

Virus de l'immunodéficience humaine (HIV)

10

Sok Cheon Pak, Soo Liang Ooi, Peter S. Micalos, Kentaro Ninomiya, and Mamdooh H. Ghoneum

Résumé

Le syndrome d'immunodéficience acquise (AIDS) est le stade le plus avancé de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (HIV). En tant que rétrovirus, le HIV-1 est plus virulent et plus répandu que le HIV-2. L'infection par le HIV entraîne une perte progressive des lymphocytes T CD4⁺. La déplétion des lymphocytes T CD4⁺ déclenche un large éventail d'anomalies immunologiques et de changements hématologiques, augmentant le risque d'infections opportunistes et de tumeurs malignes dues à l'immunodéficience. Le traitement antirétroviral (TAR) actuel n'est pas curatif, mais la suppression durable de la charge virale est maintenue afin que la personne séropositive puisse conserver un taux élevé de lymphocytes T CD4⁺ pour une vie durable. Bien que le TAR prolonge l'espérance de vie, il arrive un moment où l'immunomodulation visant à réduire l'activation immunitaire associée au HIV et à renforcer la réponse immunitaire pour contrôler l'infection par le HIV est encore nécessaire. L'ImunoBran est un puissant modificateur de la réponse biologique doté de propriétés immunomodulatrices. L'activité potentielle anti-HIV de l'ImunoBran a été démontrée par l'augmentation de la prolifération lymphocytaire chez un individu infecté par le HIV. La supplémentation en ImunoBran pourrait potentiellement améliorer les lymphocytes T CD4⁺ et le ratio CD4/CD8 chez les patients séropositifs. Ces résultats soutiennent l'utilisation potentielle d'ImunoBran comme traitement d'appoint pour les personnes vivant avec le HIV.

C. Pak · S. L. Ooi · P. S. Micalos

École de médecine dentaire et des sciences médicales, Université Charles Sturt, Bathurst, Nouvelle-Galles du Sud, Australie

e-mail: spak@csu.edu.au

K. Ninomiya

Daiwa Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japon

M. H. Ghoneum

Département de chirurgie, Université de médecine et de sciences Charles R. Drew, Los Angeles, CA, États-Unis

© Le(s) auteur(s), sous licence exclusive de Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2023

S. C. Pak et al. (eds.), *Arabinosylane de son de riz modifié*,
https://doi.org/10.1007/978-981-19-5735-2_10

10.1 Introduction

La prévalence du virus de l'immunodéficience humaine/syndrome d'immunodéficience acquise (HIV/AIDS) continue de représenter un défi majeur pour les autorités de santé publique du monde entier. En 2020, on estimait à 38 millions le nombre de personnes vivant avec le HIV (dont 1,7 million d'enfants), avec une prévalence mondiale de 0,7 % chez les adultes (ONUAIDS [2021](#)). Compte tenu de la gravité de la pandémie actuelle, il n'est pas surprenant que la dynamique de la COVID-19 ait creusé les inégalités existantes, qui entravent les progrès vers l'éradication du sida. Le Conseil de coordination du Programme commun des Nations Unies sur le HIV/sida (ONUAIDS) a adopté une Stratégie mondiale de lutte contre le sida 2012-2026 pour recommander à chaque pays de mettre fin au sida en tant que menace pour la santé publique d'ici 2030 (Le Conseil de l'ONUAIDS adopte une nouvelle stratégie mondiale de lutte contre le sida qui ouvre la voie à l'éradication du sida d'ici 2030 [en 2021](#)). La stratégie mondiale de lutte contre le sida place les personnes au centre et vise à unir toutes les communautés pour prendre des mesures prioritaires afin de transformer la santé et les conditions de vie des personnes vivant avec le HIV et affectées par celui-ci.

Le HIV est un rétrovirus constitué d'une protéine d'enveloppe contenant deux molécules d'ARN simple brin identiques (Comité consultatif allemand sur le sang (Arbeitskreis Blut) et sous-groupe « Évaluation des agents pathogènes transmissibles par le sang » [en 2016](#)). Il existe deux principaux types de HIV. Le HIV-1 est virulent et prévalent, à l'origine de la pandémie mondiale. Le HIV-2 est moins pathogène et se trouve principalement en Afrique de l'Ouest (Esbjörnsson et al. [2019](#)). Le HIV-1, plus agressif, peut être transmis par les fluides corporels des personnes infectées, tels que le sang, le lait maternel, le sperme ou les sécrétions vaginales. Les rapports sexuels non protégés et le partage de matériel d'inoculation percutanée sont les modes de transmission typiques (Shaw et Hunter [2012](#)). Sans traitement antirétroviral (TAR), il existe également un risque élevé de transmission de la mère à l'enfant pendant la gestation, le travail et l'allaitement (Teasdale et al. [2011](#)).

L'infection par le HIV peut entraîner une perte progressive des lymphocytes T CD4+, également appelés lymphocytes T auxiliaires, qui jouent un rôle essentiel dans la réponse immunitaire adaptative en stimulant d'autres lymphocytes pour combattre l'infection. L'épuisement des lymphocytes T CD4+ peut déclencher un large éventail d'anomalies immunologiques et de changements hématologiques, augmentant les risques d'infections opportunistes et de tumeurs malignes dues à l'immunodéficience (Deeks et al. [2015](#)). Le AIDS est le stade final de l'infection par le HIV lorsque le nombre de lymphocytes T CD4+ (ou nombre de CD4 en abrégé) tombe en dessous de 200 cellules/ μ l ou lorsqu'il y a présence de l'une des conditions définissant le AIDS. L'infection par le HIV peut être mortelle si elle n'est pas traitée, avec une durée de survie médiane de 8 à 10 ans (Sabin [2013](#)).

Aucun remède ni vaccin n'a été trouvé au cours des 40 années qui se sont écoulées depuis 1981, date à laquelle la maladie a été signalée pour la première fois, même si de nombreux progrès ont été réalisés. Le traitement standard actuel de l'infection par le HIV consiste en une thérapie antirétrovirale quotidienne comprenant deux

ou trois médicaments anti-HIV de classes différentes. L'objectif du traitement antirétroviral n'est pas la guérison, mais la suppression durable de la charge virale afin que la personne séropositive puisse maintenir un nombre élevé de CD4 (> 500 cellules/ μ l) et une durée de vie normale (Saag et al. [2020](#)). Néanmoins, le traitement antirétroviral n'a pas encore permis de rétablir pleinement l'espérance de vie à un niveau comparable à celui de la population non infectée par le HIV. Même avec un traitement à long terme réussi, les personnes vivant avec le HIV ont toujours trois fois plus de risques de mourir que les cohortes séronégatives (de Coninck et al. [2018](#)). C'est pourquoi la recherche de traitements permettant d'obtenir une rémission à long terme du HIV se poursuit. L'immunomodulation est une approche prometteuse qui vise à réduire l'activation immunitaire associée au HIV et à stimuler les réponses immunitaires pour contrôler l'infection par le HIV (Pino et al. [2018](#)).

ImunoBran, également connu sous le nom de MGN-3 ou RBAC, est un composé d'arabinoxylane modifié dérivé de l'hydrolyse partielle du son de riz à l'aide d'enzymes de champignons shiitake (Ghoneum [1998 a](#)). C'est un puissant modificateur de la réponse biologique doté de propriétés immunomodulatrices qui comprennent la régulation positive de l'activité des cellules tueuses naturelles (Ghoneum [1998 b](#)), l'augmentation des fonctions cellulaires phagocytaires, la modulation de la production de cytokines, la promotion de la prolifération des lymphocytes T et B (Ghoneum [1998 a](#)) et l'action d'adjuvant naturel pour les cellules dendritiques (Ghoneum et Agrawal [2011](#)). Les propriétés thérapeutiques de l'ImunoBran comprennent également des effets antioxydants, anti-angiogénèse, antiprolifératifs et anti-inflammatoires (Ooi et al. [2021](#)). Un petit nombre de recherches sur l'efficacité de l'ImunoBran sur le HIV ont été menées dans le but d'obtenir des indices qui pourraient finalement conduire à une utilisation durable de l'ImunoBran. Dans ce contexte, ce chapitre décrit quelques facteurs causaux de la pathogénicité de l'infection par le HIV et la manière dont ils sont affectés par l'ImunoBran.

10.2 De l'infection à la destruction des lymphocytes T CD4

Une fois dans l'organisme, le HIV infecte les cellules immunitaires en se fixant à la membrane de la cellule hôte et en fusionnant avec elle, libérant ainsi ses brins d'ARN. Par transcription inverse, l'ARN injecté est converti en ADN proviral et transporté dans le noyau cellulaire, où il se lie à l'ADN de l'hôte et s'y intègre. La cellule hôte est compromise à ce stade et peut être activée pour produire des copies de particules de HIV afin d'infecter d'autres cellules (Comité consultatif allemand sur le sang (Arbeitskreis Blut) et sous-groupe « Évaluation des agents pathogènes transmissibles par le sang » [en 2016](#)). L'infection se propage à travers le système lymphoïde en commençant par les tissus muqueux. L'ARN du HIV devient détectable dans le sang et devient virémique après quelques jours. La charge virale augmente de manière exponentielle jusqu'à atteindre son pic en quelques semaines, associé à une réduction transitoire des lymphocytes T CD4+ périphériques, pendant laquelle la réponse immunitaire adaptative est déclenchée pour libérer des anticorps contre le HIV (Deeks et al. [2015](#)). Ces événements marquent la phase aiguë de l'infection par le HIV, et certains patients peuvent présenter des symptômes non spécifiques tels que fièvre, fatigue, douleurs

musculaires, maux de tête et gonflement des ganglions lymphatiques, collectivement appelés syndrome rétroviral aigu (SRA) (Crowell et al. [2018](#)). Les patients atteints du SRA ont une charge virale plus élevée et un nombre de CD4 plus faible, et ils présentent une activation immunitaire dans plusieurs compartiments de l'organisme par rapport à ceux qui ne sont pas atteints du SRA (Crowell et al. [2018](#)). Les anticorps de l'hôte contre les particules virales du HIV ne peuvent que partiellement contrôler la réduction de la charge virale sans éliminer les agents infectieux (Baum [2010](#)).

Toutes les cellules T CD4⁺ ne sont pas égales, car le HIV infecte préférentiellement un sous-ensemble appelé cellules T CD4⁺ spécifiques du HIV. Une étude menée sur 12 personnes infectées par le HIV a montré que les cellules T CD4⁺ mémoires spécifiques du HIV chez les personnes infectées contenaient plus d'ADN viral du HIV que les autres cellules T CD4⁺ mémoires à tous les stades de la maladie (Douek et al. [2002](#)). De plus, après un rebond viral lors de l'interruption du TAR, la fréquence de l'ADN viral du HIV dans le pool de cellules T CD4⁺ mémoires spécifiques du HIV a augmenté dans une plus grande mesure que dans les cellules T CD4⁺ mémoires d'autres spécificités. Néanmoins, les cellules T CD4⁺ spécifiques du HIV jouent un rôle protecteur contre la virémie et la progression de la maladie. Chez les rares individus qui peuvent contrôler la réplication du HIV après l'infection sans TAR, appelés contrôleurs d'élite, leurs cellules T CD4⁺ spécifiques du HIV ont montré une avidité plus élevée que les patients présentant une infection progressive (Chevalier et al. [2016](#)) ; Porichis et Kaufmann ([2011](#)). Le dysfonctionnement des cellules T CD4⁺ spécifiques du HIV résulte d'une différenciation altérée qui conduit à la progression de la maladie (Morou et al. [2019](#)).

La maladie devient chronique après 4 à 6 mois avec l'établissement d'un niveau de virémie à l'état d'équilibre ou point de consigne. Le point de consigne est très variable d'un individu à l'autre, allant de 1 000 à 1 million de copies virales par millilitre (Fraser et al. [2007](#)). Naturellement, les personnes dont le seuil est plus élevé sont plus susceptibles de présenter un dysfonctionnement immunitaire, des niveaux élevés d'inflammation et un risque plus élevé de progression rapide de la maladie (Deeks et al. [2015](#)). Néanmoins, une augmentation du nombre de CD4 par rapport au faible niveau observé pendant la phase aiguë peut être observée chez tous les patients. Les patients continueront à subir une perte progressive de lymphocytes T CD4⁺ en raison de leur destruction et de leur diminution de production. À terme, cela conduira au AIDS si la maladie n'est pas traitée. Ainsi, la déplétion des lymphocytes T CD4⁺ est une caractéristique du AIDS, et le nombre de CD4 est un marqueur couramment utilisé de la progression de la maladie du HIV.

Malgré le succès des traitements antirétroviraux modernes dans la suppression du HIV, de nombreux patients succombent encore à des maladies non liées au sida, telles que les maladies cardiovasculaires, hépatiques, rénales, les tumeurs malignes et autres, en raison d'un dysfonctionnement immunitaire persistant malgré la normalisation du nombre de CD4 (McBride et Striker [2017](#)). Par conséquent, le nombre de CD4 et la charge virale ne suffisent plus à estimer les risques auxquels sont confrontés les patients séropositifs. Le rôle des lymphocytes T CD8⁺ dans la progression de la maladie du HIV est de plus en plus important. En tant que cellules effectrices cytotoxiques qui détruisent directement les cellules infectées par le virus, les cellules T CD8⁺ sont essentielles pour contrôler la réplication du HIV au cours du stade aigu de l'infection. Cependant, leur potentiel

cytotoxique diminue considérablement avec la progression de la maladie, ce qui Perdomo-Celis et al. [2019](#)). Les cellules T CD8⁺ souffrent d'un épuisement immunitaire, ce qui modifie leur profil et les rend progressivement dysfonctionnelles. Le nombre de lymphocytes T CD8⁺ dysfonctionnels continue d'augmenter dans l'infection chronique par le HIV (Perdomo-Celis et al. [2019](#)). Par conséquent, l'équilibre entre les lymphocytes T CD4⁺ et les lymphocytes T CD8⁺ (ou rapport CD4/CD8) a été suggéré comme un marqueur pronostique plus fiable pour la population séropositive (McBride et Striker [2017](#)). Un rapport CD4/CD8 normal est supérieur à 1,0, et la plupart des personnes infectées par le HIV avec une suppression virale à long terme présentaient toujours une inversion persistante du rapport CD4/CD8 (<1) (Caby et al. [2016](#)). Naturellement, un faible ratio CD4/CD8 et un nombre élevé de lymphocytes T CD8⁺ ont été associés à des conditions non caractéristiques du AIDS et à une surmortalité due au AIDS dans une population séropositive (Perdomo-Celis et al. [2019](#)) ; Gojak et al. [2019](#)).

10.3 Les bienfaits potentiels de l'ImunoBran contre le HIV

10.3.1 Effets anti-HIV in vitro

Ghoneum a montré que l'ImunoBran possède un potentiel anti-HIV dans deux expériences in vitro (Ghoneum [1998 a](#)). Tout d'abord, des cellules mononucléées (MNC) ont été isolées du sang périphérique humain de trois volontaires sains et cultivées avec la souche HIV-1 SF. Les MNC infectées ont été incubées avec de l'ImunoBran à différentes concentrations (0-100 µg/ml) pendant 7 jours à 37 °C. Les surnageants de culture des cellules infectées par le HIV-1 ont été collectés à la fin de la période d'incubation pour l'analyse de la production virale à l'aide du kit ELISA HIV-1 p24. Les résultats ont montré que l'ImunoBran inhibait la réplication virale du HIV de manière dose-dépendante. Le traitement à l'ImunoBran à des concentrations de 12,5, 25, 50 et 100 µg/ml a inhibé la production de l'antigène p24 du HIV-1 de 18,3, 42,8, 59 et 75 %, respectivement, par rapport à la production virale sans ImunoBran (Ghoneum [1998 a](#)).

Les syncytia, cellules multinucléées issues de la fusion cellulaire, sont associées au AIDS et représentent un signal de « danger » capable de déclencher des réponses inflammatoires (Compton et Schwartz [2017](#)). Une autre expérience in vitro de Ghoneum a étudié l'effet de l'ImunoBran sur la formation de syncytia induite par le HIV (Ghoneum [1998a](#)). Là encore, des MNC de sang périphérique provenant de cinq patients atteints du AIDS ont été cultivées à 37 °C en présence de l'ImunoBran à différentes concentrations (0-100 µg/ml). Les cultures ont été examinées au bout de 7 jours et le nombre total de syncytia a été compté. Les résultats ont montré que l'ImunoBran inhibait la formation de syncytia de manière dose-dépendante, avec une réduction de 38,5, 50, 62,5 et 75 % pour des concentrations d'ImunoBran de 12,5, 25, 50 et 100 µg/ml, respectivement (Ghoneum [1998 a](#)). Ces deux expériences précliniques ont clairement démontré que l'ImunoBran possède un effet inhibiteur sur la réplication du HIV in vitro, et elles ont constitué la base de toutes les études humaines ultérieures sur l'utilisation potentielle d'ImunoBran comme traitement d'appoint contre le HIV.

10.3.2 Prolifération lymphocytaire

La prolifération lymphocytaire est une caractéristique fondamentale du système immunitaire de l'hôte en réponse à une stimulation antigénique. Dans le cas d'une

infection par le HIV non traitée, les lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ augmentent de manière significative par rapport aux niveaux observés chez les individus sains. Cette prolifération des lymphocytes T périphériques résulte d'une activation immunitaire généralisée (Hazenbergh et al. [2000](#)). Une étude récente a montré que le niveau de prolifération des lymphocytes T CD4⁺ pendant l'infection aiguë par le HIV-1 était inversement corrélé au déclin des lymphocytes T CD4⁺ deux ans plus tard. Par conséquent, la prolifération des lymphocytes T CD4⁺ est efficace dans la phase aiguë et est bénéfique pour préserver le nombre de cellules CD4 par la suite (Xia et al. [2018](#)).

L'effet *in vivo* de l'ImunoBran sur la prolifération lymphocytaire a été étudié par Ghoneum sur des sujets humains. Cinq volontaires sains ont reçu de l'ImunoBran à raison de 15 mg/kg/jour par voie orale pendant 2 mois. Des MNC ont été préparées à partir du sang périphérique de ces individus. Des augmentations significatives des réponses mitogènes des lymphocytes T et B après le traitement à l'ImunoBran ont été observées par rapport aux valeurs de référence, suggérant l'effet stimulant de l'ImunoBran sur la prolifération des lymphocytes (Ghoneum [1998 a](#)). Ainsi, les effets immunomodulateurs de l'ImunoBran pourraient potentiellement favoriser la prolifération des lymphocytes T pendant l'infection aiguë par le HIV et éventuellement maintenir le nombre de lymphocytes CD4 et l'équilibre CD4/CD8 chez les personnes séropositives à plus long terme.

10.3.3 Nombre de lymphocytes T CD4⁺ et rapport CD4/CD8

L'effet positif d'ImunoBran sur la tendance de récupération des cellules T CD4⁺ a été rapporté dans une étude de cas d'un homme de 22 ans dont le statut séropositif anti-HIV est connu (Chaiyasit et Wiwanitkit [2020](#)). Le patient avait refusé le TAR et avait commencé à prendre de l'ImunoBran (4 g/jour) sans autre traitement concomitant. Après un mois, son nombre de cellules CD4 a été multiplié par 1,4 par rapport au niveau de référence (passant de 499 cellules/ μ l à 715 cellules/ μ l), et son pourcentage de cellules T CD4⁺ est passé de 27,88 % à 34 %.

Ces résultats ont été confirmés par un essai clinique récent (Lewis et al. [2020](#)) dans lequel 22 patients infectés par le HIV et suivant un traitement antirétroviral stable ont été assignés au groupe ImunoBran pendant 6 mois. L'analyse de la numération des lymphocytes T CD4⁺ a montré que l'ImunoBran (3 g/jour) entraînait une amélioration modeste (non significative) à court terme (3 mois) par rapport à leur valeur de référence. Par rapport à 25 autres patients séropositifs sous TAR et placebo, l'étude a révélé un changement de pourcentage statistiquement significatif ($p = 0,04$) dans le nombre de cellules T CD8⁺ entre les deux groupes. Au bout de 6 mois, le groupe ImunoBran a montré une diminution de 5,2 %, tandis que la valeur du groupe placebo a augmenté de 57,8 %. Il est à noter que le rapport CD4/CD8 a augmenté dans le groupe ImunoBran ($0,95 \pm 0,62$ à $1,07 \pm 0,7$) mais a diminué dans le groupe placebo ($0,96 \pm 0,8$ à $0,72 \pm 0,59$). Même si le changement était statistiquement marginal ($p = 0,085$) entre les groupes, il a été considéré comme cliniquement significatif pour que le groupe ImunoBran atteigne la normalisation du rapport CD4/CD8 (Lewis et al. [2020](#)).

10.3.4 Pression artérielle systolique et fonction Endothéliale

Les patients séropositifs sous TAR souffrent d'hypertension et de dysfonction endothéliale ; cependant, le traitement conventionnel n'atténue pas ces problèmes. Des données récentes indiquent que l'augmentation du risque cardiovasculaire chez les personnes infectées par le HIV est attribuable à l'infection par le HIV elle-même (Anand et al. [2018](#)). Le HIV, en tant que rétrovirus, peut produire des glycoprotéines d'enveloppe telles que la gp120, la Tat et la Nef. Ces protéines virales jouent un rôle majeur dans la pathogenèse du dysfonctionnement endothélial, qui est un précurseur des événements cardiovasculaires, y compris l'athérosclérose (Anand et al. [2018](#)).

Dans l'essai randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo, il a été rapporté que l'ImunoBran avait un effet positif sur la pression artérielle systolique et la fonction endothéliale des patients séropositifs sous TAR stable (Lewis et al. [2020](#)). La pression artérielle systolique en tant que marqueur cardiovasculaire a diminué dans le groupe ImunoBran, alors qu'elle a augmenté dans le groupe placebo. Cependant, il n'y avait pas de tendance claire dans le flux sanguin cutané en réponse à l'oxyde nitrique en tant que marqueur de la fonction endothéliale entre les groupes. Une analyse plus approfondie utilisant un modèle d'analyse de variance à mesures répétées multivariées a révélé que l'effet du traitement (ImunoBran vs placebo) était significatif ($p < 0,001$) pour la pression artérielle systolique et la fonction endothéliale au fil du temps. Ainsi, le traitement par l'ImunoBran pourrait améliorer le profil de santé global des personnes séropositives grâce à de modestes améliorations à court terme de leurs biomarqueurs cardiovasculaires.

10.4 Conclusion

Les recherches sur l'application médicale de l'ImunoBran dans le traitement du HIV sont limitées malgré son utilisation croissante dans l'immunothérapie du cancer. Ce chapitre met en évidence les principaux acteurs de la progression de la maladie du HIV et leur modification après l'administration d'ImunoBran. L'activité potentielle d'ImunoBran contre le HIV a été démontrée par l'inhibition de la réplication du HIV-1 et de la formation de syncytia in vitro. En outre, une prolifération accrue des lymphocytes par l'ImunoBran a été démontrée chez des sujets sains et dans une étude de cas de patients séropositifs. La supplémentation en ImunoBran pourrait potentiellement améliorer le nombre de CD4 et le ratio CD4/CD8 chez les patients infectés par le HIV, suggérant une homéostasie des lymphocytes T par la suppression de réponses spécifiques des lymphocytes T à l'immunopathologie. Enfin, il a été démontré que l'ImunoBran améliore la pression artérielle systolique et la fonction endothéliale chez les personnes infectées par le HIV. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour explorer l'utilisation potentielle de l'ImunoBran comme traitement d'appoint pour améliorer le profil immunitaire et de santé des personnes vivant avec le HIV.

Références

- Anand AR, Rachel G, Parthasarathy D (2018) HIV proteins and endothelial dysfunction: implications in cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med* 5:185
- Baum LL (2010) Role of humoral immunity in host defense against HIV. *Curr HIV/AIDS Rep* 7: 11–18
- Caby F, Guihot A, Lambert-Niclot S, Guiguet M, Boutolleau D, Agher R et al (2016) Determinants of a low CD4/CD8 ratio in HIV-1-infected individuals despite long-term viral suppression. *Clin Infect Dis* 62:1297–1303
- Chaiyasit K, Wiwanitit V (2020) CD4+ count after arabinoxylan supplementation: an observation.
- Indian J Sex Transm Dis AIDS 41:129
- Chevalier MF, Didier C, Girard P-M, Manea ME, Campa P, Barré-Sinoussi F et al (2016) CD4 T-cell responses in primary HIV infection: interrelationship with immune activation and virus burden. *Front Immunol* 7:395
- Compton AA, Schwartz O (2017) They might be giants: does syncytium formation sink or spread HIV infection? *PLoS Pathog* 13:e1006099
- Crowell TA, Colby DJ, Pinyakorn S, Fletcher JLK, Kroon E, Schuetz A et al (2018) Acute retroviral syndrome is associated with high viral burden, CD4 depletion, and immune activation in systemic and tissue compartments. *Clin Infect Dis* 66:1540–1549
- de Coninck Z, Hussain-Alkhateeb L, Bratt G, Ekström AM, Gisslén M, Petzold M et al (2018) Non-AIDS mortality is higher among successfully treated people living with HIV compared with matched HIV-negative control persons: a 15-year follow-up cohort study in Sweden. *AIDS Patient Care STDs* 32:297–305
- Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S (2015) HIV infection. *Nat Rev Dis Prim* 1:15035
- Douek DC, Brenchley JM, Betts MR, Ambrozak DR, Hill BJ, Okamoto Y et al (2002) HIV preferentially infects HIV-specific CD4+ T cells. *Nature* 417:95–98
- Esbjörnsson J, Jansson M, Jespersen S, Månsson F, Hønge BL, Lindman J et al (2019) HIV-2 as a model to identify a functional HIV cure. *AIDS Res Ther* 16:24
- Fraser C, Hollingsworth TD, Chapman R, de Wolf F, Hanage WP (2007) Variation in HIV-1 set-point viral load: epidemiological analysis and an evolutionary hypothesis. *Proc Natl Acad Sci* 104:17441–17446
- German Advisory Committee Blood (Arbeitskreis Blut), Subgroup ‘Assessment of Pathogens Transmissible by Blood’ (2016) Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Transfus Med Hemother* 43:203–222
- Ghoneum M (1998a) Anti-HIV activity in vitro of MGN-3, an activated arabinoxylane from rice bran. *Biochem Biophys Res Commun* 243:25–29
- Ghoneum M (1998b) Enhancement of human natural killer cell activity by modified arabinoxylane from rice bran (MGN-3). *Int J Immunother* 14:89–99
- Ghoneum M, Agrawal S (2011) Activation of human monocyte-derived dendritic cells in vitro by biological response modifier arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran). *Int J Immunopathol Pharmacol* 24:941–948
- Gojak R, Hadžiosmanović V, Baljić R, Zečević L, Ćorić J, Mijailović Ž (2019) CD4/CD8 ratio as a predictor for the occurrence of metabolic syndrome in HIV/AIDS patients during 6 months of cART therapy. *J Med Biochem* 38:489–495
- Hazenber MD, Stuart JWTC, Otto SA, Borleffs JCC, Boucher CAB, de Boer RJ et al (2000) T-cell division in human immunodeficiency virus (HIV)-1 infection is mainly due to immune activation: a longitudinal analysis in patients before and during highly active antiretroviral therapy (HAART). *Blood* 95:249–255
- Lewis JE, Atlas SE, Abbas MH, Rasul A, Farooqi A, Lantigua LA et al (2020) Cardiovascular, endothelial function, and immune markers in response to treatment with a polysaccharide in HIV(+) adults in a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Transl Res* 5:140–147
- McBride JA, Striker R (2017) Imbalance in the game of T cells: what can the CD4/CD8 T-cell ratio tell us about HIV and health? *PLoS Pathog* 13:e1006624

- Morou A, Brunet-Ratnasingham E, Dubé M, Charlebois R, Mercier E, Darko S et al (2019) Altered differentiation is central to HIV-specific CD4+ T cell dysfunction in progressive disease. *Nat Immunol* 20:1059–1070
- Ooi SL, Pak SC, Micalos PS, Schupfer E, Lockley C, Park MH et al (2021) The health-promoting properties and clinical applications of rice bran arabinoxylan modified with shiitake mushroom enzyme—a narrative review. *Molecules* 26:2539
- Perdomo-Celis F, Taborda NA, Rugeles MT (2019) CD8+ T-cell response to HIV infection in the era of antiretroviral therapy. *Front Immunol* 10:1896
- Pino M, Paiardini M, Marconi VC (2018) Progress in achieving long-term HIV remission. *Curr Opin HIV AIDS* 13:435–445
- Porichis F, Kaufmann DE (2011) HIV-specific CD4 T cells and immune control of viral replication. *Curr Opin HIV AIDS* 6:174–180
- Saag MS, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Thompson MA, Sax PE et al (2020) Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2020 recommendations of the International Antiviral Society–USA panel. *JAMA* 324:1651–1669
- Sabin CA (2013) Do people with HIV infection have a normal life expectancy in the era of combination antiretroviral therapy? *BMC Med* 11:251
- Shaw GM, Hunter E (2012) HIV transmission. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2:a006965
- Teasdale CA, Marais BJ, Abrams EJ (2011) HIV: prevention of mother-to-child transmission. *BMJ Clin Evid* 2011:909
- UNAIDS (2021) Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet [Internet]. <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
- UNAIDS Board adopts new global AIDS strategy which paves the way to end AIDS by 2030 (2021) UNAIDS press release [internet]. Geneva, Switzerland. https://www.unaids.org/en/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2021/march/20210325_new-global-aids-strategy
- Xia H, Jiang W, Zhang X, Qin L, Su B, Li Z et al (2018) Elevated level of CD4(+) T cell immune activation in acutely HIV-1-infected stage associates with increased IL-2 production and cycling expression, and subsequent CD4(+) T cell preservation. *Front Immunol* 9:616

Le produit étudié sous le nom de BioBran/MGN-3 est identique à ImunoBran ; seule la dénomination commerciale diffère d'un pays à l'autre. En France, au Luxembourg, il est distribué sous le nom d'ImunoBran.

ImunoBran Luxembourg et France

MSA-LUX, S.à r.l.-S, Luxembourg

GSM : +352 661 666 878

e-mail : imuno@imunobran.lu

www.imunobran.lu

Droits d'auteur : toute réimpression, reproduction, duplication et distribution de cet ouvrage, y compris des parties d'illustrations, ou l'utilisation dans des conférences, ne sont pas autorisées sans l'autorisation expresse de l'auteur.