

► En 1990, à la suite d'une réflexion entamée dans une intercommission de l'Inserm sur le vieillissement, le Diplôme d'études approfondies (DEA) de Biologie du vieillissement était créé. Depuis, près de 300 étudiants ont suivi ses enseignements, qui couvrent l'ensemble des mécanismes cellulaires du vieillissement et les pathologies associées, des bases fondamentales du vieillissement au vieillissement du système nerveux central et des organes des sens en passant par nutrition, sarcopénie et ostéoporose, vieillissement vasculaire et neuro-endocrinien. Plus de 150 thèses ont été soutenues et plus d'un quart des étudiants a été recruté dans le système de recherche et d'enseignement supérieur (10 %) ou de santé (16 %) français. Dès sa création, une des particularités du DEA a été la forte implication d'industriels du secteur pharmaceutique, puisque les cours ont lieu sur des sites qui leur sont propres. ◀

L'enseignement de la biologie du vieillissement en France 1990-2005

Du DEA au parcours de spécialité de Master Recherche

Yves Courtois, Jacques Tréton



Inserm U.598,
Physiopathologie
des maladies oculaires,
Innovations thérapeutiques,
15, rue de l'École de médecine,
75270 Paris Cedex 06, France.
yves.courtois@idf.inserm.fr
jacques.treton@idf.inserm.fr

Compte tenu des enjeux socio-économiques posés par le vieillissement de la population (espérance de vie augmentée d'une dizaine d'années au cours des quarante dernières années), s'accompagnant souvent d'incapacités et de dépendance, la compréhension des mécanismes du vieillissement est un impératif, non seulement en Europe, mais aussi dans les pays en voie de développement, le pourcentage de personnes âgées par rapport à la population totale tendant à augmenter. Aujourd'hui, les dépenses liées au vieillissement de la population représentent la principale charge du budget social et du budget de santé des pays développés.

Les professionnels de la recherche biologique et médicale capables de travailler dans le domaine du vieillissement restent paradoxalement peu nombreux, et ont parfois une compétence liée trop étroitement à leur domaine technique spécifique. Or, pour développer une discipline, ici celle du vieillissement, il est nécessaire de former de jeunes chercheurs

scientifiques ou médecins en leur donnant une base généraliste du niveau des connaissances actuelles dans le domaine du vieillissement et de leur évolution et, bien sûr, de leur fournir des débouchés en relation avec leur formation.

Jusque très récemment, l'enseignement de la biologie du vieillissement n'avait été abordé en France ni dans les facultés des sciences, ni dans les facultés de médecine. Certes, les effets du vieillissement, et surtout des maladies associées au vieillissement, pouvaient être traités de façon ponctuelle dans des spécialités médicales où ils jouent un rôle particulièrement important comme dans l'artériosclérose, le vieillissement ostéo-articulaire, le vieillissement du tissu conjonctif, le vieillissement neuro-endocrinien ou, encore, les maladies neurodégénératives. Mais aucune formation universitaire n'avait pour objectif de faire le point sur les mécanismes intrinsèques du vieillissement et de la sénescence, définis comme un accroissement de la probabilité de mourir en fonction du temps associé à des changements phénotypiques caractéristiques.

Article reçu le 8 juillet 2005, accepté le 2 janvier 2006.

Création du premier enseignement de la biologie du vieillissement destiné à former des chercheurs

En 1990, à la suite d'une réflexion entamée dans une intercommission de l'Inserm sur le vieillissement, présidée par Yves Agid, le DEA de Biologie du vieillissement était créé grâce à l'initiative de Jean et Madeleine Schaeverbeke[†] et de plusieurs collègues de l'Inserm, du CNRS et de l'Université. Dès sa création, il était ouvert à tous, sur concours, quelle que soit l'origine, universitaire médicale ou scientifique, école d'ingénieur, médecin gériatre, ou professionnels de l'industrie pharmaceutiques ou du CEA. Il s'appuyait principalement sur les Universités de Paris 5, Paris 7, Paris 6, Lyon 1, Toulouse 3 et, plus récemment, Versailles St Quentin en Yvelines (Figure 1). Aucun autre enseignement, tant en France qu'en Europe et aux États-Unis, ne se consacrait spécifiquement à l'étude des mécanismes biologiques qui conduisent au vieillissement. Certes, des enseignements de gérontologie et de gériatrie existaient dans le cadre des études médicales et scientifiques en 3^e cycle, mais les aspects fondamentaux de la sénescence n'y sont encore aujourd'hui qu'effleurés, et avec des objectifs totalement différents. Les meilleurs (1/4) étudiants à l'issue de leur année de DEA bénéficiaient d'une bourse du Ministère de la recherche ou de bourses de différentes origines (2/5), institutionnelles, privées, associatives ou industrielles (Figure 2). Dès le début,

le DEA a bénéficié du support de partenaires industriels, notamment des Laboratoires Servier, du Centre de recherches et d'information nutritionnel (Cerin) et du Laboratoire Pierre-Fabre.

Les réformes successives ont modifié le recrutement des étudiants. En effet, alors que le DEA fonctionnait, depuis sa création, comme une école doctorale (ED), et distribuait les bourses de thèse attribuées par le Ministère exclusivement aux meilleurs étudiants, quelle que soit leur localisation géographique (certaines années, aucune bourse n'avait été attribuée à un laboratoire parisien), la réforme des écoles doctorales a conduit à nous intégrer dans une école doctorale de site, l'École doctorale de Paris 5 et Paris 7, Gc2iD (pour génétique, cellules, immunologie et infectiologie, développement) dirigée par le professeur Christian Boitard. Les bourses de thèse du Ministère étant dès lors attribuées directement à l'ED, les étudiants se présentaient devant le jury de Gc2iD. Le nombre des laboratoires d'accueil pour faire la thèse a donc diminué, puisque les équipes d'accueil de l'école doctorale sont devenues exclusivement parisiennes, tandis que d'excellentes équipes sur le vieillissement se trouvaient à Lyon, Nice, Toulouse, Lille ou, encore, Nantes, pour ne citer que les principales. Un étudiant du DEA Biologie du vieillissement effectuant son stage en province doit désormais se présenter à l'école doctorale de son futur laboratoire en province, ce qui rend la compétition plus difficile, ce laboratoire étant par définition déjà attaché à l'ED locale qui ne s'ouvre que très peu sur l'extérieur.

Enfin, la réforme des LMD (licence, master, doctorat) a été mise en place en 2005, créant un diplôme de master sur 2 ans (M1 et M2), dont la dernière année M2 correspond à l'ancien DEA mais avec de profondes modifications dans l'organisation des études, dans les méthodes de recrutement et dans l'intégration dans le doctorat : la composition de l'école doctorale dépend maintenant d'équipes avalisées par le Ministère, équipes qui peuvent être différentes de celles des masters. Les étudiants titulaires d'un M2 ayant suivi notre « parcours vieillissement » dans la mention « Biologie cellulaire, physiologie, pathologie (BCPP) » de P5 ou P7 peuvent donc être candidats à une bourse du Ministère dans n'importe quelle école doctorale, n'ayant pas, en général, vocation à s'intéresser au vieillissement biologique. Les seules qui montrent actuellement un intérêt pour ce domaine sont Gc2iD de P5-P7 et Versailles-St-Quentin-en-Yvelines, cette dernière ayant un parcours Biologie du vieillissement en commun avec le M2 de BCPP. Pour mémoire, il exis-

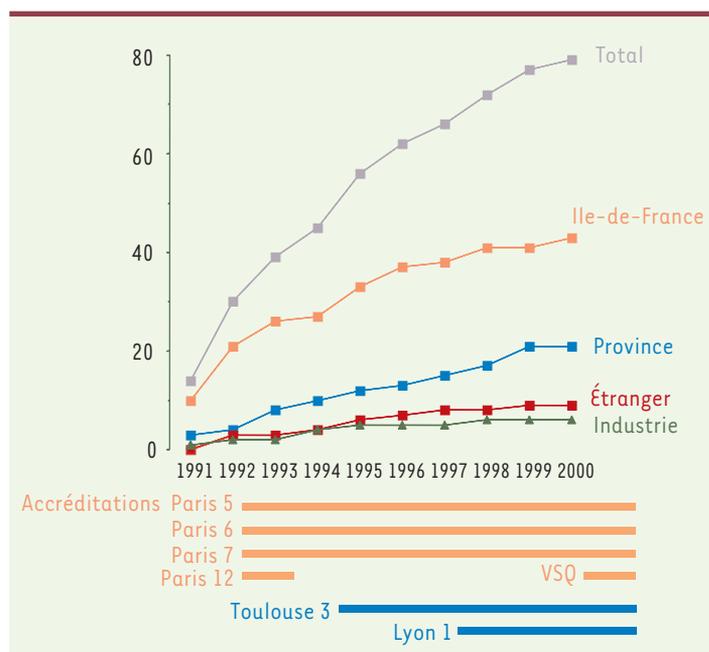


Figure 1. Répartition géographique des laboratoires d'accueil du DEA de Biologie du vieillissement de 1990 à 2000. Parti de 15 laboratoires essentiellement franciliens en 1991, le DEA de Biologie du vieillissement avait fédéré en 5-7 ans un ensemble de 79 laboratoires, dont près d'un tiers en dehors de l'Ile-de-France. Près d'une vingtaine de ces laboratoires, distribués sur Paris, Lyon et Toulouse, constituaient un « noyau dur » ayant encadré au moins 5 étudiants au cours de cette période.

tait jusqu'à maintenant un DESS (Diplôme d'études supérieures spécialisées) Biologie et pharmacologie du vieillissement à l'Université Pierre-et-Marie-Curie (UPMC, P6), mais qui n'avait pas vocation à former des chercheurs.

En résumé, après une période d'adaptation, les enseignements de la Biologie du vieillissement, destinés à former des étudiants pour la recherche, sont principalement organisés sous forme d'Unités d'enseignement (UE) dans le cadre du Master recherches (M2) de Paris 5-Paris 7, mention Biologie cellulaire physiologie, pathologie; Spécialité les cellules: signaux, interactions; spécialisation devenir, et dans celui du Master recherches Université de Versailles-St-Quentin-en-Yvelines, mention Biologie, spécialité biologie intégrative et moléculaire; les UE sont conjointes à ces deux masters. De plus, les différents parcours de ces masters M2 ont mis en commun leurs UE, qui peuvent être choisies comme UE additionnelles par les étudiants des autres parcours.

Il faut noter qu'il existe, depuis peu, un enseignement d'introduction à la biologie et à la génétique du vieillissement dans les UE de M1 de plusieurs formations, dont celle de magistère de BCPP, P5-P7, ou dans d'autres M1, à Versailles-St-Quentin-en-Yvelines: cela signifie que la notion de longévité et de vieillissement cellulaire est enfin considérée comme un processus fondamental à enseigner dans un cursus scientifique.

Enseignements des UE de biologie du vieillissement

Ces dernières années, la situation change rapidement. En effet, le vieillissement est un phénomène des plus complexes. Les dernières avancées moléculaires et cellulaires dans la connaissance des processus du vieillissement peuvent offrir une occasion nouvelle et exceptionnelle de retarder ou de prévenir les aspects détériorants du vieillissement par des traitements préventifs et thérapeutiques. Jusqu'à présent, notre compréhension du vieillissement était assez limitée, en raison de notre incapacité à étudier correctement les systèmes vieillissants. Certes, de nombreuses informations ont été obtenues sur des composants cellulaires à des âges différents, mais sans donner une vision claire des processus intégrés qui contrôlent les mécanismes du vieillissement, de la survie et de la réponse au stress. Avec l'émergence de la génomique fonctionnelle, nous avons finalement l'opportunité d'étudier, d'une façon globale, le vieillissement des systèmes, en analysant le réseau dynamique des gènes qui déterminent la physiologie d'un organisme au cours du temps (Figure 3).

Il n'est plus incongru d'étudier les mécanismes moléculaires et cellulaires gouvernant la longévité grâce à des modèles animaux simples comme le nématode *Caenorhabditis elegans* ou la drosophile, voire la levure. De nombreuses validations de ces approches ont déjà été faites sur des souris transgéniques dont l'espérance de vie a été augmentée. Ainsi, de nouvelles voies apparaissent, qui ouvrent des pistes thérapeutiques. S'il est difficile de citer toutes les grandes étapes qui ont permis de progresser dans la connaissance des mécanismes du vieillissement au cours de ces 10 dernières années, on peut cependant en citer quelques-unes.

Au niveau cellulaire, ce fut la reconnaissance de la durée de vie limitée d'une cellule normale par rapport à une cellule tumorale, puis de l'importance des mécanismes qui décomptent le nombre de divisions possibles en fonction de l'âge, et notamment celui des télomères. L'importance des mécanismes impliqués dans le contrôle de l'intégrité du génome a également été mise en évidence, résultant de découvertes reliées à des maladies génétiques du vieillissement précoce comme le syndrome de la *progeria*, lié au rôle des lamines impliquées dans la membrane des noyaux ou d'enzymes de réparation de l'ADN. D'autres systèmes et mécanismes jouant un rôle essentiel au cours du vieillissement ont été reconnus: stress oxydant et mécanismes de l'inflammation, apoptose, qui est parfois un mécanisme utile dans le vieillissement en permettant l'élimination des cellules sénescentes, mais peut aussi participer à la disparition de tissus entiers, multiples modifications post-traductionnelles, qui altèrent le fonctionnement des enzymes et des protéines, protéasome, modifications de la signalisation, du métabolisme énergétique et des mitochondries... Bref, on trouvera peu de domaines de la biologie cellulaire moderne où le paramètre du vieillissement n'intervienne.

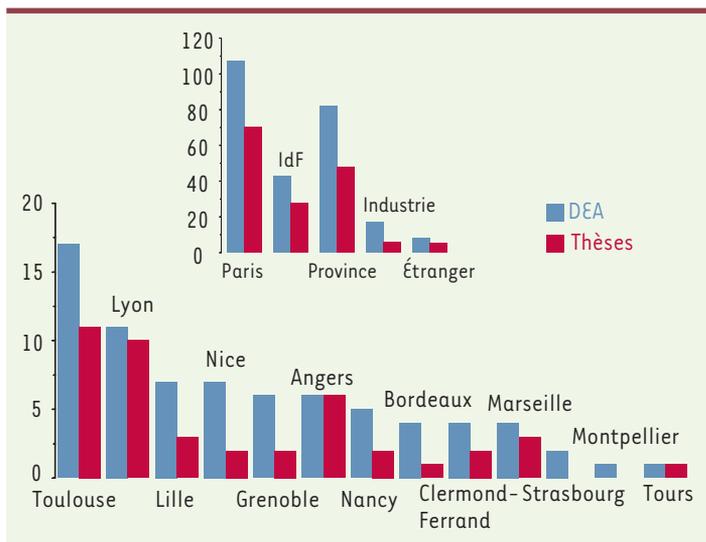


Figure 2. Répartition géographique des étudiants du DEA de Biologie du vieillissement de 1990 à 2000. Soixante pour cent des 250 étudiants continuent en thèse. Paris et l'Ile-de-France représentent 60 % des étudiants en DEA et 65 % des doctorants. Rares sont les étudiants effectuant leur stage de DEA à l'étranger (3 %).

Au niveau des organes et de leurs fonctions, les progrès de la recherche impliqués dans les maladies neurodégénératives associées au vieillissement comme la maladie d'Alzheimer, celle de Parkinson ou, encore, les maladies à expansion de triplets, sont aussi au centre des sujets à aborder à ce niveau comme au niveau fonctionnel. Il en est de même pour les maladies cardiovasculaires.

Le détail des enseignements (*Encadré 1*) est disponible sur différents sites (*Encadré 2*).

Le parcours de master de biologie du vieillissement présente un double objectif : détecter des talents pour démarrer une recherche qui, bien souvent, n'est restée jusqu'à présent que descriptive et doit désormais être axée sur les mécanismes du vieillissement normal et pathologique ; former à la recherche de jeunes médecins qui pourraient ainsi féconder la discipline de gérontologie. Pour former des professionnels de la recherche en biologie du vieillissement, du niveau moléculaire à celui de l'organisme, et au carrefour de plusieurs disciplines (biologie moléculaire, biologie cellulaire, génétique, biochimie, pharmacologie, épidémiologie, recherche clinique), il importe que l'étudiant ait déjà acquis une formation reconnue dans son futur domaine de recherche, ce qui implique une sélection de candidats disposant de diplômes « pointus ». Chacun doit ensuite, au cours de l'enseignement théorique qui lui est dispensé, acquérir des connaissances sur l'ensemble des données biologiques concernant le vieillissement, afin de disposer d'un ensemble de connaissances et maîtriser un langage commun avec les scientifiques d'autres disciplines recevant cette même formation.

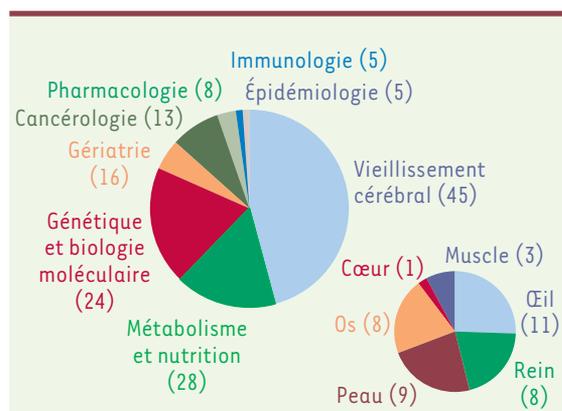


Figure 3. Répartition thématique des doctorants du DEA de Biologie du vieillissement de 1990 à 1998. Tous les aspects de la recherche sur le vieillissement sont représentés, mais le vieillissement cérébral et celui des organes représentent 60 % de l'ensemble des thèses dans le domaine.

1. PROGRAMME DES ENSEIGNEMENTS DU PARCOURS VIEILLESSEMENT : « MÉCANISMES CELLULAIRES DU VIEILLESSEMENT ET PATHOLOGIES ASSOCIÉES » DU MASTER DE RECHERCHE « BIOLOGIE CELLULAIRE PHYSIOLOGIE ET PATHOLOGIE » (BCPP), PARIS 5/PARIS 7

Module « Bases fondamentales du vieillissement »

Ce module se déroule en octobre à Orléans, UE 33U1MV53.

Site : laboratoires Servier, Orléans.

Biologie comparée et théories évolutives du vieillissement - Biologie et génétique de la longévité - Études démographiques et épidémiologiques - Aspects génétiques du vieillissement humain concernant l'intégrité du génome et en réponse au stress - Modifications post-transcriptionnelles, effets des radicaux libres, glycation... - Identification de nouveaux gènes impliqués dans le vieillissement (systèmes modèles : nématode, mouche, levure, poisson-zèbre)

Module « Vieillessement du système nerveux central et des organes des sens »

Ce module se déroule en novembre à Orléans, UE 33U2MV53.

Site : laboratoires Servier, Orléans.

Dérégulation de certaines fonctions cellulaires - Mécanismes de l'immortalisation cellulaire, transduction et contrôle de la prolifération cellulaire - Modifications post-transcriptionnelles des protéines, communications intercellulaires et rôle des facteurs de croissance - Principales hypothèses de souffrance et de mort cellulaire - Mécanismes de la mort neuronale : maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson, Huntington), applications thérapeutiques - Organe des sens : œil, audition, olfaction - Déséquilibre immunitaire chez la personne âgée.

Module « Vieillessement et nutrition : sarcopénie et ostéoporose »

Ce module se déroule en janvier à Paris, UE 33U3MV53.

Site : salle du Cerin, Paris.

Modifications énergétiques et nutritionnelles au cours du vieillissement : études épidémiologiques, génétiques, besoins diététiques de la personne âgée - Modifications du métabolisme des médicaments et des fonctions de détoxification et d'excrétion - Systèmes ostéo-articulaires : ostéoporose - Conséquences des modifications des sécrétions endocrines.

Module « Vieillessement vasculaire, neuro-endocrinien, maladie d'Alzheimer »

Ce module se déroule en janvier à Toulouse, UE 33U4MV53.

Site : laboratoire Pierre-Fabre, Toulouse.

Vieillessement des systèmes intégrés - Les signaux et leur transduction dans la paroi artérielle : implication dans le vieillissement vasculaire normal et pathologique (artériosclérose et athérosclérose) - À la recherche de stratégies nouvelles de biologie moléculaire et cellulaire appliquées au vieillissement - Utilisation de la transgénèse et de l'extinction génique - Contrôle de la fidélité de la réparation du génome nucléaire et mitochondrial - Souffrance cellulaire au cours du vieillissement normal et apoptose - Interactions moléculaires cellules-matrices.

Enfin, au cours du stage pratique en laboratoire, le candidat doit pouvoir montrer des capacités à acquérir ou à développer des techniques, mais aussi à s'intégrer dans une équipe de recherche et maîtriser la méthodologie spécifique à l'étude des phénomènes du vieillissement.

Bilan du DEA-Master Biologie du vieillissement et des pathologies associées

Chaque année, 20 à 30 étudiants, de formation scientifique (maîtrises de Biologie moléculaire, Biologie cellulaire, Biochimie, ainsi que des ingénieurs des grandes écoles) ou issus des secteurs de la santé (médecins,

pharmaciens et vétérinaires) sont inscrits au master de Biologie du vieillissement, après une sélection réalisée parmi des centaines de demandes provenant d'universités françaises ou étrangères.

Depuis sa création, plus de 150 thèses d'université ont été soutenues par des étudiants de l'ex-DEA et, chaque année, une quinzaine de thèses sont démarrées, avec des financements provenant de sources diverses : Ministère, dans le cadre de l'école doctorale Gc2iD de Paris 5/Paris 7, autres écoles doctorales, Régions, établissements EST (scientifique et technique), industrie (bourses Cifre, conventions industrielles de formation par la recherche), grandes associations de malades, Europe et, enfin, laboratoires privés. Plusieurs des premiers lauréats sont devenus responsables de laboratoires de recherche à l'Inserm, PU-PH ou chefs de service de gériatrie, et enseignent à leur tour dans le master ; d'autres étudiants ont choisi des carrières dans le privé. Il est intéressant de noter que, de 1990 à 1998, la durée moyenne des thèses pour les 111 étudiants scientifiques était de près de deux ans inférieure à celle des 16 étudiants médecins et pharmaciens (Figure 4).

Depuis cette année, sous la direction de Jacques Tréton et Jacques Epelbaum, à la suite de la réforme LMD, les modules d'enseignement sont ouverts à des étudiants venant d'autres formations doctorales. Le succès de cette politique pourrait servir de catalyseur pour éveiller à la discipline de la biologie du vieillissement des étudiants doctorants ou post-doctorants, ou déjà chercheurs confirmés français ou européens formés dans d'autres disciplines. Transformer cet essai dans le cadre des réformes universitaires et de l'organisation de la recherche française est le principal défi pour les prochaines années.

2. ADRESSES ET SITES WEB IMPORTANTS

- Secrétariat du master Vieillessement :
Dr Jacques Tréton, Inserm U.598, Institut des Cordeliers, 15, rue de l'École de Médecine, 75006 Paris ;
tél : 01 40 46 78 68, fax : 01 40 46 78 55,
mastervieillessement@idf.inserm.fr
- www.univ-paris7.fr, www.univ-paris5.fr, www.2uvsq.fr
- École doctorale Gc2iD : www.gc2id-univ-paris5.org/
- Institut de la longévité et du vieillissement (GIS) :
gis.longevite@auteuil.inserm.fr
- Cerin : doc@cerin.org
- Société de biologie du vieillissement :
jean-philippe.david@erx.ap-hop-paris.fr
- Livre Blanc de la gériatrie :
Fondation nationale de gérontologie :
www.fng.fr
- Éditions Serdi : www.serdi-fr.com
- Société française de gérontologie et de gériatrie :
www.sfgg.net

Conclusions et perspectives

Il n'est pas interdit d'imaginer la création d'une École doctorale propre au vieillissement, intégrant plusieurs universités françaises ou européennes. Cela permettrait d'établir des liaisons fortes entre les meilleurs laboratoires au niveau du continent. Bien que cela soit tout à fait contraire à l'esprit d'école doctorale de sites, qui est la règle aujourd'hui pour la réforme LMD, cela donnerait une reconnaissance officielle de la discipline et une meilleure attractivité auprès des étudiants et des laboratoires d'accueil. Quinze ans après la mise en place du DEA, quelques points positifs semblent émerger : le CNRS a inscrit, pour la première fois, le mot « vieillissement » dans l'intitulé d'une commission, l'Inserm a lancé une modeste action thématique, l'ATC (action thématique concertée) Vieillessement, et le Ministère de la recherche a créé un GIS Vieillessement sous la présidence du professeur Étienne-Émile Beaulieu. Il faut espérer que l'Agence nationale pour la recherche saura également prendre en compte cette thématique.

Plus de 40 équipes d'accueil (EAM) françaises et étrangères sont régulièrement impliquées dans cette for-

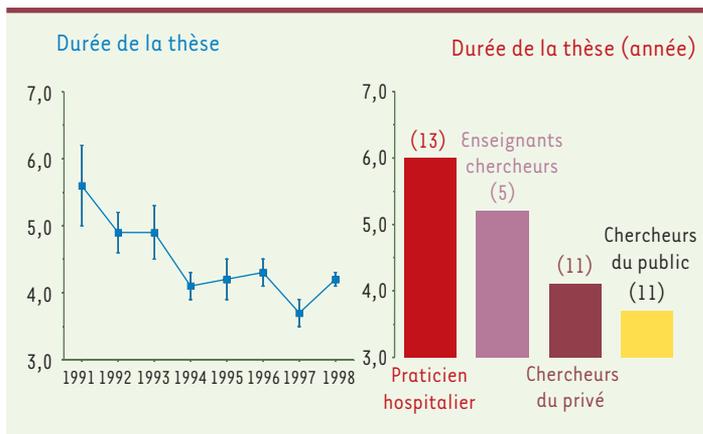


Figure 4. Durées de thèse en fonction de la promotion et du parcours professionnel des étudiants du DEA de Biologie du vieillissement, de 1990 à 1998. La durée de la thèse a considérablement raccourci de 1990 à 1998, même si elle est restée élevée pour les professions de santé par rapport aux scientifiques ($6,1 \pm 0,5$, $n=16$ contre $4,1 \pm 0,3$, $n=111$). Sur 64 étudiants issus d'une profession de santé, 37 sont devenus praticien (ou pharmacien)-hospitaliers, mais seul un tiers des praticiens-hospitaliers (13/37) ont jugé nécessaire d'aller jusqu'à la thèse.

