

## LES « SÉNOLYTIQUES » : À LA RECHERCHE D'UN PASSAGE VERS LA CLINIQUE<sup>1</sup>

Communiqué de l'Académie nationale de médecine  
4 octobre 2023

En 2030, plus de deux milliards de personnes auront plus de 60 ans (1) dans le monde. Le nombre des années est le facteur prédictif principal de la plupart des maladies qui constituent le fardeau de la morbidité, de la mortalité et des coûts de santé (2). Le vieillissement cellulaire est, parmi les processus de vieillissement, un facteur contributeur à l'origine de plusieurs de ces maladies.

Ce vieillissement est sans doute lié à un phénotype sécrétoire associé à la sénescence, dit « SASP » (« *senescence-associated secretory phenotype* »), qui est développé par la plupart des cellules sénescentes (3). Le protéome sécrété, d'une grande diversité, se caractérise notamment par la libération de facteurs pro-inflammation et pro-fibrose (4). Alors que le phénotype SASP devrait stimuler l'élimination des cellules sénescentes, il peut devenir moins efficace et les cellules sénescentes s'accumulent alors dans les tissus, à l'origine d'une inflammation chronique qui peut favoriser le développement d'un large éventail de maladies (fibrose, diabète, cancer, maladie d'Alzheimer...).

L'hypothèse a été avancée que des sénolytiques, supprimant sélectivement les cellules sénescentes, pourraient réduire l'inflammation ou la fibrose, atténuer les dysfonctions mitochondriales ou améliorer la restauration du microbiome, agir également sur les autres mécanismes du vieillissement, et enfin avoir aussi un effet sur des maladies liées en partie au vieillissement (3). Toutefois, la sénescence cellulaire étant un processus physiologique impliqué dans la réparation tissulaire, le développement des sénolytiques doit s'assurer du respect de tous les éléments en lien avec la sécurité. Plusieurs générations de sénolytiques ont été testées (3). Ils s'appuient aujourd'hui sur trois classes de molécules, dont les avantages et désavantages respectifs restent débattus : les sénolytiques, proprement dits qui, ciblant les voies de régulation de la mort des cellules sénescentes, visent l'élimination sélective de celles-ci ; les sénomorphiques, qui visent le métabolisme cellulaire en vue d'inverser les processus pro-sénescents ; les sénosuppresseurs, qui ciblent le SASP afin de bloquer la propagation de la sénescence.

---

<sup>1</sup> Communiqué de la Plateforme de Communication Rapide de l'Académie.

Après la démonstration, chez la souris, de la capacité de sénolytiques à éliminer sélectivement des cellules sénescents et à réduire certains symptômes tout en allongeant la durée de vie (5), des résultats encourageants d'études pré-cliniques ont été publiés (3) et une vingtaine d'essais cliniques, complétés, en cours ou programmés ont été recensés (6). Ils incluent des patients ayant des maladies sévères, car les effets secondaires des sénolytiques sont encore mal connus. Les premiers résultats ont incité à développer quelques essais contrôlés randomisés en double-aveugle contre placebo pour des syndromes et des maladies associées au vieillissement, parfois appuyés sur la mesure de biomarqueurs de l'accumulation de cellules sénescents (3).

**À ce stade du développement de la recherche clinique sur les sénolytiques, et afin que la communication sur cette voie de recherche n'ait pas pour conséquence de susciter de faux espoirs de guérison à des malades et de faux espoirs de très longue vie à des sujets bien-portants, l'Académie nationale de médecine souligne que :**

- Cette recherche sur la Gérosience (8) est importante en santé publique, compte tenu du poids des maladies chroniques liées au vieillissement, et mérite d'être soutenue, y compris pour identifier des biomarqueurs pertinents ;
- Son stade de développement en est encore à ses débuts. La sénescence cellulaire étant aussi un mécanisme de défense contre les cellules cancéreuses, il est fondamental d'être attentif aux effets délétères des interventions sur les mécanismes du vieillissement cellulaire touchant la régénération des tissus et le risque de cancer ;
- Seuls des résultats concluants de grands essais cliniques randomisés et contrôlés pourront permettre une approche thérapeutique de maladies chroniques fondée sur le ciblage du vieillissement cellulaire ;
- Cette approche pharmacologique ne doit pas faire perdre de vue que des mesures nutritionnelles ou liées à l'exercice physique agissent sur le vieillissement ;
- Les questions éthiques, posées par l'utilisation de sénolytiques, sans effets secondaires majeurs, pour la prévention des conséquences pathologiques du vieillissement, voire pour allonger la durée de la vie, devront être, au préalable, approfondies.

## Références

1. World Health Organization, Ageing and health. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> (2021).
2. Niccoli T., Partridge L., Ageing as a risk factor for disease. *Curr. Biol.*, 22, R741–R752 (2012).
3. [Chaib S.](#), [Tchkonia T.](#), Kirkland J.L., Cellular senescence and senolytics: the path to the clinic, *Nature Medicine*, 28, 1556–1568 (2022)
4. Basisty N. *et al.*, A proteomic atlas of senescence-associated secretomes for aging biomarker development. *PLoS Biol.* 18, e3000599 (2020).

5. Zhu Y. *et al.*, The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell*, 14, 644–658 (2015).
6. Kirkland J. L., Tchkonja T. Senolytic drugs: from discovery to translation. *J. Intern. Med.*, 288, 518–536 (2020).
7. American Federation for Aging Research. Targeting the biology of aging. Ushering a new era of interventions. <https://www.afar.org/tame-trial> (2022).
8. Rolland Y. *et al.* Challenges in developing Geroscience *Nature Communications* 2023 14:5038; 1-10