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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

Macrophages, inflammation de bas grade, insulinorésistance et hyperinsulinémie : une relation réciproque et ambiguë dans le développement des maladies métaboliques - Revue des preuves

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologiste, Italy

1. ABSTRACT

La publication analysée est une revue narrative consacrée à la relation bidirectionnelle entre l'inflammation chronique de bas grade, l'insulinorésistance, l'hyperinsulinémie et les macrophages. Les auteurs décrivent comment ces cellules immunitaires possèdent des récepteurs à l'insuline et peuvent modifier leur activité en réponse au signal insulinique. La revue ne présente pas de nouvelle expérience, de nouvelle cohorte de patients ou de méta-analyse quantitative.Dans le paragraphe 5.2 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, l'étude contribue à la thèse selon laquelle une exposition persistante à une insuline élevée peut altérer la régulation immunitaire des macrophages, favorisant des circuits qui entretiennent l'inflammation et le dysfonctionnement métabolique. Des études indépendantes sur des monocytes humains, des modèles murins et des cultures cellulaires soutiennent certaines étapes de cette chaîne. D'autres expériences montrent cependant des réponses anti-inflammatoires ou de type M2, indiquant que l'effet n'est pas uniforme. La conclusion la plus prudente est que le circuit est biologiquement plausible et modérément soutenu, mais pas démontré de manière univoque chez l'homme.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 23, 2026
Updated: November 23, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24463692

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 visait à comprendre si et comment les macrophages, des cellules immunitaires qui éliminent les micro-organismes, les débris cellulaires et l'excès de lipides, participent à la relation réciproque entre les altérations métaboliques et l'inflammation. L'hypothèse examinée est que l'insulinorésistance et les dommages métaboliques peuvent rendre les macrophages plus enclins à produire des signaux inflammatoires et que, à leur tour, ces signaux aggravent la réponse des tissus à l'insuline.La pertinence par rapport au paragraphe 5.2 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi concerne principalement un segment de la chaîne : les macrophages expriment le récepteur de l'insuline et l'exposition persistante à des concentrations élevées de cette hormone peut modifier leurs signaux régulateurs, augmentant dans certaines conditions la réponse aux stimuli pro-inflammatoires.La publication ne démontre pas que l'hyperinsulinémie soit toujours le premier événement des maladies métaboliques, et ne prouve pas non plus qu'elle ait le même effet dans chaque tissu ou chez chaque personne. S'agissant d'une revue, sa contribution consiste à relier des résultats déjà publiés et à décrire un réseau possible d'interactions biologiques, et non à établir seule un rapport de causalité clinique.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

L'étude originale est une revue narrative de la littérature scientifique, avec une attention particulière portée au tissu adipeux et au foie. Les auteurs ont sélectionné des exemples expérimentaux et observationnels concernant la signalisation de l'insuline dans les macrophages, le recrutement de cellules immunitaires dans les tissus métaboliquement stressés et le rôle des cytokines pro-inflammatoires, c'est-à-dire des protéines qui transmettent des signaux entre les cellules.Aucun protocole de revue systématique n'est rapporté. Les bases de données consultées, les chaînes de recherche, les critères formels d'inclusion et d'exclusion, la période de recherche bibliographique, l'évaluation standardisée du risque de biais ou la méta-analyse ne sont pas mentionnés. Il n'y a pas de participants recrutés directement par les auteurs, de groupes de traitement, de suivi ou de critères d'évaluation cliniques propres à la publication.La revue discute des résultats obtenus chez les êtres humains, les souris, les macrophages isolés, les monocytes et les lignées cellulaires. Cette variété est utile pour reconstruire un mécanisme possible, mais elle exige de la prudence : un changement observé dans des cellules cultivées ou chez une souris n'équivaut pas automatiquement à un effet clinique démontré chez l'homme.

4. RÉSULTATS

Le message biologique central est que les macrophages ne sont pas de simples spectateurs du métabolisme. Dans des conditions physiologiques, ils contribuent à la réparation des tissus et à l'élimination des lipides ou des cellules endommagées. Lorsque le tissu adipeux ou le foie sont soumis à une surcharge énergétique prolongée, des signaux de stress, des lipides et des médiateurs inflammatoires peuvent s'accumuler et modifier l'activité de ces cellules.La revue décrit que le récepteur de l'insuline utilise des voies intracellulaires partagées avec des signaux immunitaires. Parmi celles-ci figurent PI3K/AKT, une séquence de protéines qui régule le métabolisme, la survie et la réponse cellulaire, et MAPK, une famille de signaux impliquée dans la réponse au stress et à l'inflammation. Les auteurs rapportent que l'activation d'AKT1 peut favoriser des signaux régulateurs et anti-inflammatoires, tandis que d'autres nœuds, incluant AKT2 et MAPK, peuvent soutenir des réponses pro-inflammatoires dans des contextes spécifiques.La publication résume également des données selon lesquelles l'insuline peut augmenter, dans certains modèles, la production de TNFα, IL-1β et IL-6, trois cytokines pro-inflammatoires. Elle décrit cependant aussi des expériences dans lesquelles l'insuline a augmenté l'IL-10, une cytokine généralement associée à la limitation de l'inflammation, et a réduit certains signaux inflammatoires. Aucune nouvelle valeur absolue, aucun intervalle de confiance ni aucune valeur P ne sont présentés par les auteurs de la revue, car ces données appartiennent aux études primaires discutées.Le résultat le plus pertinent pour l'ouvrage est donc qualitatif et mécanistique : une exposition métabolique anormale, incluant une hyperinsulinémie et une insulinorésistance, peut

déplacer l'équilibre des macrophages vers des fonctions qui entretiennent l'inflammation ; l'inflammation qui en résulte peut, à son tour, aggraver l'insulinorésistance.

5. INTERPRÉTATION

En termes simples, l'insuline n'agit pas uniquement sur les cellules qui gèrent le glucose et les graisses. Elle peut également modifier le comportement des cellules immunitaires. Si cette régulation reste équilibrée, elle peut contribuer à la réponse normale aux lésions et à la réparation des tissus. En revanche, si l'environnement métabolique reste altéré sur la durée, le système peut entrer dans un cercle vicieux : les tissus en difficulté activent les macrophages, les macrophages libèrent des médiateurs inflammatoires, et ces derniers rendent la réponse à l'insuline plus difficile.Le segment effectivement documenté par la publication faisant l'objet de la revue des preuves est le lien entre la signalisation insulinique dans les macrophages, leur polarisation fonctionnelle et l'amplification possible des signaux inflammatoires. La polarisation ne doit pas être interprétée comme une division rigide entre « bons » et « mauvais » macrophages : les définitions M1 et M2 sont des modèles simplifiés et les cellules présentes dans les tissus métaboliquement altérés présentent souvent des caractéristiques mixtes.L'interprétation plus large, selon laquelle l'hyperinsulinémie représenterait un déterminant pathogénique primaire à chaque stade de l'obésité ou du diabète de type 2, dépasse ce que cette revue peut démontrer. Les auteurs soulignent eux-mêmes que la question de l'ordre temporel entre stress métabolique, insulinorésistance et inflammation n'est pas définitivement résolue. La relation semble réciproque, dépendante du tissu et de la durée de l'exposition.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une confirmation directe chez l'homme au niveau cellulaire provient d'une étude sur des monocytes primaires, c'est-à-dire des précurseurs circulants des macrophages, obtenus auprès de volontaires sains. L'exposition aiguë à l'insuline a activé PI3K/AKT/mTOR, une voie qui coordonne l'utilisation de l'énergie et les fonctions cellulaires, et a augmenté la sécrétion d'IL-6 induite par le lipopolysaccharide, un composant bactérien utilisé expérimentalement pour stimuler l'immunité innée. Après 24 heures d'exposition à l'insuline, les monocytes ont montré une augmentation de la production de TNFa induite par le lipopolysaccharide et une migration accrue vers MCP-1. L'étude a également observé une association positive entre l'insuline plasmatique et le nombre de macrophages dans le tissu adipeux de personnes en surpoids. L'expérience soutient le passage « insuline élevée réactivité pro-inflammatoire accrue », mais ne démontre pas que cet effet cause une maladie métabolique dans la population générale [1].Une deuxième étude murine a identifié une étape plus spécifique de la chaîne régulatrice. Dans les macrophages d'animaux obèses, l'hyperinsulinémie a réduit l'expression d'IRS2, une protéine qui transmet une partie du signal du récepteur de l'insuline. La réduction d'IRS2 a compromis la réponse à l'IL-4, un signal normalement impliqué dans les programmes réparateurs et régulateurs des macrophages. Les souris présentant une délétion d'IRS2 dans les cellules myéloïdes ont développé une inflammation accrue dans le foie et le tissu adipeux ainsi qu'une insulinorésistance sous régime riche en graisses. Cela relie de manière causale, chez la souris, l'hyperinsulinémie, l'altération de la signalisation macrophagique et la détérioration métabolique ; cela ne constitue cependant pas une preuve clinique chez l'homme [2].Une troisième expérience génétique chez la souris renforce l'idée que la signalisation insulinique des cellules myéloïdes contribue au circuit inflammatoire de l'obésité. En éliminant le récepteur de l'insuline dans les cellules de la lignée myéloïde, les animaux exposés à un régime riche en graisses ont maintenu une prise de poids similaire aux témoins, mais ont montré une accumulation moindre de macrophages dans le tissu adipeux, des signaux inflammatoires locaux plus faibles et une moindre détérioration de la sensibilité à l'insuline. Le résultat suggère que, dans ce modèle, le signal insulinique dans les cellules immunitaires favorise le recrutement macrophagique et l'inflammation associée à l'obésité. La limite principale est que la manipulation génétique ne reproduit pas simplement l'hyperinsulinémie humaine et peut avoir des effets propres au modèle [3].Une confirmation au niveau tissulaire provient d'une recherche ayant intégré des échantillons humains, des souris obèses et des adipocytes en

culture. Chez 36 personnes présentant des valeurs d'indice de masse corporelle différentes, des concentrations plus élevées d'insuline circulante étaient associées à une expression accrue dans le tissu adipeux de CCL2, IL6, TNFa et IL1B, même après prise en compte de l'indice de masse corporelle. Chez les souris, la réduction de l'insuline circulante a atténué l'inflammation adipeuse et amélioré la sensibilité à l'insuline ; l'infusion d'insuline chez des souris maigres maintenues euglycémiques a augmenté l'expression de cytokines dans le tissu adipeux. Dans les adipocytes, l'insuline a augmenté CCL2 via ERK, un signal qui peut favoriser le recrutement de cellules immunitaires. Cette preuve soutient le contexte du circuit immuno-métabolique, mais n'attribue pas l'intégralité de l'effet directement aux macrophages [4].

7. PREUVES DISCORDANTES

Il existe des résultats pertinents qui appellent à la prudence. Dans une étude sur des macrophages murins rendus insulinorésistants par une exposition chronique à l'insuline ou par des altérations des composants de la signalisation, les cellules ont développé un phénotype de type M2, avec une réponse moindre au lipopolysaccharide et une production réduite de signaux pro-inflammatoires après stimulation. Les auteurs ont également observé une augmentation de l'activité de mTORC1 et de la glycolyse, c'est-à-dire de l'utilisation du glucose via une voie énergétique rapide [5].Ce résultat ne nie pas que des taux élevés d'insuline puissent favoriser l'inflammation dans d'autres contextes. Il montre plutôt que l'insulinorésistance du macrophage, l'exposition chronique à l'hormone et l'activation inflammatoire ne produisent pas une réponse unique. L'origine de la cellule, la présence de microbes ou de lipides, la concentration de glucose, le tissu d'origine et la durée du stimulus peuvent modifier la direction de l'effet.Aucune preuve directement discordante suffisamment pertinente n'a été identifiée démontrant chez l'homme l'absence de tout lien entre hyperinsulinémie et activation pro-inflammatoire des cellules myéloïdes ; cela ne prouve pas l'absence de résultats contraires.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue l'étude faisant l'objet de la revue des preuves des publications indépendantes utilisées pour vérifier les étapes du récit.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Revue narrative	Littérature sur les êtres humains, les animaux et les cellules	Décrit une relation réciproque entre macrophages, inflammation, insulinorésistance et hyperinsulinémie.	preuve biologiquement cohérente	modérée
[1]	Cellulaire sur cellules humaines primaires	Monocytes primaires de volontaires sains et tissu adipeux de personnes en surpoids	L'insuline a augmenté la réactivité pro-inflammatoire induite par le lipopolysaccharide et la migration cellulaire.	confirmation directe	modérée
[2]	Animale et cellulaire	Souris avec délétion myéloïde de IRS2 et macrophages	L'hyperinsulinémie a réduit IRS2 et compromis le programme régulateur induit par l'IL-4.	confirmation directe	modérée
[3]	Animale génétique	Souris avec délétion du récepteur de l'insuline dans les cellules myéloïdes	La perte du récepteur a réduit l'inflammation adipeuse et l'insulinorésistance induites par un régime riche en graisses.	confirmation indirecte	modérée
[4]	Observationnelle humaine, animale et cellulaire	36 échantillons humains, souris et adipocytes 3T3-L1	Une insuline élevée a été associée à une augmentation de l'inflammation adipeuse et l'a favorisée dans les modèles expérimentaux.	confirmation indirecte	modérée
[5]	Cellulaire et animale	Macrophages murins insulinorésistants et souris	L'insulinorésistance macrophagique a produit un phénotype de type M2 et des réponses réduites au lipopolysaccharide.	preuve discordante	faible

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

La publication analysée soutient de manière cohérente le volet de la narration consacré aux macrophages en tant que point de rencontre entre métabolisme et inflammation. Les preuves indépendantes confirment que l'insuline peut modifier directement la fonction des monocytes et des macrophages et que des altérations de ces signaux peuvent s'accompagner d'une inflammation et d'une insulinorésistance dans les modèles expérimentaux.

Le tableau est modérément étayé, mais pas définitif. L'effet de l'insuline n'est pas invariablement pro-inflammatoire : il dépend du type cellulaire, du tissu, de la présence de lipides ou de stimuli microbiens, du taux de glucose et de la durée de l'exposition. Des études longitudinales et interventionnelles chez l'homme sont nécessaires pour clarifier quand l'hyperinsulinémie agit comme un facteur initial, quand elle agit comme une conséquence et quand elle agit comme un amplificateur du dysfonctionnement métabolique.

Aggiornato al 24/11/2026. 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] **Insulin acutely activates metabolism of primary human monocytes and promotes a proinflammatory phenotype**
Ratter et al., 2021
Journal of Leukocyte Biology
DOI: https://doi.org/10.1002/JLB.3AB0120-019RR

[2] **Downregulation of macrophage Irs2 by hyperinsulinemia impairs IL-4-indeuced M2a-subtype macrophage activation in obesity**
Kubota et al., 2018
Nature Communications
DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-018-07358-9

[3] **Myeloid Cell-Restricted Insulin Receptor Deficiency Protects Against Obesity-Induced Inflammation and Systemic Insulin Resistance**
Mauer et al., 2010
PLoS Genetics
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000938

[4] **A major role of insulin in promoting obesity-associated adipose tissue inflammation**
Pedersen et al., 2015
Molecular Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.04.003

[5] **Insulin Resistance in Macrophages Alters Their Metabolism and Promotes an M2-Like Phenotype**
Ieronymaki et al., 2019
The Journal of Immunology
DOI: https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800065