LIFE Science Hub
JOURNAL OF SCIENCE
EXPANDING KNOWLEDGE ABOUT NUTRITION AND HEALTH

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

LZ205, un composé flavonoïde de nouvelle synthèse, exerce un effet anti-inflammatoire en inhibant la polarisation des macrophages M1 par la régulation de la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR - Revue des preuves

Dott. A. Conte[1]

1 Biologiste nutritionniste, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 25, 2026
Updated: November 25, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24531232

1. ABSTRACT

L'étude analysée a évalué si le LZ205, un flavonoïde de synthèse, pouvait atténuer l'inflammation en modifiant le comportement des macrophages, des cellules immunitaires capables d'adopter différents états fonctionnels. Dans les expériences cellulaires, le LZ205 a réduit la sécrétion de cytokines associées aux macrophages M1, c'est-à-dire à un profil pro-inflammatoire. Chez les souris, il a également réduit les marqueurs de polarisation M1 dans des modèles de colite induite par le sulfate de dextrane sodique et de péritonite induite par l'alun. En parallèle, les taux de PI3K, d'AKT phosphorylée et de mTOR phosphorylée, composants d'un réseau de signaux reliant la disponibilité énergétique, le métabolisme cellulaire et la réponse immunitaire, ont diminué.Dans le paragraphe 6.4 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, la publication contribue au récit selon lequel la suppression de la cascade PI3K/AKT/mTOR peut limiter la polarisation des macrophages M1 et réduire l'inflammation expérimentale. Des études indépendantes sur des modèles d'inflammation intestinale soutiennent cette chaîne, mais un travail sur des macrophages humains traités à la rapamycine montre un résultat opposé. Dans l'ensemble, la confirmation est mécaniste : elle concerne surtout les cellules et les animaux, et non un bénéfice clinique démontré chez l'homme.

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science est né avec l'objectif de rendre le savoir scientifique accessible sans renoncer à la rigueur méthodologique, à la qualité des sources et à l'autorité des contenus. La revue promeut la diffusion des connaissances dans les sciences de la santé, de la nutrition, de la médecine et de la longévité, en créant un pont entre le monde de la recherche et la société.

À travers des articles, des revues, des analyses approfondies et des contributions d'experts, le Journal valorise la médecine et la science fondées sur les preuves, en favorisant une interprétation correcte des données scientifiques et en luttant contre la désinformation. Chaque contenu est élaboré avec l'objectif de traduire la complexité de la recherche en informations compréhensibles, utiles et applicables, tout en préservant intacts les principes d'exactitude, de transparence et d'indépendance scientifique.

Libre de tout conditionnement politique, industriel et commercial, la revue se propose comme un espace éditorial faisant autorité et indépendant, dédié à la promotion de la culture scientifique, de la formation professionnelle continue et du développement de la conscience sanitaire au sein de la population.

2. ÉTUDE ANALYSÉE

La question de recherche était de savoir si le LZ205 pouvait réduire l'inflammation en agissant sur les macrophages. Les macrophages sont des cellules de l'immunité innée qui éliminent les micro-organismes et les débris, mais qui peuvent également amplifier ou limiter l'inflammation. La définition M1 indique conventionnellement un ensemble de caractéristiques associées à la production de médiateurs pro-inflammatoires ; M2 indique en revanche un ensemble de programmes davantage associés à la réparation des tissus et à la régulation de la réponse immunitaire. Cette classification est utile dans les expériences, mais dans les organismes vivants, les macrophages peuvent adopter des états intermédiaires et changeants.L'hypothèse des auteurs était que le LZ205 inhibait le programme M1 via PI3K/AKT/mTOR. Cette voie de signalisation est une série de protéines qui transmet à la cellule des informations sur les nutriments, la croissance et les stimuli externes. PI3K active AKT, une protéine kinase ; AKT peut ensuite favoriser l'activation de mTOR, régulateur du métabolisme et de la synthèse des protéines. La publication est pertinente par rapport au passage du paragraphe 6.4 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi car elle documente, dans le modèle étudié, le segment : réduction de l'activité PI3K/AKT/mTOR moindre polarisation M1 moins de signaux inflammatoires.L'étude peut démontrer que le LZ205 est associé à ces variations dans les conditions expérimentales utilisées et que ces variations sont cohérentes avec le mécanisme proposé. Elle ne peut en revanche pas établir que le LZ205 soit efficace ou sûr chez les personnes atteintes de colite, de péritonite, de maladies auto-immunes ou d'autres pathologies inflammatoires. Elle ne peut pas non plus démontrer que chaque inhibiteur de mTOR produise nécessairement le même effet sur tous les macrophages et dans tous les tissus.

3. MATÉRIEL ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

Le seul matériel disponible est le résumé ; le texte complet n'est pas accessible. Par conséquent, de nombreux détails méthodologiques ne sont pas mentionnés dans le matériel disponible.Les auteurs ont mené des expériences *in vitro* sur des macrophages, en évaluant la sécrétion de cytokines associées au phénotype M1 et les niveaux d'ARN messager des cytokines associées au phénotype M2. Le type précis de macrophages, le nombre de répliques biologiques, les concentrations de LZ205, la durée des traitements, les contrôles pharmacologiques et les procédures analytiques détaillées ne sont pas indiqués dans le matériel disponible.La partie *in vivo* a utilisé des souris atteintes de colite induite par le sulfate de dextrane sodique, communément abrégé DSS, et des souris atteintes de péritonite induite par l'alun. La colite au DSS est un modèle expérimental de lésion et d'inflammation du côlon ; la péritonite induite par l'alun provoque quant à elle une réponse inflammatoire dans la cavité abdominale. Le nombre d'animaux, le sexe, la souche, les dosages, la voie et la fréquence d'administration du LZ205, la durée du suivi, les critères de randomisation et de mise en aveugle ne sont pas mentionnés dans le matériel disponible.Selon le résumé, la PI3K, l'AKT phosphorylée, indiquée sous le nom de p-AKT, et la mTOR phosphorylée, indiquée sous le nom de p-mTOR, ont été évaluées dans les tissus du côlon et les macrophages péritonéaux. La phosphorylation est une modification chimique qui signale souvent l'activation ou le changement de fonction d'une protéine. Les techniques de laboratoire et la méthode statistique utilisée ne sont pas mentionnées dans le matériel disponible.

4. RÉSULTATS

Dans les expériences cellulaires, le LZ205 a réduit de manière statistiquement significative la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires associées aux macrophages M1. En termes simples, les cellules ont libéré moins de messagers chimiques typiques d'une réponse inflammatoire. Le résumé n'indique pas quelles cytokines spécifiques ont été mesurées, ni ne rapporte les valeurs absolues, les variations en pourcentage, les valeurs de *P* ou les intervalles de confiance.Dans le même système expérimental, le LZ205 n'a pas modifié les niveaux d'ARN messager des cytokines associées aux macrophages M2. Cette donnée suggère que l'effet observé était plus marqué sur le programme M1 que sur les marqueurs M2 pris en compte par les auteurs. Cependant, sans le texte complet, il est impossible de savoir quels marqueurs

M2 ont été analysés ni d'exclure des effets sur d'autres aspects de la fonction des macrophages.Chez les souris, le LZ205 a inhibé de manière statistiquement significative la polarisation M1, tant dans le modèle de colite induite par le DSS que dans le modèle de péritonite induite par l'alun. Parallèlement, il a réduit l'expression de PI3K ainsi que les signaux p-AKT et p-mTOR dans le côlon et les macrophages du péritoine. La signification biologique est cohérente avec une activité moindre du réseau PI3K/AKT/mTOR au niveau des sites inflammés et avec un profil M1 réduit. Le résumé ne rapporte pas les scores histologiques de la colite, le poids corporel, la gravité clinique, la survie, les concentrations du composé, l'ampleur de l'effet ou des données quantitatives sur l'inflammation.Le résultat central, pertinent pour le livre, n'est donc pas une démonstration clinique du traitement de la colite ou de la péritonite. Il s'agit de l'observation expérimentale selon laquelle la diminution des signaux PI3K/AKT/mTOR accompagne la réduction de la polarisation pro-inflammatoire des macrophages M1 et des signaux inflammatoires dans les modèles examinés.

5. INTERPRÉTATION

Pour un lecteur non spécialisé, le message essentiel est que les macrophages ne sont pas simplement « activés » ou « désactivés » : ils reçoivent des signaux métaboliques et immunitaires qui modifient leur comportement. Dans l'étude, le LZ205 a été associé à une moindre activation d'un réseau cellulaire, PI3K/AKT/mTOR, et à une présence ou une activité réduite du programme pro-inflammatoire M1.La relation proposée par les auteurs est biologiquement plausible. PI3K, AKT et mTOR peuvent influencer la consommation de nutriments, la synthèse des protéines et la production de médiateurs inflammatoires. Cependant, la réduction simultanée de p-AKT, p-mTOR et des marqueurs M1 ne prouve pas à elle seule que le blocage de cette voie est la cause unique de l'effet du LZ205. Un composé peut agir sur plusieurs cibles et une réduction de l'inflammation générale peut, à son tour, réduire secondairement l'activation de cette voie.Le segment documenté par la publication faisant l'objet de la revue des preuves coïncide avec celui rapporté dans le livre : dans les modèles cellulaires et murins considérés, le LZ205 a réduit la polarisation M1 et l'inflammation, parallèlement à la suppression de la cascade PI3K/AKT/mTOR. La publication ne démontre pas la thèse plus large selon laquelle intervenir sur mTOR serait universellement utile dans les maladies à médiation immunitaire, et ne permet pas non plus de transposer automatiquement les effets du LZ205 à la rapamycine ou à d'autres médicaments agissant sur mTOR.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une confirmation particulièrement pertinente provient d'une étude indépendante sur l'inflammation intestinale et les macrophages. Liao et ses collègues ont observé que les produits protéiques oxydés avancés augmentaient l'activation de la voie PI3K/AKT/mTOR, favorisaient la polarisation M1 et compromettaient l'autophagie, le système cellulaire qui élimine et recycle les composants endommagés. Les expériences ont inclus des cellules RAW264.7, des macrophages dérivés de la moelle osseuse et des souris exposées aux produits oxydés. L'inhibition de PI3K a atténué l'altération de l'autophagie, réduit la polarisation M1 et diminué l'inflammation intestinale chez les souris. Cette étude soutient directement le segment de la chaîne relatif à PI3K/AKT/mTOR M1 inflammation intestinale, grâce à une intervention pharmacologique sur la voie de signalisation. La limite est que le modèle reproduit un contexte expérimental de maladie de Crohn et ne démontre pas l'efficacité du LZ205 chez l'homme [1].Une deuxième étude a examiné des souris atteintes de colite induite par le DSS et traitées avec de la sphingosine-1-phosphate, une molécule lipidique de signalisation. Par rapport aux souris atteintes de colite non traitées, les animaux traités ont montré moins de signes de lésions et d'inflammation du côlon, une proportion plus faible de macrophages F4/80+CD86+, utilisés comme indicateur de M1, et une proportion plus élevée de macrophages F4/80+CD206+, utilisés comme indicateur de M2. Dans la même comparaison, l'analyse de l'expression génique et les expériences protéiques ont révélé une réduction des signaux PI3K-AKT dans le groupe traité. Ce résultat est cohérent avec le récit du livre et avec l'étude originale : dans la colite expérimentale, une activité moindre de la voie s'accompagne de signaux M1 plus faibles et d'une inflammation réduite. Les auteurs précisent

toutefois que le lien causal direct entre PI3K-AKT et la polarisation induite par la sphingosine-1-phosphate n'a pas été établi ; la confirmation est donc convergente, mais pas définitive [2].Dans l'ensemble, ces études indépendantes ne valident pas le LZ205 en tant que thérapie. Elles renforcent en revanche le point mécanistique spécifique : dans certains modèles d'inflammation intestinale, l'augmentation du signal PI3K/AKT/mTOR est associée à des caractéristiques M1, et l'inhibition ou la réduction de ce signal peut s'accompagner d'une diminution de l'inflammation. La force de la confirmation reste limitée par le fait que les données proviennent principalement de cultures cellulaires et de rongeurs.

7. PREUVES DISCORDANTES

La direction de l'effet n'est pas identique dans chaque contexte expérimental. Mercalli et ses collègues ont étudié des macrophages obtenus à partir du sang de six donneurs sains et ont constaté que la rapamycine, un inhibiteur de mTOR, augmentait certains marqueurs et cytokines M1 dans les macrophages polarisés vers le phénotype M1. En particulier, les taux de CD86, CCR7, interleukine-6, TNF-a et interleukine-1b augmentaient, tandis que certains marqueurs associés au phénotype M2 diminuaient. Dans un petit groupe de 12 personnes traitées par rapamycine avant une transplantation d'îlots pancréatiques, les auteurs ont également décrit un déplacement quantitatif vers un profil M1 après le traitement [3].Ce résultat est directement discordant avec une lecture simpliste selon laquelle l'inhibition de mTOR réduit toujours la polarisation M1. Cela n'annule pas la correspondance entre l'étude originale et le paragraphe du livre, mais montre que l'effet dépend du type d'inhibiteur, du stade de différenciation du macrophage, du stimulus inflammatoire, du tissu et probablement de l'équilibre entre les complexes mTORC1 et mTORC2. De plus, la rapamycine n'est pas le LZ205 et agit selon une pharmacologie différente. La petite taille de l'échantillon humain et l'absence de comparaison clinique randomisée réduisent davantage la possibilité de généraliser ce résultat.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue la publication faisant l'objet de la revue des recherches indépendantes. La force de la preuve se réfère à la chaîne spécifique décrite dans le paragraphe du livre, et non à l'efficacité thérapeutique chez l'homme.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Cellulaire et animale	Macrophages ; souris atteintes de colite au DSS et péritonite induite par l'alun	Le LZ205 a réduit les cytokines associées aux M1, la polarisation M1 et les signaux PI3K, p-AKT et p-mTOR.	confirmation directe	modérée
[1]	Cellulaire, animale et observationnelle	Macrophages RAW264.7, macrophages dérivés de la moelle osseuse, souris exposées à des produits protéiques oxydés ; observations chez des personnes atteintes de la maladie de Crohn	L'inhibition de PI3K a réduit la polarisation M1 et l'inflammation intestinale dans le modèle murin.	confirmation directe	modérée
[2]	Animale	Souris C57BL/6 atteintes de colite induite par le DSS	Le traitement a réduit les signaux PI3K-AKT, les macrophages M1 et l'inflammation du côlon, tout en augmentant les indicateurs M2.	confirmation indirecte	modérée
[3]	Cellulaire et observationnelle	Macrophages issus de six donneurs sains ; 12 personnes traitées par rapamycine avant une transplantation d'îlots pancréatiques	La rapamycine a augmenté les marqueurs et les cytokines M1 dans des conditions expérimentales spécifiques.	preuve discordante	modérée

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

L'étude analysée soutient de manière cohérente le mécanisme spécifique pour lequel elle est citée : le LZ205 a réduit les signaux PI3K/AKT/mTOR, la polarisation des macrophages M1 et l'inflammation dans des systèmes cellulaires et deux modèles murins. Des preuves indépendantes confirment que ce réseau peut contribuer à la polarisation pro-inflammatoire des macrophages et à la colite expérimentale.La conclusion la plus mesurée est que le lien est confirmé au niveau mécanistique. Il n'est pas démontré que le LZ205 prévienne ou traite les maladies inflammatoires chez l'homme, ni que la simple inhibition de mTOR ait toujours un effet anti-inflammatoire. Les effets peuvent varier selon le composé utilisé, le contexte biologique et le type de macrophage impliqué.

Aggiornato al 25/11/2026. Questo contenuto riflette una sintesi divulgativa delle evidenze scientifiche al momento della pubblicazione e non sostituisce il parere medico.

10. TRANSPARENCE ET RESPONSABILITÉ SCIENTIFIQUE

L'Intelligence Artificielle a été utilisée exclusivement comme outil de soutien éditorial et documentaire. L'ensemble des contenus, des interprétations, des références bibliographiques et des conclusions a été vérifié, révisé et approuvé par l'auteur, qui en assume l'entière responsabilité scientifique.

Le manuscrit a en outre fait l'objet d'une évaluation par les pairs (peer review) indépendante avant sa publication.

Afin de garantir une transparence maximale, l'historique complet de l'article, comprenant les dates de soumission, de révision, d'acceptation et de publication, ainsi que les informations sur le processus d'évaluation par les pairs, est disponible sur la page dédiée à l'Historique de l'article.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **Advanced oxidation protein products impair autophagic flux in macrophage by inducing lysosomal dysfunction via activation of PI3K-Akt-mTOR pathway in Crohn's disease**
Liao et al., 2021
Free Radical Biology and Medicine
DOI: https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.05.018

[2] **Rapamycin unbalances the polarization of human macrophages to M1**
Mercalli et al., 2013
Immunology
DOI: https://doi.org/10.1111/imm.12126

[3] **Sphingosine-1-phosphate alleviates colitis by regulating macrophage polarization and PI3k-Akt signaling**
Hu et al., 2025
Frontiers in Immunology
DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1622094