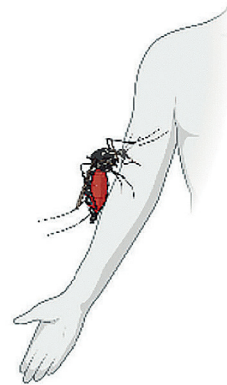


# Traitements et vaccins contre la dengue

Lazare Brézillon-Dubus<sup>1,2</sup>, Benjamin Dupuis<sup>1</sup>, Anna-Bella Failloux<sup>1</sup>

► La dengue est une maladie virale transmise par les moustiques du genre *Aedes*, dont l'incidence et l'aire de répartition sont en constante augmentation depuis les dernières décennies. Causant des fièvres hémorragiques dans les cas graves, elle touche principalement les zones tropicales et subtropicales du globe, et menace de s'étendre à de nouvelles zones géographiques. Il n'existe actuellement aucun traitement spécifique contre la dengue et, du fait de sa physiopathologie complexe et de l'existence de quatre sérotypes viraux distincts mais étroitement apparentés, c'est une maladie pour laquelle l'élaboration d'un vaccin est un vrai défi. Seuls quelques vaccins sont actuellement commercialisés ou en cours de développement. Cependant, leur utilisation est soumise à certaines restrictions. Il est donc nécessaire de poursuivre la recherche sur de nouveaux vaccins et d'identifier de nouvelles molécules à activités antivirales pour alléger le fardeau de santé publique et économique que représente cette maladie dans les zones d'endémie. ◀



<sup>1</sup>Institut Pasteur, Université Paris Cité, Arbovirus et insectes vecteurs, Paris, France.

<sup>2</sup>Unité des virus émergents, Université Aix-Marseille, IRD 190, Inserm U1207, Marseille, France. [anna-bella.failloux@pasteur.fr](mailto:anna-bella.failloux@pasteur.fr)

La dengue est caractérisée par un large spectre de symptômes, allant d'un état asymptomatique à la fièvre hémorragique ou au syndrome de choc associé à la dengue, en passant par des états fébriles modérés. Le syndrome de choc associé à la dengue, la forme clinique la plus sévère, est défini par des fuites plasmatiques, une dérégulation de la coagulation, ainsi que par une forte fragilité vasculaire. Cette dernière induit une perméabilité vasculaire anormalement élevée, conduisant à un choc hypovolémique<sup>1</sup> accompagné d'une défaillance multiviscérale [2].

A ce jour, il n'existe pas de traitement spécifique contre la dengue. Le seul traitement administré est un traitement symptomatique. Cependant, il existe plusieurs vaccins, dont un vaccin développé par Sanofi-Pasteur, approuvé aux États-Unis, dans l'union européenne, et dans certains pays d'Asie et d'Amérique latine [3,4] (→).

(→) Voir m/s n° 10, 2024, page 737

## Épidémiologie

Parmi les maladies transmises par les moustiques, la dengue est l'arbovirose la plus largement répandue dans le monde, avec environ 390 millions de cas par an, causant 20 000 morts [3]. Endémique dans de nombreux pays tropicaux et subtropicaux (128 pays), la dengue menace environ la moitié de la population mondiale, principalement dans les pays en voie de développement. L'incidence de la dengue est en constante augmentation : le nombre global de cas a été multiplié par 30 au cours des cinq dernières décennies [1,5] (→).

(→) Voir m/s n° 1, 2024, page 137

La dengue est une maladie causée par le virus de la dengue, dont il existe quatre sérotypes (DENV 1-4). C'est une maladie transmise par les moustiques femelles du genre *Aedes*, principalement *Aedes albopictus* et *Aedes aegypti*. Les zones de répartition de cette maladie vectorielle correspondent aux régions où les moustiques qui la transmettent sont présents. Du fait des changements globaux, dont le dérèglement climatique, les limites des zones d'endémie tendent à nettement s'étendre, conduisant à la survenue inhabituelle de cas de dengue dans des régions (→) Voir m/s n° 1, 2025, page 137

Vignette (© BioRender).

<sup>1</sup> Le choc hypovolémique est un type de choc circulatoire dû à une insuffisance de sang ou de liquide dans les vaisseaux sanguins (Ndlr d'après Wikipedia).

Protéine	Fonction
C	Encapsidation du génome
prM/M	Protection du peptide de fusion de E par association avec cette dernière
E	Fixation du virus à la cellule, et fusion membranaire
NS1	Participation au complexe de réplication viral, inhibition de l'immunité chez l'Homme et le moustique
NS2A	Coordination de la réplication et de l'encapsidation de l'ARN viral ; inhibition de la réponse interféron
NS2B	Co-facteur de NS3 pour former la protéase virale
NS3	Protéase virale ; ARN triphosphatase ; hélicase
NS4A	Modification de la composition des membranes cellulaires, permettant l'accueil du complexe de réplication
NS4B	Inhibition de la transduction du signal associée aux interférons ; interaction avec NS3 pour moduler sa fonction hélicase
NS5	Fonction méthyltransférase ; ARN polymérase ARN-dépendante

**Tableau 1. Principales fonctions des protéines du virus de la dengue.**

## Vecteurs et transmission du virus de la dengue

Le virus de la dengue (DENV) est aussi bien transmis en zone urbaine (cycle de transmission humain) qu'en zone forestière (cycle de transmission sylvatique). Ces deux cycles de transmission sont indépendants : les 4 sérotypes de DENV présents dans les villes sont dissociables de ceux circulant entre primates non-humains dans des cycles selvatiques. Dans les 128 pays où le DENV circule, la transmission à l'être humain est principalement réalisée par les moustiques *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus*. *Aedes aegypti* est un moustique extrêmement anthropophile et son cycle de vie se réalise à très grande proximité des êtres humains, les gîtes larvaires étant souvent dans ou autour des habitations (récipients en plastique, pots de fleurs, pneus, etc.). Le moustique *Aedes albopictus*, connu sous le nom de moustique tigre, est un vecteur capable de survivre dans des habitats beaucoup plus variés, allant des lisières de forêts aux zones complètement urbanisées, en passant par tous les types d'espaces ruraux humides. Il a également un spectre d'hôtes beaucoup plus large que *Aedes aegypti*. C'est une espèce opportuniste pouvant jouer un rôle de relais entre cycles selvatique et urbain.

## Génome et structure du virus de la Dengue

Le DENV est un virus enveloppé à ARN simple brin de polarité positive. C'est un Orthoflavivirus de la famille des *Flaviviridae*. Nous détaillons ci-après les caractéristiques du génome du DENV, et la structure du virion, en insistant sur l'importance des protéines de surface dans la réponse immunitaire déclenchée par l'hôte, et les récepteurs cellulaires de l'hôte.

### Structure du génome

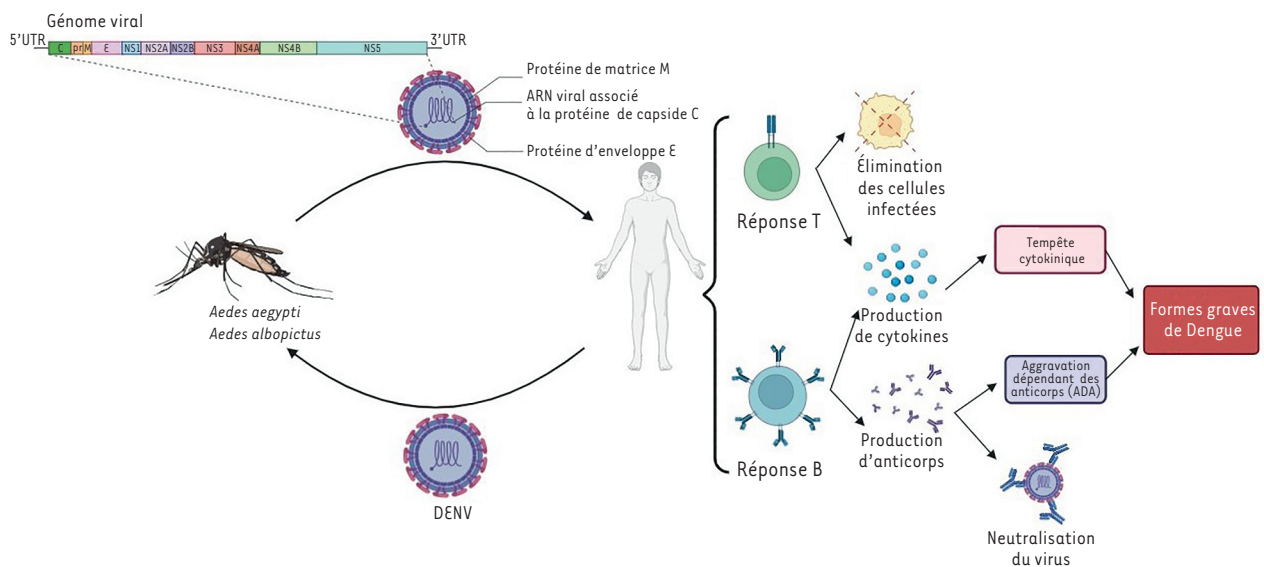
Le génome viral est composé d'une molécule d'ARN simple brin de polarité positive d'environ 11 kb. Cet ARN contient un seul cadre de lecture

ouvert codant pour une polyprotéine qui est à l'origine des trois protéines structurales, les protéines de capside (C), de matrice (M), et d'enveloppe (E), ainsi que des sept protéines non structurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B et NS5) (Tableau 1, Figure 1). L'ARN viral est coiffé à son extrémité 5' mais n'est pas polyadénylé, à son extrémité 3'. Ces régions 5' et 3' non traduites de l'ARN viral comportent les éléments promoteurs et des régions trans-activatrices (*enhancers*) nécessaires à la réplication et à la traduction du génome viral, en permettant notamment sa circularisation, étape indispensable à sa réplication.

La polyprotéine virale est synthétisée au niveau du réticulum endoplasmique et subit des clivages co- et post-traductionnels catalysés par des protéases cellulaires (signal peptidases) du côté luminal, et par des protéases virales (NS2B/NS3) du côté cytoplasmique. Au cours de la synthèse protéique, les protéines virales sont ancrées au sein de la membrane du réticulum endoplasmique, où l'assemblage et une partie de la maturation du virion ont lieu [6].

### Structure du virion

Le virion du DENV est enveloppé, d'un diamètre d'environ 50 nm sous sa forme mature, et il est constitué d'une couche extérieure de protéines E et M, recouvrant une bicouche lipidique qui, elle-même, enveloppe un cœur nucléotidique composé de la protéine de capside C associée au génome viral (Figure 1). Les homodimères de protéine d'enveloppe E permettent la reconnaissance de récepteurs cellulaires, ainsi que l'entrée du virus au



**Figure 1. Cycle de transmission du DENV, génome viral et schématisation de la réponse immunitaire contre le DENV chez l'être humain** (schéma réalisé à l'aide de BioRender).

sein de la cellule. La protéine E est la cible majeure des anticorps neutralisants produits par l'hôte. Il existe une similarité de 60 % à 70 % dans la séquence en acides aminés de la protéine E entre les quatre sérotypes du DENV, et les anticorps dirigés contre celle-ci peuvent, par conséquent, être sérotype-spécifiques ou à réaction croisée [6]. La majorité des anticorps neutralisants sont sérotype-spécifiques, et sont dirigés contre le domaine III de la protéine E, ou contre des épitopes quaternaires formés par les homodimères de protéine E [7]. Selon les modèles actuels, l'entrée des flavivirus au sein de la cellule implique deux types différents de molécules cellulaires de surface : les facteurs d'attachement, qui permettent une primo-fixation du virion sur la face externe de la membrane plasmique, et les récepteurs à proprement parler, qui permettent l'entrée du virus par endocytose (Figure 2). Quelques facteurs d'attachement et récepteurs cellulaires, cibles de la protéine d'enveloppe E, ont été identifiés : les protéines de choc thermique, les récepteurs à mannose, le CD14, ou encore des lectines de type C comme DC-SIGN (*Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing* (→ Voir m/s n° 1, 2012, page 16 Non-integrin) [8,9] (→).

### Physiopathologie chez l'Homme

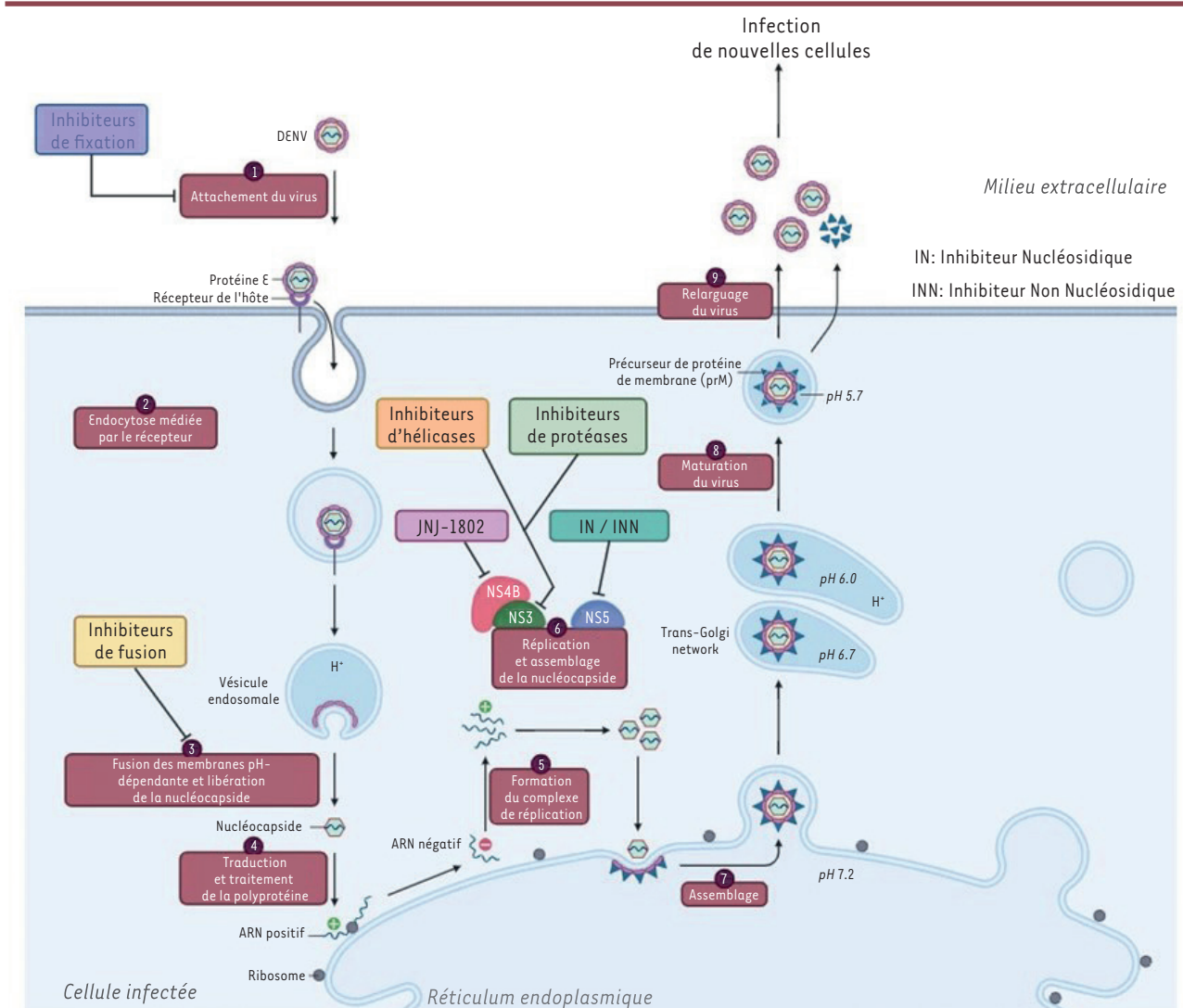
La pathologie induite par le DENV est très complexe, et n'est aujourd'hui pas totalement comprise. Les primo-infections sont généralement asymptomatiques ou se manifestent par un syndrome pseudo-grippal, tandis que les infections secondaires par un autre sérotype du DENV présentent un risque accru de complications sévères. En effet, une infection par un sérotype de DENV spécifique permet d'immuniser le patient contre ce sérotype, mais pas contre les autres. Au contraire, elle rendrait le patient plus enclin à déve-

lopper des formes sévères de dengue lors d'infections secondaires par d'autres sérotypes [10]. Les formes sévères de dengue sont caractérisées par une fuite plasmatique, mais les mécanismes précis à l'origine de ce symptôme restent peu connus. La réponse immunitaire semble jouer un rôle clé dans l'apparition des symptômes les plus graves, qui surgissent après l'élimination du virus par l'hôte, et non pas au cours du pic de virémie [11].

### Immunopathologie

Les réponses immunitaires innées et adaptatives sont toutes deux, à des échelles différentes, cruciales dans la défense immunitaire contre le DENV. Si la réponse innée est nécessaire dans la détection et la lutte précoce contre le virus, elle permet aussi la mise en place de la réponse immunitaire adaptative qui induira une élimination complète du virus et fournira une protection à long terme plus efficace.

Après une piqûre par un moustique infecté, la réplication virale a lieu dans les cellules dendritiques périphériques sous-dermiques. Ces dernières, une fois activées, migrent vers les ganglions lymphatiques, offrant au virus l'occasion d'infecter d'autres cellules dendritiques, mais aussi les monocytes, les macrophages et les lymphocytes présents localement. Ces cellules circulantes permettent, par la suite, l'infection d'organes, et notamment du foie et du cœur. La plupart des patients (60 à 80 %) sont asymptomatiques, ou développent des symptômes non spécifiques



**Figure 2. Étapes du cycle cellulaire du DENV et effets des molécules antivirales.** Le cycle viral débute par la fixation du virus à des récepteurs membranaires, entraînant l'endocytose de la particule virale. La fusion de l'enveloppe virale et de la membrane endosomale est ensuite médiée par la protéine E, suite à une variation de pH, et permet la libération de la nucléocapside virale dans le cytosol. L'ARN viral de polarité positive peut alors être traduit en une polyprotéine virale au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique où elle subit des clivages côté lumen (signal peptidase cellulaire) et côté cytosol (protéases virales). En parallèle, le génome viral est répliqué en un ARN de polarité négative, qui sert de matrice pour synthétiser des ARN génomiques de polarité positive. Les protéines virales et ARN génomiques peuvent alors être assemblés en nucléocapside puis en capsides pour former des virions immatures dans la lumière du réticulum endoplasmique. Les virions suivent ensuite la voie sécrétoire, au cours de laquelle ils subissent une maturation permettant à la protéine E d'acquies sa forme active. Pour finir, les virions sont libérés dans le milieu extracellulaire par exocytose (figure réalisée à l'aide de BioRender).

de type grippal [12]. On parle de “dengue fever” dont la majorité des patients se remettent sans complication particulière. Dans certains cas, l'infection par le DENV donne lieu à une réponse immunitaire adaptative dérégulée : une activation exacerbée des lymphocytes, ainsi qu'une sécrétion excessive de cytokines pro-inflammatoires qui donnent lieu à des dysfonctionnements de l'endothélium vasculaire, dont une forte augmentation de sa perméabilité dans plusieurs zones de l'organisme, induisant des fuites plasmatiques. De plus, le

déséquilibre de la balance cytokinique, à la faveur de l'inflammation, induit des dysfonctionnements de coagulation. Des hémorragies et une thrombocytopenie peuvent alors être observées. C'est la fièvre hémorragique, qui peut donner lieu à un syndrome de choc hypovolémique qui, s'il n'est pas pris en charge, peut entraîner le décès du patient 12 à 36 h après le choc (Figure 1) [6].

Il est clair que la pathogénicité de la dengue est associée à la réponse immunitaire. Les risques de développer des formes graves de dengue sont multipliés par dix si le patient a déjà été infecté par un autre sérotype du virus [13]. Les réponses immunitaires cellulaires et humorales sont alors inefficaces, et se révèlent délétères pour le patient.

### Réponses cellulaires et humorales

La réponse cellulaire est fondamentale dans la réponse immunitaire contre le DENV. L'épitope principalement ciblé par les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup> est localisé au sein de la protéine NS3. Les rôles principaux des lymphocytes T sont l'induction de la lyse des cellules infectées, et la production de cytokines.

Malgré leur rôle antiviral prépondérant, les lymphocytes T sont aussi directement impliqués dans le développement de la fièvre hémorragique. En effet, lorsqu'un patient est infecté par un sérotype du DENV, un réservoir de lymphocytes T mémoires à réaction croisée est généré. Lors d'une infection par un autre sérotype du DENV, ces lymphocytes T mémoires à réaction croisée, et à forte avidité antigénique, peuvent être réactivés. L'activité antivirale de ces lymphocytes T à réaction croisée est très faible mais ils produisent des cytokines pro-inflammatoires de manière excessive : c'est la tempête cytokinique, caractéristique de la fièvre hémorragique, traduisant une réponse immunitaire non-spécifique, inefficace dans l'élimination du virus, et extrêmement délétère pour le patient (Figure 1).

La réponse humorale a aussi un rôle important dans la lutte contre le DENV. Les principaux épitopes visés par les anticorps anti-DENV appartiennent aux protéines virales E, NS1, et M. Ces anticorps permettent la neutralisation des virions libres, l'élimination des cellules infectées, et l'induction de réponses immunitaires fortes. Cependant, ces mêmes anticorps peuvent à l'inverse augmenter la pathogénicité associée au DENV dans le cas d'une infection secondaire par un sérotype viral différent. On parle alors d'aggravation dépendante des anticorps (Figure 1). Ces anticorps à réaction croisée produits suite à la première infection sont peu neutralisants, mais leur activation lors de la seconde infection favorise fortement la multiplication du DENV, avec un accroissement de la multiplication virale pouvant aller jusqu'à cent fois chez des macaques rhésus [14]. Le mécanisme d'aggravation dépendante des anticorps est une des raisons rendant très difficile la mise au point de vaccins anti-DENV efficaces et bien tolérés.

### Traitements contre la dengue

Il n'existe actuellement pas de traitement à proprement parler contre la dengue. Les options proposées sont uniquement symptomatiques : repos, réhydratation orale, utilisation d'antipyrétiques<sup>2</sup>. Dans les cas les plus graves, la réhydratation orale ne suffit pas, et un apport intraveineux de fluides est nécessaire, pour compenser les pertes dues aux fuites plasmatiques. Si des hémorragies internes se déclarent, des

transfusions de plaquettes ou même de sang peuvent être nécessaires.

Une des difficultés majeures pour l'élaboration d'un traitement contre la dengue est que la pathogénicité du virus est liée à la réponse immunitaire de l'hôte, et non directement au virus, les symptômes graves se déclarant généralement après le pic de virémie. Certaines molécules antivirales prouvées efficaces contre d'autres virus, comme le balapiravir, le celgosivir, la chloroquine, ou la lovastatine<sup>3</sup>, peuvent avoir un effet anti-DENV *in vitro*, mais qui n'est pas retrouvé chez les malades, ce qui montre la grande complexité de la pathogénicité liée au DENV, et le manque de connaissances qui persistent dans la compréhension des mécanismes associés [15].

De nombreuses autres molécules thérapeutiques candidates sont en cours de développement ou en phase de test. Deux grandes classes de molécules antivirales peuvent être développées : celles ciblant des facteurs spécifiques de l'hôte indispensables à la réplication virale, ou celles visant directement des facteurs viraux. La première est moins sujette à induire l'apparition de variants du virus résistant aux traitements, mais a plus de chances de se révéler toxique ou d'induire des effets secondaires. La deuxième classe de molécules a moins de chances d'être toxique pour le patient puisqu'elle cible directement le virus, mais elle est plus encline à induire des phénomènes de résistance. Idéalement, le traitement anti-DENV devrait permettre un rétablissement rapide du patient, tout en étant bien toléré et efficace contre les quatre sérotypes de DENV. Il doit être peu toxique, pas sujet au développement de résistance, et il doit pouvoir être distribué à large échelle dans des laps de temps courts [16].

### Traitements visant les facteurs de l'hôte

L'approche visant les facteurs de l'hôte a pour objectif principal de limiter les contacts entre le virus et les cellules cibles en ciblant les facteurs cellulaires d'attachement et d'entrée du virus. Bien que le facteur d'entrée n'ait pas été identifié avec certitude pour le DENV, différents candidats sont actuellement connus, tels que DC-SIGN, les héparanes sulfates, HSP90 (*heat shock protein 90*), la laminine ou certaines intégrines (Tableau II).

<sup>2</sup> Les antipyrétiques (ou fébrifuges comme le paracétamol, l'ibuprofène et l'aspirine) sont des principes actifs utilisés pour lutter contre les états fébriles et certains syndromes inflammatoires aigus (Ndlr).

<sup>3</sup> Le balpivir et le celgosivir sont des inhibiteurs de la polymérase virale, de la maturation du virus, respectivement. La chloroquine est un anti-paludique et la lovastatine est une statine utilisée dans le traitement de l'hypercholestérolémie.

Cibles	HSP90	DC-SIGN				Intégrine	Héparane sulfate		
Type cellulaire	Ubiquitaire	Cellules dendritiques				Cellules endothéliales Plaquettes	Cellules adhérentes		
Molécule	Lactoferrine bovine	Lactoferrine bovine	HHA	UDA	GNA	Peptide P4 de la protéine E	Lactoferrine bovine	Galactomannane sulfaté	PD1-CD44
Mécanisme d'action	Inhibition de la fixation du DENV								
Référence	[63]	[64]				[65]	[63]	[66]	[67]

**Tableau II. Principales molécules dirigées contre le DENV et visant des facteurs cellulaires.**

### Traitements visant directement le virus

Les candidats les plus prometteurs de traitements anti-DENV sont des molécules visant directement le virus. Plusieurs étapes cruciales du cycle viral peuvent être ciblées : l'attachement du virus à la cellule, la traduction ou la réplication du génome viral, le clivage de la polyprotéine, et l'assemblage du virion. Cependant, bien que les molécules qui ciblent des étapes spécifiques du cycle viral soient moins toxiques pour l'hôte, elles sont plus sujettes à l'émergence et la sélection de virus résistants, et sont rarement efficaces contre l'ensemble des sérotypes du DENV [11] (Figures 2 et 3, Tableau III).

### Traitements visant les protéines structurales

#### Traitements visant la protéine E

La protéine E du DENV est nécessaire à l'accrochage et à la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire, elle constitue donc une cible thérapeutique intéressante. De plus, une molécule ayant pour cible la protéine E ne doit pas nécessairement pénétrer dans la cellule pour atteindre sa cible, ce qui pourrait faciliter son administration.

De nombreuses molécules synthétiques identifiées *in silico* ont montré une activité inhibitrice envers la protéine E du DENV. Le dipeptide EF (glutamylphénylalanine, Glu-Phe), par exemple, a été identifié comme pouvant occuper la poche hydrophobe de la protéine E. Il présente une efficacité de 90 % pour réduire le nombre de foyers du sérotype DENV-4, et induit une réduction de 20 à 40 % de la production des protéines des sérotypes DENV-1, 2 et 3, avec une réduction maximale de 70 % observée pour le DENV-2 [17]. Un autre peptide, DN59, dérivé de la séquence de la protéine E, peut inhiber la formation de plages de lyse par le DENV-2 à plus de 99 %, lorsqu'il est administré à des concentrations inférieures à 25 µM, et montre une inhibition maximale à 20 µM [18]. D'autres inhibiteurs de la protéine E sont présentés dans le Tableau III.

#### Traitements visant la protéine C

La protéine de capsid C s'associe sous forme d'homodimères à l'ARN viral pour former la nucléocapside. Le peptide pep14-23, dérivé de la

région N-terminale de la protéine C du DENV, peut limiter l'interaction spécifique de C avec les phospholipides membranaires. Or l'interaction de la protéine C avec des gouttelettes lipidiques de la membrane intracellulaires est nécessaire à la réplication virale [19]. Une autre molécule, VGT1-A3-03, peut interagir avec une poche au niveau de l'interface de dimérisation de la protéine C, et être ainsi incorporée au sein des virions qui deviennent non-infectieux [20].

Il existe ainsi de nombreuses molécules capables d'interagir avec les protéines structurales du DENV et de contrecarrer leurs fonctions. Cependant, les effets de ces molécules ont uniquement été démontrés *in vitro*, et du fait des coûts et de la potentielle sélection de mutants résistants, aucun essai préclinique n'a été réalisé pour tester leurs effets sur des hôtes mammifères.

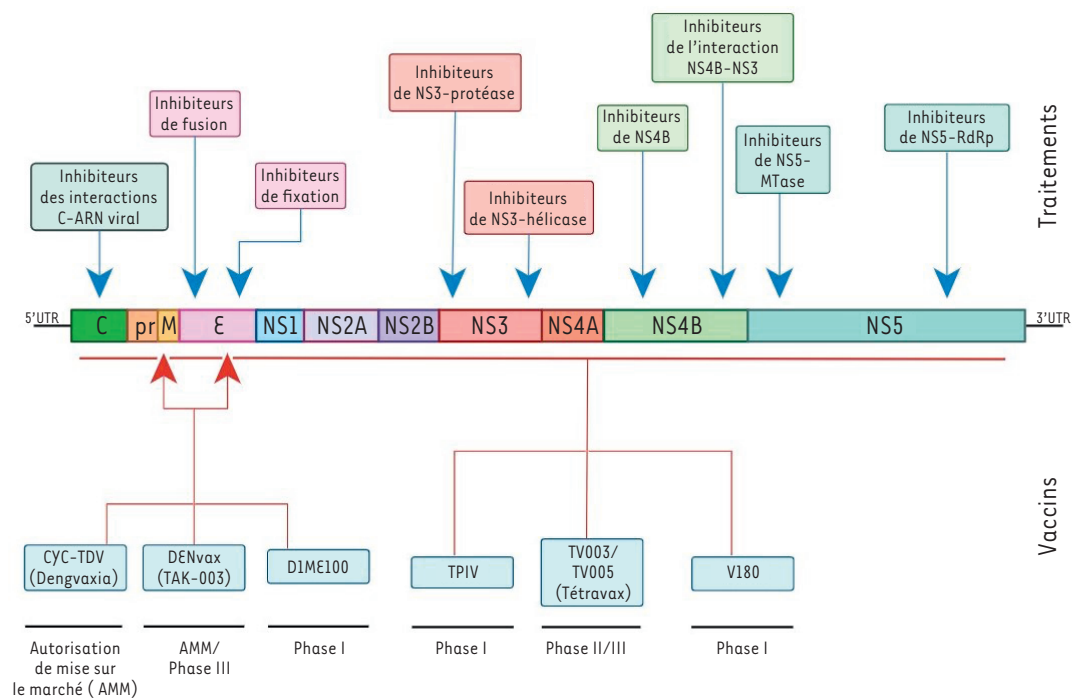
#### Traitements visant les protéines non-structurales

Un autre moyen de limiter la multiplication virale est de cibler les protéines non structurales qui ont un rôle central dans les mécanismes de réplication virale, de maturation, et de clivage de la polyprotéine virale (Figure 2). Les protéines NS3 et NS5, du fait des leurs activités enzymatiques indispensables au cycle viral, sont les cibles principales des molécules antivirales en cours de développement (Figure 3).

#### Traitements ciblant la protéine NS3

La protéine NS3 a des fonctions essentielles dans le cycle de réplication virale. Son domaine N-terminal a une activité protéase permettant le clivage de la polyprotéine virale, tandis que son domaine C-terminal a une activité hélicase. La protéine NS3 possède aussi un domaine enzymatique ayant une activité d'ARN triphosphatase<sup>4</sup>.

<sup>4</sup> L'ARN triphosphatase est une enzyme essentielle de traitement de l'ARNm qui catalyse la première étape de la formation de la coiffe 5' (Ndrl d'après Wikipedia)



**Figure 3. Principales cibles des antiviraux (flèches bleues) et des vaccins (flèches rouges) au sein du génome du DENV.** Le génome viral comprend des protéines structurales (C, prM, E), et non-structurales (NS) (schéma réalisé à l'aide de BioRender).

La fonction protéase de NS3 nécessite la présence du cofacteur viral NS2B pour acquérir sa conformation active [21].

La majorité des molécules antivirales ciblant la protéine NS3 inhibent sa fonction protéase, mais quelques molécules inhibant sa fonction hélicase sont à mentionner. Le rôle principal de cette fonction est d'atténuer les contraintes topologiques de l'intermédiaire de réplication en ARN double brin. L'ivermectine<sup>5</sup> est capable d'inhiber la fonction hélicase de la protéine NS3 du DENV-2, avec une IC<sub>50</sub><sup>6</sup> de 500 ± 70 nM. Son mécanisme d'inhibition n'est pas totalement élucidé, mais n'est pas compétitif [22]. La suramine, un composé connu pour ses propriétés antiparasitaires, est aussi capable d'inhiber la fonction hélicase de NS3 de manière non-compétitive [23] (Tableau III, Figures 2 et 3).

De nombreuses molécules capables d'inhiber l'activité protéase de la protéine NS3 ont aussi été identifiées par criblage à haut débit de bibliothèques de petites molécules pouvant mimer le substrat de NS3. Ce criblage s'est heurté aux contraintes liées aux propriétés du site actif de NS3/NS2B, qui est relativement plat, et chargé négativement [24]. L'inhibiteur doit donc être une molécule chargée positivement, ce qui rend difficile sa formulation, car les molécules chargées sont difficilement absorbées lorsqu'elles sont administrées par voie orale. Les

inhibiteurs les plus prometteurs de la protéase NS3/NS2B sont résumés dans le Tableau III.

### Traitements ciblant la protéine NS4B

La protéine NS4B est capable d'inhiber l'immunité antivirale en bloquant la cascade de transduction induite par les interférons  $\alpha/\beta$ , et en empêchant ainsi la phosphorylation de STAT1 [25]. Par ailleurs, NS4B interagit avec NS3 pour moduler sa fonction hélicase, et permet la dissociation du complexe NS3-ARN simple brin [26]. Plusieurs composés ciblent la protéine NS4B. L'AM404, un métabolite actif du paracétamol, est capable de bloquer la multiplication du DENV en inhibant la fonction de NS4B. Cependant, des mutations de résistance émergent rapidement dans NS4B [27]. D'autres composés, comme le composé 14a, ou encore le NITD-618, inhibent la réplication du DENV en ciblant la protéine NS4B, le dernier ayant montré une bonne efficacité par voie orale, et une meilleure sécurité en modèle murin [28,29].

La molécule JNJ-1802, un analogue optimisé de JNJ-A07, se positionne comme le candidat le plus prometteur ciblant la protéine NS4B du DENV. Ce composé innovant démontre un mécanisme d'action inédit en inhibant la formation des complexes de réplication viraux via le blocage spécifique de l'interaction entre les protéines

<sup>5</sup> Un antiparasitaire utilisé pour traiter des infections comme la gale, l'anguillulose gastro-intestinale et la rosacée.

<sup>6</sup> L'IC<sub>50</sub> est la concentration inhibitrice médiane. (Ndlr)

Protéine ciblée		Molécule antivirale	Étape/fonction cible	Référence	
Structurales	E	dipeptide EF		[17]	
		peptide DN59		[18]	
		peptide MLH40		[68]	
		NITD448	Fusion/entrée du virus	[69]	
		A5		[70]	
		Composé 6		[71]	
		Géraniine	Fixation du virus	[72]	
	C	Pep 14-23	interaction C-ARN viral	[19]	
		VGTI-A3-03	Assemblage des virions	[20]	
Non-Structurales	NS3 hélicase	ST-610		[73]	
		Suramine	fonction hélicase	[23]	
		Ivermectine		[22]	
	NS3	Protégrine-1		[74]	
		NS3 protéase	Rétrocycline-1		[75]
			Nelfinavir	fonction protéase	[76]
			166347		[77]
	NS4B	AM404		[27]	
		Composé 14a	Inhibition de NS4B	[78]	
		NITD-618		[29]	
		JNJ-A07		[31]	
		JNJ-1802		interaction NS4B-NS3	[30]
		NS5 MTase	Cordycépine		[33]
	Sinéfugine		bloquage du le site actif	[34]	
	Hexasodium de Suramine			[35]	
	I-OMe-AG238		interactions de NS5/ NS3 - importines	[35]	
	NS5	HeE1-2Tyr		[79]	
		Composé 27		[80]	
		NS5 RdRp	Composé 29	ARN polymérase	[81]
NITD008			[81]		
Balapiravir			[82]		

Tableau III. Principales molécules antivirales ciblant le DENV. MTase : méthyl-transférase, RdRp : ARN polymérase-ARN dépendante.



NS3 et NS4B. JNJ-1802 exerce un effet antiviral pan-sérotype très puissant, nécessitant des concentrations de l'ordre du picomolaire au nanomolaire, et présente une haute barrière au développement de formes virales résistantes. De plus, il possède un très bon profil de sécurité préclinique [36]. Actuellement en phase d'essai clinique, la molécule JNJ-1802 a montré une efficacité chez les primates non-humains, et a passé avec succès la phase I des essais cliniques, étant sûr et bien toléré par l'homme [30]. Une caractéristique très intéressante de cette molécule est sa haute barrière de résistance : 20 passages successifs sur cellules ont été nécessaires pour donner lieu à l'émergence de virus résistants, soit environ 6 mois de passages successifs. À titre de référence, le ténofovir, utilisé comme traitement contre le VIH et le virus de l'hépatite B, considéré comme ayant une haute barrière à la résistance, induit l'émergence de mutations de résistance en quelques semaines à quelques mois seulement [30,32]. (Tableau III).

### Traitements visant NS5

La protéine NS5 est la plus conservée entre les quatre sérotypes de DENV, avec une homologie de séquence protéique de 75 %. Elle a des rôles importants dans la réplication virale, avec une fonction ARN polymérase-ARN dépendante portée par sa partie C-terminale, permettant la multiplication du génome viral, et une fonction méthyl-transférase portée par sa partie N-terminale.

Du fait de sa place centrale dans le cycle viral, elle est une cible de choix pour le développement d'antiviraux, et sa fonction ARN polymérase-ARN dépendante est une cible particulièrement privilégiée, car elle n'existe pas chez l'être humain, et ne pose donc pas de problème de spécificité, contrairement à sa fonction méthyl-transférase (Figure 3). Il existe cependant quelques inhibiteurs de la fonction méthyl-transférase de la protéine NS5, dont notamment la cordycepine. Ce composé est un dérivé de l'adénosine qui est capable d'inhiber la fonction méthyl-transférase de NS5, en entrant en compétition avec son substrat, la S-adénosyl-L-méthionine (SAM). Ainsi, la cordycepine inhibe la méthylation de l'ARN viral [33]. De manière similaire, la sinéfigine mime le SAM et se fixe dans son site de fixation sur NS5 avec une affinité 6 fois supérieure. Cependant, sa faible capacité à traverser les membranes cellulaires en fait un mauvais médicament candidat [34]. L'hexasodium suramine et l'1-OMe-AG238 sont capables de se lier à NS5 et de bloquer, à des concentrations de l'ordre du micromolaire, à la fois son interaction avec la protéine NS3 et avec les importines, inhibant ainsi la localisation nucléaire de la protéine NS5 [35].

Les molécules candidates pouvant inhiber la fonction ARN polymérase-ARN dépendante de la protéine NS5 sont plus nombreuses, et peuvent globalement être divisées en deux types : les inhibiteurs nucléosidiques, et les inhibiteurs non-nucléosidiques.

### Inhibiteurs nucléosidiques

Les inhibiteurs nucléosidiques sont des analogues de nucléosides pouvant inhiber la réplication virale en induisant la terminaison précoce de la synthèse du génome viral ou en dérégulant les enzymes virales et cellulaires impliquées dans le métabolisme des nucléosides/

nucléotides [36]. En entrant en compétition avec les nucléosides usuels, ils sont incorporés à l'ARN en cours de réplication, mais ne présentant pas de groupe 3' hydroxyle, et induisent un arrêt de l'ARN polymérase. Les ARN produits sont donc tronqués et non fonctionnels (Figure 2). De nombreux analogues du GTP existent, mais des études plus approfondies doivent être conduites, car seules leurs propriétés *in vitro* ont été testées [37]. Les inhibiteurs nucléosidiques peuvent aussi interférer avec la synthèse d'ARN messagers ou ribosomaux cellulaires en entrant en compétition avec les nucléosides usuels, mais ces effets indésirables sont très dépendants du type d'inhibiteur [38]. De plus, des effets délétères des inhibiteurs nucléosidiques ont été notés sur la synthèse de l'ADN mitochondrial, et sur le fonctionnement des transporteurs membranaires de nucléosides [39,40].

### Inhibiteurs non-nucléosidiques

Les inhibiteurs non-nucléosidiques n'interagissent pas directement avec le site actif enzymatique mais avec des sites allostériques, induisant alors des changements conformationnels modulant l'activité de l'enzyme. Certains inhibiteurs non-nucléosidiques peuvent bloquer une enzyme dans une conformation inactive. Il existe des composés produits à partir de pyridobenzothiazole, comme le HeE1-2Tyr, qui est capable d'inhiber la fonction ARN polymérase-ARN dépendante de la protéine NS5 en se fixant dans un site proche du tunnel à l'ARN, ce qui bloque l'enzyme dans une conformation fermée et empêche la synthèse d'ARN (Tableau III, Figure 2) [41]. Il existe une poche allostérique au sein de la région ARN polymérase-ARN dépendante de la protéine NS5, nommée "poche N", qui est ciblée par certains composés, comme les composés 27 et 29, capables d'inhiber la réplication des quatre sérotypes de DENV dans de nombreux essais *in vitro* [42]. De manière générale, des progrès doivent être accomplis dans l'élucidation de la structure de la protéine NS5, pour permettre d'élaborer de nouveaux inhibiteurs, qu'ils soient nucléosidiques ou non.

### Vaccins anti-DENV

#### État des lieux

Dans un contexte de constante augmentation des cas de dengue, où la forte urbanisation, le réchauffement climatique et la surpopulation des villes dans les zones endémiques rendent la dengue impossible à éradiquer, et sans traitement efficace et robuste sur lequel s'appuyer, il est nécessaire de développer un vaccin anti-DENV, comme le demandent instamment l'Orga-

Type	Vaccin	Entreprise	Mécanisme	Phase de développement	Références
Inactivé	TPIV	GSK, Firocruz and WRAIR Merck	Mélange de quatre souches de DENV-1 à 4 inactivées au formaldéhyde et purifiées	Phase I	[83,84]
Sous-unités recombinantes	V180	GSK, Firocruz and WRAIR Merck	Utilisation de DEN-80E, version de E tronquée de sa région C-terminale	Phase I/II	[85,86]
ADN	D1ME100	US Naval Medical Research Center	Plasmide contenant les séquences codantes des protéines prM et E du DENV-1	Phase I	[54]

**Tableau IV. Principaux vaccins non-réplicatifs contre la dengue.**

nisation mondiale de la santé (OMS), les États-Unis et certains pays d'Asie du Sud-Est [43].

Trois grands arguments épidémiologiques et immunologiques sont en faveur du développement d'un vaccin anti-DENV tétravalent. Premièrement, bien qu'une faible protection croisée inter-sérotipe existe, elle ne dure que quelques mois, contrairement à l'immunité homologue, qui elle, dure plusieurs années [44]. Deuxièmement, les différents sérotypes de DENV peuvent circuler simultanément dans les régions endémiques, avec une alternance fréquente des sérotypes d'une saison à l'autre. Il est donc difficile, voire impossible, de prévoir quel sérotipe de DENV circulera lors de la saison épidémique suivante. Finalement, l'immunité développée contre un sérotipe peut se révéler délétère lors d'une infection hétérologue du fait du phénomène d'aggravation dépendante des anticorps. L'immunisation contre un seul sérotipe pourrait donc aggraver les symptômes développés lors d'une infection par un autre sérotipe [45].

Il existe de nombreux moyens de développer un vaccin, mais certains arguments favorisent le développement d'un vaccin vivant atténué, plutôt que des vaccins non-réplicatifs comme les virus inactivés, ou les vaccins à sous-unités recombinantes, ou encore les vaccins à ADN. Idéalement, le contrôle mis en place lors d'une épidémie de dengue nécessite une intervention rapide, avec un nombre limité de doses à administrer, induisant, en un court laps de temps, une immunisation robuste. De plus, l'immunité développée doit être de longue durée, car une baisse de la concentration en anticorps en dessous d'un seuil critique se traduirait, chez les patients, non seulement par une perte de protection, mais aussi par une augmentation du risque de développer des formes graves de dengue lors d'infections hétérologues. Les coûts de production plus faibles d'un vaccin vivant atténué font que celui-ci sera préféré aux autres types de vaccin, car les épidémies de dengue touchent en grande partie des pays en voie de développement qui auraient des difficultés à soutenir des campagnes massives de vaccination à plus de 1\$ la dose [43].

Les vaccins non réplicatifs nécessitent en général plusieurs inoculations, et n'induisent pas une immunité forte à long terme. Tous ces arguments font que les avantages des vaccins vivants atténués

dépassent ceux des vaccins non réplicatifs dans le cadre de la lutte anti-dengue. Les seuls vaccins anti-DENV à avoir obtenu des autorisations dans certains pays sont d'ailleurs des vaccins vivants atténués : les vaccins CYD-TDV développé par Sanofi-Pasteur et DENvax/Qdenga développé par Takeda. Nous renvoyons les lecteurs à la synthèse de P. Desprès et al. Pour une description exhaustive des vaccins vivants atténués actuellement autorisés ou en cours de développement [4] (→).

(→) Voir m/s n° 10, 2024, page 737  
 Dans cette Synthèse, nous nous proposons de décrire les vaccins non réplicatifs et recombinants en cours de développement.

### Vaccins non-réplicatifs

À la différence des vaccins vivants atténués, les vaccins non réplicatifs ne comportent aucun risque de réversion ou de réplication chez le patient. Ils sont donc théoriquement moins sujets au développement de réactions délétères, et plus adéquats pour les personnes immunodéprimées. À défaut d'induire une immunité robuste et durable, ils comportent moins de risques, mais nécessitent souvent l'utilisation d'adjuvants pour stimuler localement la réponse immunitaire.

### Vaccins inactivés

Les vaccins inactivés sont formulés à partir de composés antigéniques faits de matériel inactivé issu d'un pathogène, pouvant induire une immunité contre ce dernier [46]. Dans le cas du DENV, ce sont majoritairement les protéines structurales C, M, E, ainsi que la protéine NS1 qui sont utilisées afin d'induire une immunité antivirale.

La souche S16803, une souche de DENV-2 inactivée au formaldéhyde et purifiée, s'est révélée efficace pour induire une immunité chez le macaque rhésus [46,47].

Comparée avec le vaccin vivant atténué TAK-003 (en cours de développement), la souche S16803 induit des titres d'anticorps beaucoup plus faibles [48]. Cependant, une version tétravalente, TPIV, a été élaborée à partir de souches inactivées au formaldéhyde du DENV, et appartenant aux quatre sérotypes. Le TPIV a donné des résultats plus encourageants que la version monovalente, mais doit être utilisé en combinaison avec un vaccin tétravalent à ADN permettant d'augmenter l'immunisation [49]. Les défauts du TPIV sont de nécessiter de nombreuses injections pour induire une immunité robuste, et un adjuvant approprié, pour stimuler de façon optimale l'immunité chez les patients séronégatifs.

### Sous-unités recombinantes

Les vaccins à base de sous-unités recombinantes sont composés de protéines antigéniques produites en bactéries ou en cellules eucaryotes, qui ont la capacité de stimuler l'immunité. Les protéines recombinantes utilisées pour immuniser contre le DENV sont le plus souvent des versions recombinantes ou tronquées de la protéine E, induisant la production d'anticorps neutralisants inhibant l'infection des cellules hôtes.

Le vaccin à sous-unités recombinantes le plus prometteur est le V180, formulé à partir d'une forme tronquée de la protéine d'enveloppe E du DENV. Cette protéine, DEN-80E, produite en cellules d'insectes, est dépourvue de sa région C-terminale qui comprend le domaine transmembranaire et une structure en tige. Une faible dose de V180 suffit à induire une réponse immunitaire efficace chez la souris et le macaque rhésus [50], ce dernier étant protégé contre l'apparition d'une virémie par ce vaccin [51]. Les vaccins à base de sous-unités recombinantes sont plus enclins à induire une réponse immunitaire constante, limitant le risque de déclenchement des symptômes graves de dengue dû au phénomène d'aggravation dépendante des anticorps [52].

### Vaccins à ADN

Les vaccins à ADN consistent en un plasmide contenant un ou plusieurs gènes codant pour des antigènes spécifiques. Injectés *in vivo*, ils conduisent à l'expression des gènes du plasmide par les cellules transfectées, stimulant ainsi une réponse immunitaire [53]. À l'instar des vaccins à sous-unités recombinantes, les vaccins à ADN privilégient l'utilisation de versions modifiées de la protéine d'enveloppe E. Un exemple de vaccin à ADN contre la dengue qui semblait prometteur est le D1ME100, qui a passé la phase I des essais cliniques. Il consiste en un plasmide contenant les séquences codantes des protéines prM et E du DENV-1. Testé sur souris et sur des singes *Aotus nancymae*, il a été prouvé sûr et bien toléré, les singes étant partiellement ou complètement protégés contre le DENV-1, 6 mois après la première injection [54]. Chez l'être humain, il semble sûr et bien toléré, mais seulement 40 % des patients du groupe "forte dose", et aucun de ceux du groupe "faible dose" n'ont produit des anticorps neutralisants contre le DENV-1 [55]. Une version tétravalente de ce vaccin avec adjuvant, TVDV, est aujourd'hui à l'essai mais elle semble être peu immunogène car seulement 79 % des patients ayant

reçu les doses les plus hautes de vaccin ont produit des anticorps neutralisants [56].

### Vaccins à ARN messenger

Les vaccins à ARN messenger (ARNm) sont un nouveau type de vaccin utilisant des ARNm pour induire la production de protéines antigéniques par les cellules de l'hôte, permettant à ce dernier d'acquérir une protection contre l'agent infectieux. Le principe a été rendu notamment populaire par les sociétés Pfizer, BioNTech et Moderna lors du développement d'un vaccin anti-COVID-19. Ce principe consiste à l'introduction d'ARNm messenger au sein des cellules du patient, où, étant pris pour un ARNm endogène, il permet la synthèse de protéines à fort potentiel antigénique, qui stimulent une réponse immunitaire [57,58] (→).

(→) Voir *m/s* n° 2, 2024, page 186

Ces vaccins sont capables d'induire une réponse humorale et une réponse cellulaire robustes, et sont bien tolérés, du fait de la présence transitoire de l'ARNm introduit chez le patient [59]. La nature synthétique des ARNm permet la mise en place de processus de fabrication standardisés et à grande échelle, réduisant le temps et les coûts de production [60] (→).

(→) Voir *m/s* n° 6-7, 2024, page 525

L'essor de cette méthode repose sur deux avancées technologiques majeures : la possibilité d'envelopper les ARNm dans des particules lipidiques permettant leur internalisation par les cellules, ainsi que l'augmentation de la stabilité intracellulaire des ARNm synthétiques, habituellement reconnus comme des signaux de danger, et rapidement dégradés par la machinerie cellulaire [57,59]. Quelques projets de développement de vaccins à ARNm contre la dengue sont en cours, et ont donné des résultats intéressants lors de tests pré-cliniques dans un modèle murin, mais des études plus approfondies, et des essais cliniques sont nécessaires pour déterminer leur efficacité et leur tolérance chez l'être humain [61,62].

### Conclusion

Bien que de très nombreux traitements contre la dengue aient été étudiés, seules certaines molécules semblent prometteuses du fait de problèmes de tolérance, ou d'émergence de mutations de résistance. La molécule JNJ-1802, en particulier, semble être un candidat prometteur en raison de son efficacité à des concentrations extrêmement faibles et de sa grande résistance au développement de mutations de résistance.

La vaccination reste à ce jour le plus grand espoir qui existe pour prémunir les populations contre le DENV.

Au-delà des vaccins vivants atténués aujourd'hui autorisés en Europe et dans quelques pays d'Asie et d'Amérique du Sud, quelques candidats vaccins non-réplicatifs ou recombinants existent, mais des résultats plus robustes, notamment en ce qui concerne l'immunité induite, doivent être générés avant de pouvoir considérer leur utilisation en clinique. ♦

## SUMMARY

### Dengue treatments and vaccines

Dengue fever is a viral disease transmitted by mosquitoes of the *Aedes* genus, whose incidence and range have been steadily increasing in recent decades. Causing hemorrhagic fever in severe cases, it affects the inter-tropical regions of the world and threatens to spread to new geographical areas. Its complex pathophysiology and the existence of four genetically distant serotypes make vaccine development a challenge. Currently, there is no specific treatment against dengue fever and only a few vaccines are marketed or in development, with some limitations on their use. It is therefore necessary to develop new vaccines and identify new molecules with antiviral properties to reduce the economic and public health burden of this disease in endemic areas. ♦

### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article

### RÉFÉRENCES

- Dupuis B, Brézillon-Dubus L, Failloux AB. Les effets du changement climatique sur l'émergence de la dengue. *Med Sci (Paris)* 2025 ; 41 : 137-44.
- Guzman MG, Gubler DJ, Izkierdo A, et al. Dengue infection. *Nat Rev Dis Primers* 2016 ; 2 : 16055.
- Dengue vaccine: WHO position paper, September 2018 – Recommendations. *Vaccine* 2019 ; 37 : 4848-9.
- Desprès P, Salmon D, Bellec L, et al. Le vaccin contre la dengue. Un défi scientifique majeur et un enjeu de santé publique. *Med Sci (Paris)* 2024 ; 40 : 737-47
- Dengue: *Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control: New Edition*. Geneva : World Health Organization, 2009.
- Harapan H, Michie A, Sasmono RT, et al. Dengue: A Minireview. *Viruses* 2020 ; 12 : 829.
- Correction for Messer et al. Dengue virus envelope protein domain I/II hinge determines long-lived serotype-specific dengue immunity *Proc Natl Acad Sci USA* 2014 ; 111 : 6115.
- Khan MB, Yang ZS, Lin CY, et al. Dengue overview: An updated systemic review. *J Infect Publ Health* 2023 ; 16 : 1625-42.
- Meier R, Helenius A, Lozach PY. DC-SIGN, un récepteur des phlébovirus : dynamique des interactions virus-récepteur. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 16-8.
- Sarker A, Dhama N, Gupta RD. Dengue virus neutralizing antibody: a review of targets, cross-reactivity, and antibody-dependent enhancement. *Front Immunol* 2023 ; 14 : 1200195.
- Green S, Rothman A. Immunopathological mechanisms in dengue and dengue hemorrhagic fever. *Curr Opin Infect Dis* 2006 ; 19 : 429-36.
- Paz-Bailey G, Adams LE, Deen J, et al. Dengue. *Lancet* 2024 ; 403 : 667-82.
- Bhatt P, Sabeena SP, Varma M, et al. Current understanding of the pathogenesis of dengue virus infection. *Curr Microbiol* 2021 ; 78 : 17-32.
- Goncalvez AP, Engle RE, St Claire M, et al. Monoclonal antibody-mediated enhancement of dengue virus infection in vitro and in vivo and strategies for prevention. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 9422-7.
- Kaptejn SJ, Neyts J. Towards antiviral therapies for treating dengue virus infections. *Curr Opin Pharmacol* 2016 ; 30 : 1-7.
- Chan CY, Ooi EE. Dengue: An Update on Treatment Options. *Future Microbiol* 2015 ; 10 : 2017-31.
- Panya A, Bangphoomi K, Choowongkamon K, et al. Peptide inhibitors against Dengue virus infection. *Chem Biol Drug Design* 2014 ; 84 : 148-57.
- Hrobowski YM, Garry RF, Michael SF. Peptide inhibitors of dengue virus and West Nile virus infectivity. *Virology* 2005 ; 2 : 49.
- Faustino AF, Guerra GM, Huber RG, et al. Understanding Dengue virus capsid protein disordered n-terminus and pep14-23-based inhibition. *ACS Chem Biol* 2015 ; 10 : 517-26.
- Smith JL, Sheridan K, Parkins CJ, et al. Characterization and structure-activity relationship analysis of a class of antiviral compounds that directly bind dengue virus capsid protein and are incorporated into virions. *Antiviral Res* 2018 ; 155 : 12-9.
- Luo D, Vasudevan SG, Lescar J. The flavivirus NS2B-NS3 protease-helicase as a target for antiviral drug development. *Antiviral Res* 2015 ; 118 : 148-58.
- Mastrangelo E, Pezzullo M, De Burghgraeve T, et al. Ivermectin is a potent inhibitor of flavivirus replication specifically targeting NS3 helicase activity: new prospects for an old drug. *J Antimicrob Chemother* 2012 ; 67 : 1884-94.
- Basavannacharya C, Vasudevan SG. Suramin inhibits helicase activity of NS3 protein of dengue virus in a fluorescence-based high throughput assay format. *Biochem Biophys Res Commun* 2014 ; 453 : 539-44.
- Noble CG, Chen YL, Dong H, et al. Strategies for development of dengue virus inhibitors. *Antiviral Res* 2010 ; 85 : 450-62.
- Muñoz-Jordán JL, Sánchez-Burgos GG, Laurent-Rolle M, et al. Inhibition of interferon signaling by dengue virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 14333-8.
- Zmurko J, Neyts J, Dallmeier K. Flaviviral NS4b, chameleon and jack-in-the-box roles in viral replication and pathogenesis, and a molecular target for antiviral intervention. *Rev Med Virol* 2015 ; 25 : 205-23.
- Cleef KWR van, Overheul GJ, Thomassen MC, et al. Escape mutations in NS4B render dengue virus insensitive to the antiviral activity of the paracetamol metabolite AM404. *Antimicrob Agents Chemother* 2016 ; 60 : 2554-7.
- Moquin SA, Simon O, Karuna R, et al. NITD-688, a pan-serotype inhibitor of the dengue virus NS4B protein, shows favorable pharmacokinetics and efficacy in preclinical animal models. *Sci Trans Med* 2021 ; 13 : eabb2181.
- Xie X, Wang QY, Xu HY, et al. Inhibition of Dengue virus by targeting viral NS4B protein. *J Virol* 2011 ; 85 : 11183-95.
- Goethals O, Kaptein SJF, Kesteley B, et al. Blocking NS3-NS4B interaction inhibits dengue virus in non-human primates. *Nature* 2023 ; 615 : 678-86.
- Kaptejn SJF, Goethals O, Kiemel D, et al. A pan-serotype dengue virus inhibitor targeting the NS3-NS4B interaction. *Nature* 2021 ; 598 : 504-9.
- Liu T, Sun Q, Gu J, et al. Characterization of the tenofovir resistance-associated mutations in the hepatitis B virus isolates across genotypes A to D. *Antiviral Res* 2022 ; 203 : 105348.
- Panya A, Songprakhon P, Panwong S, et al. Cordycepin Inhibits Virus Replication in Dengue Virus-Infected Vero Cells. *Molecules* 2021 ; 26 : 3118.
- Lim SP, Noble CG, Shi P-Y. The dengue virus NS5 protein as a target for drug discovery. *Antiviral Res* 2015 ; 119 : 57-67.
- Yang SNY, Maher B, Wang C, et al. High throughput screening targeting the dengue NS3-NS5 interface identifies antivirals against Dengue, Zika and West Nile viruses. *Cells* 2022 ; 11 : 730.
- Jordheim LP, Durantel D, Zoulim F, et al. Advances in the development of nucleoside and nucleotide analogues for cancer and viral diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2013 ; 12 : 447-64.
- Yap TL, Xu T, Chen YL, et al. Crystal Structure of the Dengue Virus RNA-Dependent RNA Polymerase Catalytic Domain at 1.85-Angstrom Resolution. *J Virol* 2007 ; 81 : 4753-4765.
- Aspdin JL, Jackson RJ. Differential effects of nucleotide analogs on scanning-dependent initiation and elongation of mammalian mRNA translation in vitro. *RNA* 2010 ; 16 : 1130-7.
- Koczor CA, Torres RA, Lewis W. The role of transporters in the toxicity of nucleoside and nucleotide analogs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2012 ; 8 : 665-76.
- Brinkman K, Hofstede HJ ter, Burger DM, et al. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS* 1998 ; 12 : 1735-44.
- Noble CG, Lim SP, Chen YL, et al. Conformational Flexibility of the Dengue Virus RNA-Dependent RNA Polymerase Revealed by a Complex with an Inhibitor. *J Virol* 2013 ; 87 : 5291-5.
- Yokokawa F, Nilar S, Noble CG, et al. Discovery of potent non-nucleoside inhibitors of dengue viral RNA-dependent RNA polymerase from a fragment hit using structure-based drug design. *J Med Chem* 2016 ; 59 : 3935-52.
- DeRoock D, Deen J, Clemens JD. Policymakers' views on dengue fever/dengue haemorrhagic fever and the need for dengue vaccines in four southeast Asian countries. *Vaccine* 2003 ; 22 : 121-9.
- Wahala WMPB, De Silva AM. The human antibody response to dengue virus infection. *Viruses* 2011 ; 3 : 2374-95.
- Guzman MG, Vazquez S. The Complexity of Antibody-Dependent Enhancement of Dengue Virus Infection. *Viruses* 2010 ; 2 : 2649-62.
- Putnak R, Barvir DA, Burrous JM, et al. Development of a purified, inactivated, dengue-2 virus vaccine prototype in vero cells: immunogenicity and protection in mice and rhesus monkeys. *J Infect Dis* 1996 ; 174 : 1176-84.

47. Putnak R, Cassidy K, Conforti N, et al. Immunogenic and protective response in mice immunized with a purified, inactivated, Dengue-2 virus vaccine prototype made in fetal rhesus lung cells. *Am J Trop Med Hyg* 1996 ; 55 : 504–10.
48. Robert Putnak J, Collier BA, Voss G, et al. An evaluation of dengue type-2 inactivated, recombinant subunit, and live-attenuated vaccine candidates in the rhesus macaque model. *Vaccine* 2005 ; 23 : 4442–52.
49. Simmons M, Burgess T, Lynch J, et al. Protection against dengue virus by non-replicating and live attenuated vaccines used together in a prime boost vaccination strategy. *Virology* 2010 ; 396 : 280–8.
50. Clements DE, Collier BAG, Lieberman MM, et al. Development of a recombinant tetravalent dengue virus vaccine: Immunogenicity and efficacy studies in mice and monkeys. *Vaccine* 2010 ; 28 : 2705–15.
51. Govindarajan D, Meschino S, Guan L, et al. Preclinical development of a dengue tetravalent recombinant subunit vaccine: Immunogenicity and protective efficacy in nonhuman primates. *Vaccine* 2015 ; 33 : 4105–16.
52. Shukla R, Ramasamy V, Shanmugam RK, et al. Antibody-dependent enhancement: a challenge for developing a safe Dengue vaccine. *Front Cell Infect Microbiol* 2020 ; 10.
53. Kochel T, Wu SJ, Raviprakash K, et al. Inoculation of plasmids expressing the dengue-2 envelope gene elicit neutralizing antibodies in mice. *Vaccine* 1997 ; 15 : 547–52.
54. Kochel TJ, Raviprakash K, Hayes CG, et al. A dengue virus serotype-1 DNA vaccine induces virus neutralizing antibodies and provides protection from viral challenge in Aotus monkeys. *Vaccine* 2000 ; 18 : 3166–73.
55. Beckett CG, Tjaden J, Burgess T, et al. Evaluation of a prototype dengue-1 DNA vaccine in a Phase 1 clinical trial. *Vaccine* 2011 ; 29 : 960–8.
56. Danko JR, Kochel T, Teneza-Mora N, et al. Safety and Immunogenicity of a Tetravalent Dengue DNA Vaccine Administered with a Cationic Lipid-Based Adjuvant in a Phase 1 Clinical Trial. *The American J Trop Med Hyg* 2018 ; 98 : 849–56.
57. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, et al. mRNA vaccines: a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov* 2018 ; 17 : 261–79.
58. Dieu-Nosjean MC, Teillaud JL. Prix Nobel de physiologie ou médecine 2023 : Katalin Karikó et Drew Weissman – Une révolution vaccinale portée par la recherche fondamentale en immunologie et en biologie moléculaire. *Med Sci (Paris)* 2024 ; 40 : 186–91.
59. Kim J, Eygeris Y, Gupta M, et al. Self-assembled mRNA vaccines. *Adv Drug Deliv Rev* 2021 ; 170 : 83–112.
60. Pitard B, Pitard I. « reNaissance » des biothérapies par ARN. *Med Sci (Paris)* 2024 ; 40 : 525–33.
61. Roth C, Cantaert T, Colas C, et al. A Modified mRNA Vaccine Targeting Immunodominant NS Eitopes Protects Against Dengue Virus Infection in HLA Class I Transgenic Mice. *Front Immunol* 2019 ; 10 : 1424.
62. Wollner CJ, Richner M, Hassert MA, et al. A Dengue Virus Serotype 1 mRNA-LNP Vaccine Elicits Protective Immune Responses. *J Virol* 2021 ; 95 : e02482–20.
63. Chen JM, Fan YC, Lin JW, et al. Bovine Lactoferrin Inhibits Dengue Virus Infectivity by Interacting with Heparan Sulfate, Low-Density Lipoprotein Receptor, and DC-SIGN. *Int J Mol Sci* 2017 ; 18 : 1957.
64. Alen MMF, Burghgraeve TD, Kaptein SJF, et al. Broad Antiviral Activity of Carbohydrate-Binding Agents against the Four Serotypes of Dengue Virus in Monocyte-Derived Dendritic Cells. *PLoS One* 2011 ; 6 : e21658.
65. Cui X, Wu Y, Fan D, et al. Peptides P4 and P7 derived from E protein inhibit entry of dengue virus serotype 2 via interacting with  $\beta 3$  integrin. *Antiviral Res* 2018 ; 155 : 20–7.
66. Pujol CA, Ray S, Ray B, et al. Antiviral activity against dengue virus of diverse classes of algal sulfated polysaccharides. *Int J Biol Macromol* 2012 ; 51 : 412–6.
67. Recalde-Reyes DP, Rodríguez-Salazar CA, Castaño-Osorio JC, et al. PD1 CD44 antiviral peptide as an inhibitor of the protein-protein interaction in dengue virus invasion. *Peptides* 2022 ; 153 : 170797.
68. Panya A, Sawasdee N, Junking M, et al. A peptide inhibitor derived from the conserved ectodomain region of DENV membrane (M) protein with activity against Dengue virus infection. *Chem Biol Drug Design* 2015 ; 86 : 1093–104.
69. Poh MK, Yip A, Zhang S, et al. A small molecule fusion inhibitor of dengue virus. *Antiviral Res* 2009 ; 84 : 260–6.
70. Kampmann T, Yennamalli R, Campbell P, et al. *In silico* screening of small molecule libraries using the dengue virus envelope E protein has identified compounds with antiviral activity against multiple flaviviruses. *Antiviral Res* 2009 ; 84 : 234–41.
71. Wang QY, Patel SJ, Vangrevelinghe E, et al. A small-molecule Dengue virus entry inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother* 2009 ; 53 : 1823–31.
72. Abdul Ahmad SA, Palanisamy UD, Khoo JJ, et al. Efficacy of geraniin on dengue virus type-2 infected BALB/c mice. *Virology* 2019 ; 16 : 26.
73. Byrd CM, Grosenbach DW, Berhanu A, et al. Novel Benzoxazole Inhibitor of Dengue Virus Replication That Targets the NS3 Helicase. *Antimicrob Agents Chemother* 2013 ; 57 : 1902–12.
74. Rothan HA, Abdulrahman AY, Sasikumer PG, et al. Protegrin-1 Inhibits Dengue NS2B-NS3 Serine Protease and Viral Replication in MK2 Cells. *BioMed Res Int* 2012 ; 2012 : 251482.
75. Rothan HA, Han HC, Ramasamy TS, et al. Inhibition of dengue NS2B-NS3 protease and viral replication in Vero cells by recombinant retrocyclin-1. *BMC Infect Dis* 2012 ; 12 : 314.
76. Bhakat S, Delang L, Kaptein S, et al. Reaching beyond HIV/HCV: nelfinavir as a potential starting point for broad-spectrum protease inhibitors against dengue and chikungunya virus. *RSC Adv* 2015 ; 5 : 85938–49.
77. Cregar-Hernandez L, Jiao GS, Johnson AT, et al. Small Molecule Pan-Dengue and West Nile Virus NS3 Protease Inhibitors. *Antivir Chem Chemother* 2011 ; 21 : 209–17.
78. Wang QY, Dong H, Zou B, et al. Discovery of Dengue Virus NS4B Inhibitors. *J Virol* 2015 ; 89 : 8233–44.
79. Tarantino D, Cannalire R, Mastrangelo E, et al. Targeting flavivirus RNA dependent RNA polymerase through a pyridobenzothiazole inhibitor. *Antiviral Res* 2016 ; 134 : 226–35.
80. Lim SP, Noble CG, Seh CC, et al. Potent Allosteric Dengue Virus NS5 Polymerase Inhibitors: Mechanism of Action and Resistance Profiling. *PLoS Pathog* 2016 ; 12 : e1005737.
81. Yin Z, Chen YL, Schul W, et al. An adenosine nucleoside inhibitor of dengue virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 20435–39.
82. Nguyen NM, Tran CNB, Phung LK, et al. A Randomized, double-blind placebo controlled trial of balapiravir, a polymerase inhibitor, in adult Dengue patients. *J Infect Dis* 2013 ; 207 : 1442–50.
83. Diaz C, Koren M, Lin L, et al. Safety and immunogenicity of different formulations of a tetravalent Dengue purified inactivated vaccine in healthy adults from puerto rico: final results after 3 years of follow-up from a randomized, placebo-controlled phase i study. *Am J Trop Med Hyg* 2020 ; 102 : 951–4.
84. Schmidt AC, Lin L, Martinez LJ, et al. Phase 1 randomized study of a tetravalent Dengue purified inactivated vaccine in healthy adults in the United States. *Am J Trop Med Hyg* 2017 ; 96 : 1325–37.
85. Collier BAG, Clements DE, Bett AJ, et al. The development of recombinant subunit envelope-based vaccines to protect against dengue virus induced disease. *Vaccine* 2011 ; 29 : 7267–75.
86. Manoff SB, Sausser M, Falk Russell A, et al. Immunogenicity and safety of an investigational tetravalent recombinant subunit vaccine for dengue: results of a Phase I randomized clinical trial in flavivirus-naïve adults. *Hum Vaccines Immunother* 2019 ; 15 : 2195–204.

---

**TIRÉS À PART**  
A.B. Failloux