Célis Provost<sup>6</sup>, Nénéfing Samake<sup>6</sup>, Conde Sekou<sup>6</sup>, Abdoulaye Soumah<sup>6</sup>, Isabelle Amouid<sup>6</sup>, Michel Saa Komano<sup>6</sup>, Lina Gustin<sup>6</sup>, Carlotta Berutto<sup>6</sup>, Diarra Camara<sup>6</sup>, Fodé Saydou Camara<sup>6</sup>, Joliane Colpseet<sup>6</sup>, Léontine Delamou<sup>6</sup>, Lena Jansson<sup>6</sup>, Eïlène Kouroums<sup>6</sup>, Maurice Lous<sup>6</sup>, Kristian Malmte<sup>6</sup>, Emma Manfrin<sup>6</sup>, André Maomou<sup>6</sup>, Adele Millnound<sup>6</sup>, Sien Ombelet<sup>6</sup>, Aboubacar Youla Sidiboun<sup>6</sup>, Isabelle Verreckt<sup>6</sup>, Pauline Yombouno<sup>6</sup>, Anne Bocquin<sup>6</sup>, Caroline Carbonnelle<sup>6</sup>, Thierry Carmoi<sup>18</sup>, Pierre Frange<sup>25</sup>, Stéphane Mely<sup>6</sup>, Vinh-Kim Nguyen<sup>26</sup>, Delphine Pannetier<sup>6</sup>, Anne-Marie Taburet<sup>27</sup>, Jean-Marc Treluyer<sup>28</sup>, Jacques Kollé<sup>6</sup>, Raouf Moh<sup>1,12</sup>, Minerva Cervantes Gonzalez<sup>2,4</sup>, Eeva Kuisma<sup>10,29</sup>, Britta Liedigk<sup>10,29</sup>, Didier Ngabo<sup>10,29</sup>, Martin Rudolf<sup>10,29</sup>, Ruth Thom<sup>10,29</sup>, Romy Kerber<sup>10,29</sup>, Martin Gabriel<sup>10,29</sup>, Antonino Di Caro<sup>10,30</sup>, Roman Wölfel<sup>10,31</sup>, Jamal Badir<sup>13,14</sup>, Mostafa Bentahir<sup>13,15</sup>



OPEN ACCESS

Citation: Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E, M'Lebing A-B, Beavogui A-H, Balze S, et al. (2016) Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A Historically Controlled, Single-Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea. *PLoS Med* 13(3): e1001867. doi:10.1371/journal.pmed.1001867

Academic Editor: Marc Lipsitch, Harvard School of Public Health, UNITED STATES

Extrait de la publication concernant l'essai multicentrique mené avec l'antiviral Favipiravir en Guinée et illustrant le nombre important de co-auteurs ayant contribué aux travaux de recherche.

Les partenariats établis avec le réseau international des Instituts Pasteur, qui ont été détaillés précédemment, sont également des éléments clef de cette coopération tripartite et continuent à se développer, à l'image de la mission exploratoire en 2016 de chercheurs japonais de la Dokkyo University à l'Institut Pasteur de Madagascar soutenue par l'ambassade de France au Japon, pour étudier les possibilités de collaborations sur la schistosomiase (bilharziose).

Au cours de l'année 2017, une deuxième mission de ce type est prévue impliquant des chercheurs japonais de la Nagoya City University, du Translational Research Informatic Center de Kobe et de l'Osaka University avec l'Institut Pasteur de Dakar sur le sujet des hépatites virales.

## 5) La résistance aux antibiotiques, un nouvel enjeu mondial

Au Japon aussi, la première prise de conscience de la résistance aux antibiotiques est apparue avec l'émergence de cas de maladies nosocomiales lors d'hospitalisations dans les années 1980 et devenus de plus en plus nombreux avec l'augmentation des actes chirurgicaux et le développement des dispositifs médicaux. Les cas principaux recensés aujourd'hui concernent des infections bactériennes communes telles que *Staphylococcus aureus* résistantes à la méthicilline, *Enterococci* résistantes à la vancomycine, pour les cocci gram(+) et *Pseudomonas aeruginosa* et différentes espèces d'*Acinetobacter* multi-résistantes, pour les bacilles gram(-).

Ce problème grandissant n'est plus aujourd'hui uniquement associé aux établissements médicaux, l'on parle d'infections résistantes acquises en collectivité. Les cas d'antibio-résistance sont aussi observés parmi les animaux soit suite au traitement d'une maladie ou via l'alimentation contenant des antibiotiques et la transmission de ces souches à l'Homme pose un vrai problème de santé publique.

L'AMED est très impliquée dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques. Elle fait partie du **Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance<sup>20</sup> (JPIAMR)** depuis 2015. Tout comme le GLoPID-R, cette initiative lancée par l'Union Européenne poursuit les mêmes objectifs mais concernant la lutte contre les organismes résistants aux antibiotiques. Les pays membres de l'initiative partagent les bonnes pratiques d'utilisation des antibiotiques, intensifient la surveillance coordonnée des résistances et se retrouvent lors de meeting.

Cette initiative s'inscrit dans le cadre du **Plan d'Action Mondiale contre la Résistance aux Antibiotiques** engagé en 2015 par l'OMS. Ce plan d'action mondial reconnaît la nécessité de lutter contre l'antibio-résistance via l'approche «One Health». En prenant en compte les besoins et défis spécifiques à chaque secteur impliqué, cette approche multisectorielle guide l'élaboration de politiques et d'outils qui encouragent les efforts des pays membres pour combattre l'antibio-résistance.

En 2016, lors du sommet des chefs d'Etats du G7 à Ise-Shima, ce sujet fut traité comme prioritaire, le Japon ayant même initié l'année précédente une taskforce nationale sur

---

<sup>20</sup> [http://ec.europa.eu/dgs/health\\_food-safety/amr/docs/ev\\_20151022\\_co52\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/dgs/health_food-safety/amr/docs/ev_20151022_co52_en.pdf)

l'AMR (Anti-Microbial Resistance) impliquant à la fois le MHLW (ministère japonais de la santé, du travail et de la protection sociale) et d'autres ministères ainsi que son propre **Plan d'Action Nationale contre la Résistance aux Antibiotiques**<sup>21</sup>, une directive clairement engagée pour la promotion de la recherche et le développement sur les résistances aux antibiotiques et leur contrôle dans les années à venir.

En octobre dernier, des chercheurs japonais financés par l'AMED ont participé au JPIAMR workshop organisé à Oslo ("The interplay between AMR Surveillance and Science") où plusieurs experts internationaux étaient présents pour échanger leurs idées concernant la surveillance des souches résistances. Le Japon semble en effet vouloir consolider le leadership en matière de politique globale de lutte contre l'antibio-résistance et promouvoir les collaborations avec l'internationale à ce sujet, en particulier dans la région Asie-Pacifique.

De 2012 à 2017, le Japon a financé un projet au Vietnam, dans le cadre du programme SATREPS, concernant le développement d'un système de surveillance et d'analyse des cas de multi-résistance aux antibiotiques. Le Vietnam connaît en effet une augmentation dramatique des cas d'infections bactériennes multi-résistantes due notamment à une utilisation abusive des antibiotiques dans le secteur médical et le milieu agroalimentaire et des produits de la pêche. Ce projet de partenariat entre l'Université d'Osaka, l'Université du Ryukyu, le National Institute of Nutrition et l'Institut Pasteur de Nha Trang, a donc pour but d'identifier les mécanismes d'infections et de mettre en évidence les cas de mauvaise utilisation des antibiotiques et autres événements qui participent à la propagation de telles infections.

L'industrie pharmaceutique japonaise est également mobilisée sur le sujet. En 2014, l'entreprise Otsuka a obtenu l'agrément par l'Agence européenne des médicaments de l'utilisation de sa molécule Delamanid, pour le traitement de la tuberculose multirésistante pulmonaire chez l'adulte. Elle est depuis distribuée dans plus de 45 pays. En 2017, la molécule a été placée par l'OMS sur la liste des médicaments essentiels pour le traitement des cas de tuberculose MDR chez l'enfant et l'adolescent. Il s'agit du premier nouveau médicament, depuis 50 ans, efficace contre la tuberculose.

---

<sup>21</sup> [http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000138942.pdf?bcsi\\_scan\\_cabb249f18b09402=CNLxLrkwgAaB9wTES7pUcv/YPg8XAAA AWV4rKQ=&bcsi\\_scan\\_filename=0000138942.pdf](http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000138942.pdf?bcsi_scan_cabb249f18b09402=CNLxLrkwgAaB9wTES7pUcv/YPg8XAAA AWV4rKQ=&bcsi_scan_filename=0000138942.pdf)

Face à la résistance aux antibiotiques qui ne se limite plus aux infections communes, c'est le cas par exemple des parasites vecteurs du paludisme qui sont devenus résistants à l'artésunate et des cas de tuberculose multi-résistants aux traitements qui se propagent à travers le globe, le Japon, qui dispose d'un système national de surveillance des maladies nosocomiales particulièrement développé, a un rôle clef à jouer dans la stratégie de lutte contre les organismes résistants aux antibiotiques à l'échelle mondiale.

## Conclusion et Perspectives

Relativement épargné au cours de son histoire par les grandes épidémies qui ont marqué durablement les pays européens dont la France, il serait aisé de penser que le Japon ne dispose pas aujourd'hui de l'expérience acquise par ces pays au cours des précédents siècles dans la lutte contre les maladies infectieuses.

Le Japon est pourtant l'un des principaux acteurs de cette lutte, sur le plan académique et clinique avec de grandes universités et instituts reconnus pour leur excellence scientifique en la matière, sur le plan politique avec plusieurs initiatives majeures lancées par le pays et sur le plan financier avec un budget conséquent dédié à la recherche sur les maladies infectieuses.

Particulièrement dynamique en Asie du Sud-Est et plus récemment en Afrique – les deux principales zones d'émergence de maladies infectieuses –, où ses copublications n'ont cessé d'augmenter ces 20 dernières années, le Japon est bien déterminé à renforcer son rôle dans la surveillance et le contrôle des maladies infectieuses à l'échelle internationale.

Militant fidèle de l'approche Global Health et régulièrement à l'initiative de nombreux projets collaboratifs internationaux, le Japon représente un partenaire majeur aux côtés de la France dont il partage les valeurs de solidarité et d'universalité dans la lutte contre les risques infectieux.

Avec une croissance démographique très forte – on estime à 2,4 milliards sa population en 2050 –, dont une part importante de jeunes (40%) et une classe moyenne qui monte, l'Afrique promet d'être un acteur encore plus important dans l'économie mondiale. Ce constat signifie également que le continent africain sera plus que jamais confronté aux problématiques épidémiologiques tout comme les pays avec lesquels il échangera.

En outre, avec l'urbanisation, qui atteindra très prochainement les 50% sur le continent, l'Afrique va devoir faire face à une concentration/accentuation de tous les paramètres de risques. La prévalence de nombreuses maladies infectieuses augmentera très

probablement, impliquant un effort accru de contrôle et de surveillance des risques infectieux.

La crise Ebola de 2014, la plus sévère, la plus large et la plus longue de toutes les crises depuis la découverte du virus, l'a d'ailleurs très bien démontré. Contrairement aux précédentes crises, elle s'est propagée au travers des aires urbaines et des villes, entraînant une transmission galopante en Guinée, au Libéria et en Sierra Léone.

La coopération scientifique internationale dans le domaine des maladies infectieuses est donc plus que jamais nécessaire et l'excellence des recherches menées en France et au Japon est une opportunité pour développer davantage les collaborations bilatérales mais aussi tripartites, afin de soutenir la prévention et le contrôle de telles menaces sur tous les continents.

Un autre enjeu de taille, autour duquel la France et le Japon ont grand intérêt à développer des collaborations est la résistance aux antibiotiques. En 2016, 10 millions de nouveaux cas de tuberculose ont été diagnostiqués dans le monde, dont 500 000 cas résistant à plusieurs antibiotiques et conduisant à 250 000 décès. Toutes les infections sont concernées et un rapport 2016 de la Banque Mondiale prévoit même qu'en 2050 l'impact de ces bactéries résistantes pourrait peser de 300 à 1000 milliards de dollars sur les systèmes de santé et constituer la première cause de mortalité au monde.

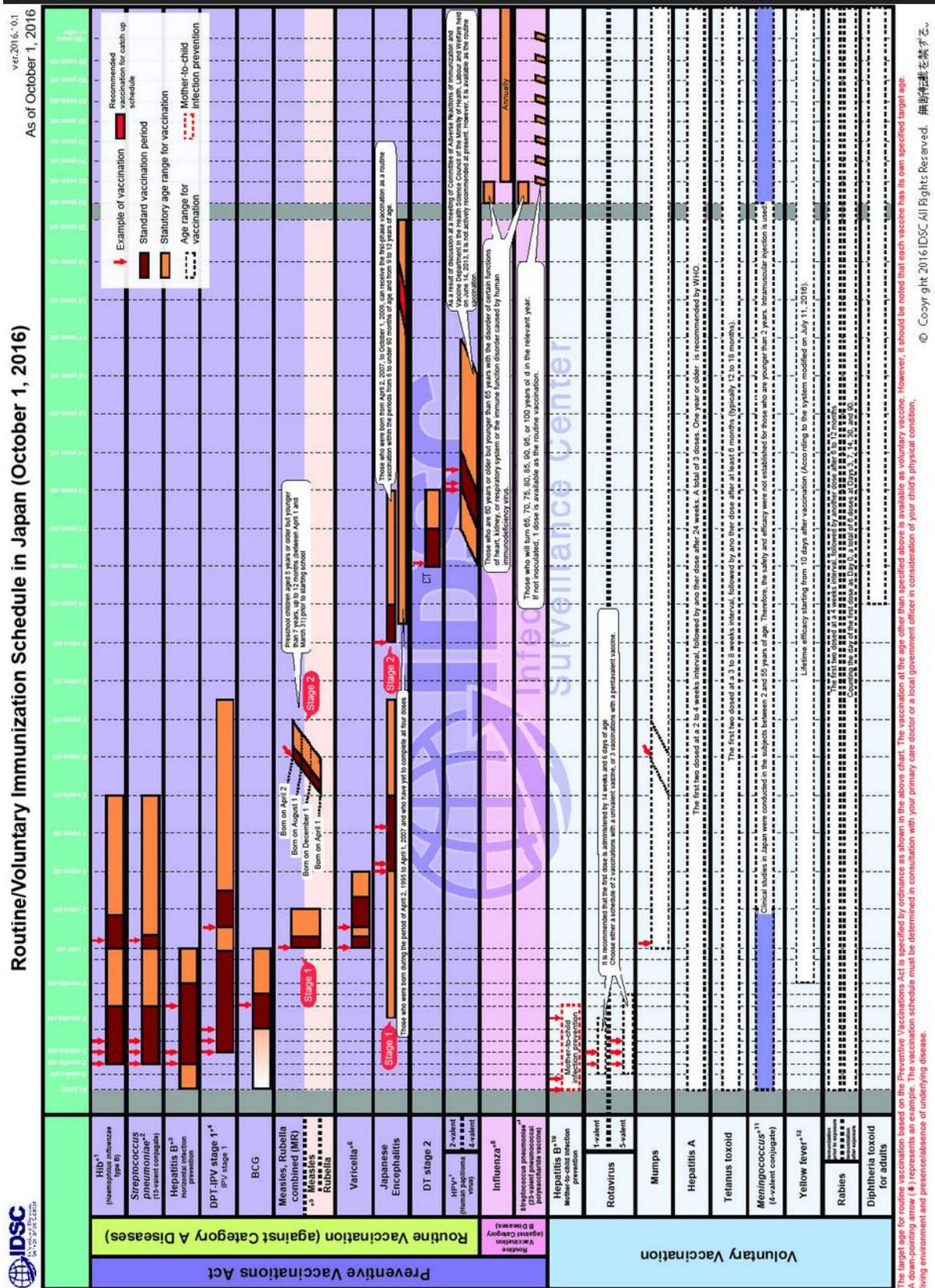
A Ise-Shima en 2016, le Japon, assurant alors la présidence de l'événement, a réaffirmé sa détermination à intensifier davantage les efforts de lutte contre l'antibio-résistance. La même année, la ministre de la Santé française, Marisol Touraine, a créé une délégation dédiée à l'antibio-résistance tout en rappelant qu'il s'agissait d'un sujet prioritaire pour notre pays.

Dans les prochaines années, l'agenda japonais sera marqué par plusieurs événements internationaux qui seront l'occasion de renforcer son implication dans la lutte contre les maladies infectieuses. Le premier, en 2019, concernera la 7<sup>ème</sup> Conférence Internationale pour le Développement de l'Afrique (TICAD VII) qui sera organisée au Japon avec de nombreuses réunions ministérielles prévues en amont. Le second sera l'organisation des Jeux Olympiques de 2020. Pour ce grand rendez-vous, le Japon a notamment développé le projet *Disease Information Innovation* dont l'objectif est de détecter le plus rapidement possible les cas de maladies infectieuses et de mettre en place un système

de surveillance et de contrôle efficace des personnes malades. Deux événements à suivre de près, le premier ayant un intérêt direct pour la coopération franco-japonaise en Afrique, et le second pouvant constituer une expérience bénéfique à la France, pays organisateur des Jeux Olympiques en 2024.

# ANNEXE 1.

Calendrier de vaccination japonais au 1<sup>er</sup> octobre 2016. Source : NIID.

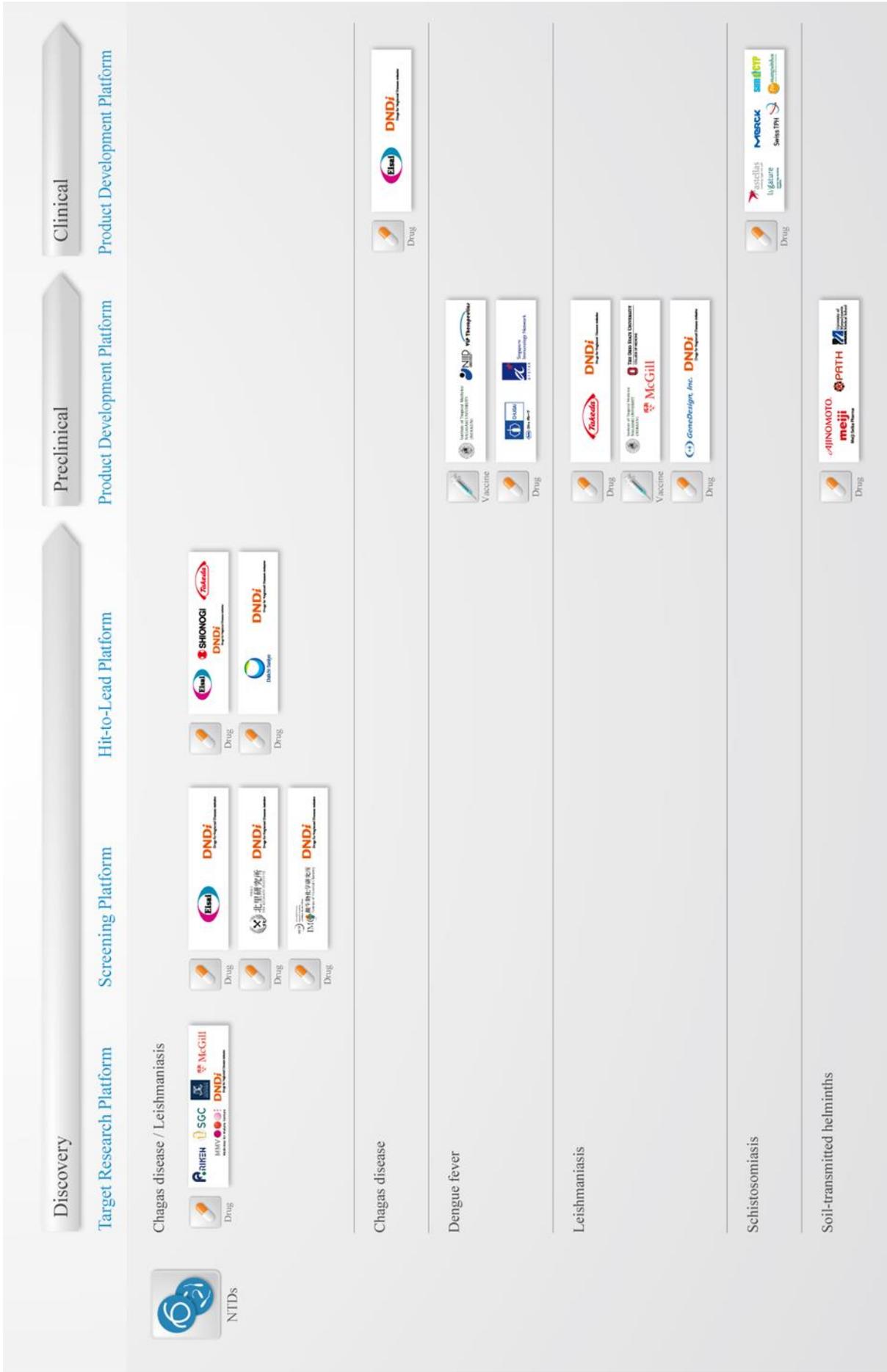


© Coopy ght. 2016 IDSC All Rights Reserved. 無断複製を禁ずる。

## ANNEXE 2.

Portfolio des différents projets soutenus actuellement par le fonds GHIT et ses principaux partenaires industriels et académiques, que ce soit au stade de recherche fondamentale, d'essais pré-cliniques ou cliniques.





## ANNEXE 3.

Principales initiatives récentes menées par les industriels pharmaceutiques japonais dans la lutte contre les maladies infectieuses. Source : Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA).

### Eisai Co., Ltd.

#### Développement d'antipaludique

**Eisai** est partenaire du programme de recherche de l'école de Médecine Tropicale de l'université de Liverpool pour le développement de l'E209, un nouvel antipaludique. E209 pourrait être efficace contre les parasites devenus résistants aux traitements à base d'artémisine.

**Eisai** mène également des recherches exploratoires pour trouver un composé capable d'inhiber sélectivement la fonction de GWT-1, une protéine cible de la maladie déjà identifiée par la compagnie. Medicines for Malaria Venture (MMV) soutient ce projet de recherche.

**Eisai** fait également partie d'un projet de recherche avec le St. Jude Children's Research Hospital et Medicines for Malaria dans l'objectif de développer de nouveaux traitements rapidement efficaces, capables d'agir en une seule fois et délivrant une protection durable. Une étude Clinique de phase I est en cours au St. Jude Children's Research Hospital.

#### Développement de médicament contre la filariose

**Eisai** a initié des recherches en collaboration avec l'école de Médecine Tropicale de l'Université de Liverpool pour identifier de nouvelles molécules efficaces contre la filariose lymphatique et la cécité des rivières.

#### Développement de médicament pour traiter le mycétome d'origine fongique

**Eisai** et l'initiative Drugs for Neglected Diseases ont signé un accord pour procéder à des essais cliniques avec l'antifongique E1224 (fosravuconazole) pour le traitement du mycétome fongique, une des maladies les plus négligées au monde, elle a été ajoutée à la liste des NTDs par l'OMS en 2016.

#### Participation à la déclaration de Londres sur les NTDs

**Eisai** a établi des partenariats internationaux de recherche public-privé 12 compagnies pharmaceutiques, la fondation Bill & Melinda Gates, l'OMS, les gouvernements des Etats-Unis et du Royaume-Uni, la Banque Mondiale et d'autres gouvernements de pays où les NTDs sont endémiques. Eisai a également participé à la réalisation de la déclaration de Londres pour venir à bout des NTDs d'ici 2020.

#### Programme pour limiter les infections dans les pays en

**Eisai** est partenaire d'un programme sponsorisé par le fonds GHIT pour identifier de nouveaux composés susceptibles de traiter le paludisme,

<b>développement (GHIT Fund programs)</b>	la leishmaniose et la maladie de Chagas.
<b>Développement de vaccins contre la maladie de Chagas et la Leishmaniose</b>	<b>Eisai</b> collabore avec le Sabin Vaccine Institute (Sabin), the Baylor College of Medicine et Aeras pour développer un vaccin contre la maladie de Chagas. Ce projet porte sur un antagoniste du récepteur TLR4, E6020.
<b>Partenariat international pour le développement de nouveaux antipaludiques</b>	<b>Eisai</b> participe au "Tuberculosis Drug Accelerator" ("TBDA"), un partenariat dont le but est de mener des recherches pour la découverte de médicaments antipaludiques d'un nouveau genre, agissant notamment en un mois seulement contrairement aux traitements actuels qui durent plusieurs mois.
<b>Projet R&amp;D conjoint pour le développement de médicaments contre la tuberculose et les NTDs</b>	<b>Eisai</b> fait partie d'un projet de R&D pour le développement de nouveaux médicaments contre les NTDs et la tuberculose aux côtés du Broad Institute, une infrastructure commune à l'université Harvard et au Massachusetts Institute of Technology.
<b>Participation au "WIPO Research Consortium" contre les maladies tropicales</b>	En tant que membre du "WIPO Research Consortium," <b>Eisai</b> fournit des informations accessibles au public sur 7 molécules, afin qu'elles profitent au développement d'autres médicaments pour traiter les maladies tropicales.
<b>R&amp;D de médicaments et vaccins antipaludiques et contre les NTDs</b>	<b>Eisai</b> est engagé dans un accord R&D avec la fondation Oswaldo Cruz au Brésil pour ciblant le paludisme et les NTDs. L'E6446, un antagoniste du récepteur TLR9, est au centre de ce projet.
<b>Développement de médicament contre la maladie de Chagas</b>	Aux côtés du groupe international à but non lucratif Neglected Diseases initiative ("DNDi"), <b>Eisai</b> teste actuellement en étude clinique de phase II l'E1224, une nouvelle molécule candidate contre les pathogènes responsables de la maladie de Chagas.

## Takeda Co., Ltd.

<b>Développement de médicament contre la dengue</b>	<b>Takeda</b> Pharmaceutical est engagé dans le développement de médicament contre la dengue. "DENVax" est un vaccin qui est efficace contre les 4 sérotypes du virus de la dengue. Il est actuellement en étude clinique de phase II.
<b>Développement d'antipaludique</b>	<b>Takeda</b> Pharmaceutical est engagé aux côtés de Medicines for Malaria Venture (MMV) pour le développement de l'antipaludique DSM265 et la formulation de l'ELQ-300. DSM265 affiche déjà de bons résultats en étude clinique de phase I. Les attentes concernent désormais surtout l'ELQ-300, qui agirait à petite dose.
<b>Programme pour limiter les infections dans les pays en développement (GHIT Fund programs)</b>	<b>Takeda</b> Pharmaceuticals est partenaire d'un programme sponsorisé par le fonds GHIT pour identifier de nouveaux composés susceptibles de traiter le paludisme, la tuberculose, la leishmaniose, la maladie de Chagas et la maladie du sommeil.
<b>Nouveaux médicaments à développer pour un "traitement idéal" de la leishmaniose viscérale</b>	DNDi et <b>Takeda</b> collaborent pour identifier le meilleur candidat pour traiter la leishmaniose viscérale.

## Astellas Pharma Inc.

<b>Développement de formulations à usage pédiatrique pour le traitement de la schistosomiase</b>	<b>Astellas</b> s'est engagé dans le développement d'une forme pédiatrique pour le traitement de la Schistosomiase à travers un consortium incluant Merck, Lygature, le Swiss Tropical and Public Health Institute, Farmanguinhos et Simcyp. Les essais cliniques de phase II sont actuellement en cours.
<b>Recherche collaborative avec le National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST) afin de trouver de nouveaux antiparasitaires actifs contre la maladie de Chagas</b>	<b>Astellas</b> mène une recherche collaborative avec l'AIST pour identifier de nouveaux antiparasitaires contre la maladie de Chagas. Sous cet accord, Astellas et l'AIST vont chercher à comprendre quels genes sont cruciaux pour permettre la survie de <i>Trypanosoma cruzi</i> . Une fois que ces recherches auront avancé davantage, un consortium mené par l'AIST sera initié, réunissant plusieurs institutions de recherche afin d'étendre l'étude d'édition du génome et la découverte de nouveaux traitements contre la maladie de Chagas.

**Développement d'une base de données consacrée à la recherche de médicaments ciblant les NTDs**

Avec le Tokyo Institute of Technology et l'université de Tokyo, **Astellas** a développé la première base de données au monde consacrée à la découverte de nouveaux médicaments contre les NTDs. Appelée "Integrated Neglected Tropical Disease Database or "iNTRODB", cette base de données permet de rassembler des informations provenant de diverses disciplines (génétique, biochimie, découverte de médicament, physiopathologie...). Accessible gratuitement pour tous les chercheurs dans le monde, elle contribue à accélérer la recherche sur les NTDs.

### Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.

**Programme pour limiter les infections dans les pays en développement (GHIT Fund programs)**

**Sumitomo Dainippon Pharma** est partenaire d'un programme sponsorisé par le fonds GHIT pour identifier de nouveaux composés susceptibles de traiter le paludisme et la tuberculose.

**Développement de vaccins contre la tuberculose**

**Sumitomo Dainippon Pharma** et le laboratoire Japan BCG ont établi une joint venture, Create Vaccine Company. Leur programme de développement d'un nouveau vaccin contre la tuberculose, utilise une nouvelle technologie de vecteur recombinant basé sur le virus para-influenza humain. Ce programme est soutenu à travers le fonds GHIT par le National Institute of Biomedical Innovation, l'Independent Administrative Agency et Aeras. The vaccin repose sur l'induction de l'immunité mucoale. En ciblant les muqueuses, il vise à empêcher les bacilles de pénétrer à l'intérieur des poumons.

### Shionogi & Co., Ltd.

**Développement de médicaments contre le VIH**

**Shionogi** et ViiV Healthcare sont depuis longtemps engagés dans un programme de R&D commun concernant le dolutegravir, un nouvel inhibiteur d'intégrase du VIH. Sous le nom de Tivicay®, le médicament est désormais disponible à travers le monde.

Triumeq®, une autre molécule qui combine cette fois le dolutegravir et deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, l'abacavir et la lamivudine, a été approuvé en 2014 dans les cas d'infections par le VIH et est désormais disponible mondialement.

**Programme pour limiter les infections dans les pays en développement (GHIT Fund programs)**

**Shionogi est** partenaire d'un programme sponsorisé par le fonds GHIT pour identifier de nouveaux composés susceptibles de traiter la tuberculose, la leishmaniose et la maladie de Chagas.

### **Other japanese pharmaceutical companies.**

**Développement de médicaments contre la tuberculose**

Depuis plus de 30 ans, **Otsuka Pharmaceutical** est engagé dans la recherche et le développement de nouveaux traitements pour éliminer la tuberculose. En 2014, l'entreprise a obtenu l'agrément par l'Agence européenne des médicaments de l'utilisation de sa molécule delamanid, pour le traitement de la tuberculose multirésistante pulmonaire chez l'adulte. Le médicament est depuis distribué dans plus de 45 pays. En 2017, la molécule a été placée par l'OMS sur la liste des médicaments essentiels pour le traitement des cas de Tuberculose MDR chez l'enfant et l'adolescent.

**Programme pour limiter les infections dans les pays en développement (GHIT Fund programs)**

**Daiichi Sankyo** est partenaire d'un programme sponsorisé par le fonds GHIT pour identifier de nouveaux composés susceptibles de traiter le paludisme et la tuberculose.

**Kyowa Hakko Kirin** participe en tant que partenaire affilié du fonds GHIT.

**Mitsubishi Tanabe Pharma** fait partie du programme pour la découverte de molécules pour lutter contre la tuberculose et le paludisme soutenu par le fonds GHIT.





Japonais représentés chassant la rougeole, Utagawa Yoshimori, 1862.