



De la désactivation du virus *in vitro* à la pertinence clinique : un spray buccal contenant du glycérol et de la trypsine de morue enrayer le rhume

Tanja Schütt, PhD, Matthias Löhn, PhD

In vitro, la trypsine associée au glycérol a mené à une désactivation de virus courants du rhume. Une étude pilote et une étude comparative multicentrique ont évalué la réduction de la charge virale in vivo et l'amélioration de la qualité de vie après l'utilisation des substances actives sous forme de spray buccal chez des sujets atteints d'un rhume courant. Les résultats ont montré une diminution de la charge virale et de la durée du rhume ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie.

In vitro, la trypsine associée au glycérol a mené à une désactivation de virus courants du rhume. Une étude pilote et une étude comparative multicentrique ont évalué la réduction de la charge virale in vivo et l'amélioration de la qualité de vie après l'utilisation des substances actives sous forme de spray buccal chez des sujets atteints d'un rhume courant.

Les résultats ont montré une diminution de la charge virale et

de la durée du rhume ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie.

Désactivation du virus – une méthode de traitement du rhume intéressante

La trypsine de cabillaud est une protéase à sérine issue du poisson d'eau froide, qui présente des propriétés anti-inflammatoires [1]. Il a été démontré que l'association de cette

Tableau : La capacité du spray buccal à désactiver les virus est représentée sous forme de moyenne de réduction \log_{10} et de pourcentage de désactivation par souche virale [2, 3].

VIRUS	REDUCTION LOG 10 (MOYENNE)	DÉSACTIVATION EN POURCENTAGE
Rhinovirus type 1A	1,08 \log_{10}	91,7 %
Rhinovirus type 42	1,14 \log_{10}	92,8 %
Virus de la grippe A humaine	1,51 \log_{10}	96,9 %
VRS	2,94 \log_{10}	99,9 %
Adénovirus type 2	0,45 \log_{10}	64,5 %
Coronavirus humain*	2,88 \log_{10}	99,9 %

* Les coronavirus humains courants, y compris les types 229E, NL63, OC43 et HKU1, provoquent généralement des affections des voies respiratoires supérieures légères à modérées, comme le rhume. Ces informations concernent les coronavirus humains courants, à ne pas confondre avec le SARS-CoV-2 ou la Covid 19 [6].

enzyme avec le glycérol désactivait plusieurs virus du rhume in vitro (tableau) [2, 3]. Compte tenu de la grande diversité des virus vulnérables, elle est devenue un candidat intéressant pour le traitement précoce du rhume. En effet, plus de 200 types de virus ayant une sérologie différente sont responsables des IVRS humaines, majoritairement des rhinovirus [4]. Ils provoquent ainsi 2 à 4 épisodes de rhume par an chez l'adulte, et même 6 à 8 chez l'enfant [5].

Du cadre in vitro à l'environnement in vivo : application du spray buccal 6 fois par jour

Bien que, selon les descriptions qui en sont données, le rhinovirus se réplique idéalement à 33 °C [7], il est présent dans les voies respiratoires inférieures [7]. Cela pourrait s'expliquer par le fait qu'il s'agit d'un sous-produit du transport mucociliaire rapide, et par le nettoyage du nez avant l'inoculation du virus, ainsi que par l'accroissement de la respiration par la bouche due à une obstruction nasale après l'inoculation.

L'oropharynx, qui sert de portail vers les voies respiratoires inférieures, semble être une zone où tout se regroupe et où l'application d'une couche protectrice de trypsine de morue et de glycérol piégeant le virus serait très pertinente. Le « lavage » physiologique correspond à l'étape de définition de la fréquence d'application, car la demi-vie d'activité de la trypsine de morue est assez longue à la température du corps humain (environ 0,7 jour) [8].

Pertinence clinique dans le rhume : la réduction de la charge de rhinovirus de plus de 99 % dans l'oropharynx accompagnée d'une baisse significative de la sévérité des

symptômes divise par deux la durée du rhume et améliore la qualité de vie des patients enrhumés.

Étude pilote couronnée de succès chez 46 volontaires adultes en bonne santé.

Les participants ont reçu le rhinovirus 16 et un taux d'infection de 76 % a été obtenu. Le traitement avec le spray buccal administré 6 fois par jour pendant 10 jours a entraîné une réduction significative de la charge virale totale (moyenne de $7,4 \times 10^3$ copies/mL) dans l'oropharynx par rapport au groupe placebo ($6,3 \times 10^{11}$ copies/mL ; $p = 0,023$), ce qui correspond à une réduction de la charge virale de plus de 99 %. En outre, le spray buccal a permis de réduire significativement le nombre de jours avec les symptômes du rhume de 6,5 à 3,0 jours ($p = 0,014$) [9].

Étude de confirmation, prospective, randomisée à groupes parallèles portant sur 267 sujets atteints d'un rhume acquis naturellement.

L'efficacité du spray buccal a été évaluée en termes de qualité de vie grâce au questionnaire WURSS-21 (Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey-21) sur la qualité de vie et l'échelle de Jackson (système évaluant les scores subjectifs individuels de 8 symptômes respiratoires), et une échelle pour évaluer le mal de gorge [10]. Les trois échelles des symptômes ont démontré une amélioration statistiquement significative. Les paramètres de qualité de vie étaient les suivants : avoir une pensée claire, bien dormir, respirer facilement, marcher, monter les escaliers, faire de l'exercice, accomplir des activités quotidiennes, travailler à l'extérieur et faire des tâches ménagères, interagir avec autrui, vivre sa vie personnelle. Il est intéressant de constater que la nécessité d'utiliser des médicaments soulageant les

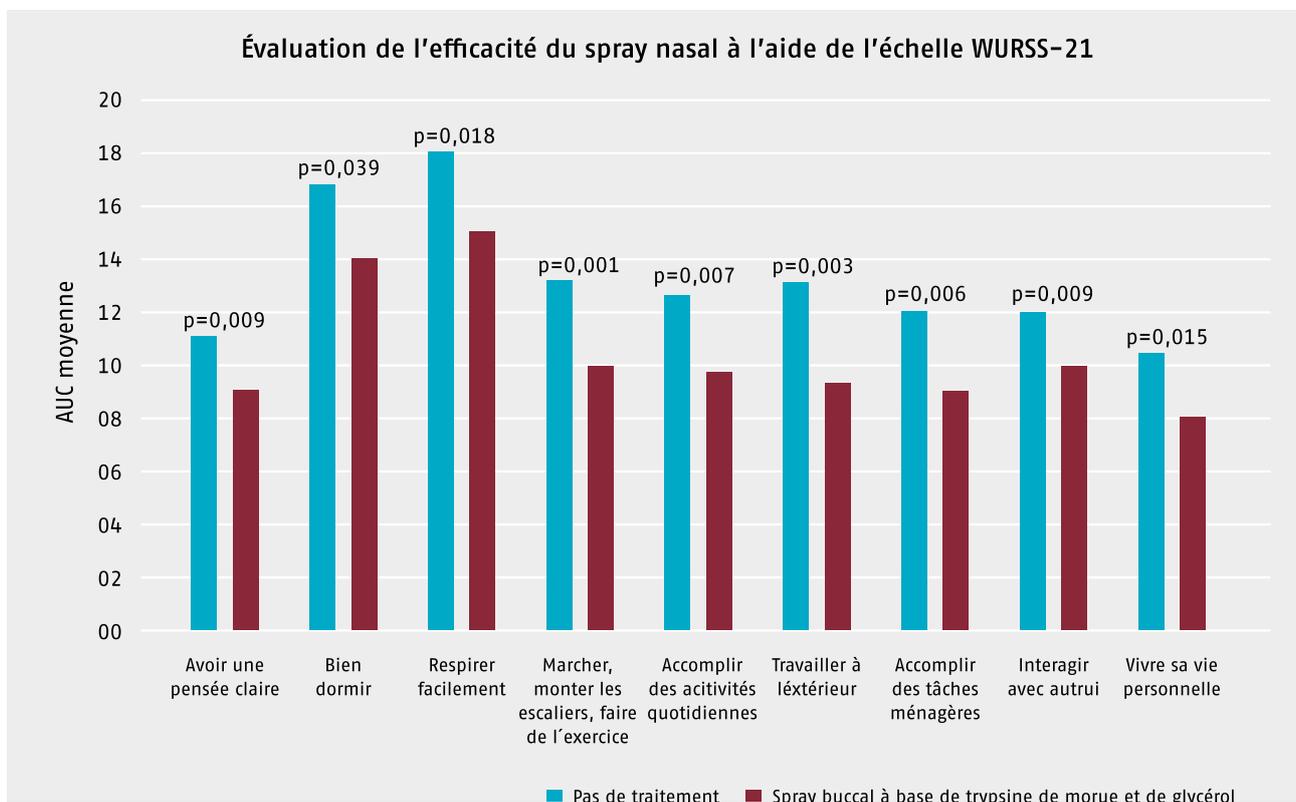


Figure: Evaluation of the mouth spray efficacy using the WURSS-21 scaling. Quality of Life has been scored and shown as a mean AUC of subscore single items of day 1-7. The higher score, the more negative impact on Quality of Life [10].

symptômes en complément a été réduite [10].

Preuves concrètes : des questionnaires ont révélé un nombre réduit de jours de maladie dans différents groupes, comme les athlètes de compétition et d'endurance, le personnel de soins des personnes âgées ou le personnel d'assistance maternelle. Un rhume ne met pas en jeu le pronostic vital, bien que l'on en ait parfois l'impression, tant la qualité de vie est impactée, ce qui va de pair avec l'absentéisme au travail et l'incapacité à passer la journée correctement. Des questionnaires ayant différentes conceptions ont systématiquement révélé un nombre réduit de jours de maladie lorsque le spray buccal est appliqué dès le début du rhume. Les groupes étudiés étaient des athlètes de compétition [11], des athlètes d'endurance [12, 13], du personnel d'assistance maternelle [14] et du personnel de soins des personnes âgées [15].

Conclusion

La trypsine de cabillaud et le glycérol ont désactivé plusieurs virus du rhume in vitro, ce qui fait de l'association un candidat prometteur dans le traitement du rhume. Appliquée sous forme de spray buccal in vivo, elle a réduit la charge de rhinovirus de plus de 99 % dans l'oropharynx. Des études cliniques ont apporté la preuve du concept et ont démontré une réduction significative de la sévérité des symptômes du rhume en divisant par deux la durée du rhume, avec une amélioration significative de plusieurs paramètres de qualité de vie. L'application pratique par le spray buccal offre un traitement du rhume facile et hygiénique, même en cas d'écoulement ou de congestion nasale, voire en complément à un autre traitement symptomatique. D'après les résultats positifs, plusieurs groupes de patients ayant répondu aux questionnaires dans un contexte réel ont perçu un bénéfice clair. Cela pose inévitablement la question suivante : qui est très souvent exposé aux virus du rhume ? Les parents de jeunes enfants, le personnel de pharmacie... la liste semble interminable.

Références bibliographiques

1. Gudmundsdóttir A and Pálsdóttir HM. Atlantic cod trypsins: from basic research to practical applications. *Mar Biotechnol* (NY). 2005;7(2):77–88.
2. Stefansson et al, A medical device forming a protective barrier that deactivates four major common cold viruses. *Virology Research Reviews* 2017;1(5):1–3.
3. Stefansson B, Gudmundsdóttir Á, Clarsund M. ColdZyme forms a protective barrier in the throat that deactivates five major common cold viruses. *Swedish Otolaryngology Congress*, Apr 2018. <https://www.enzymatica.se/files/Main/18091/2752911/999769.pdf> (accessed 25.09.2020)

4. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(11):718–25.
5. Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. *Lancet*. 2003;361(9351):51–9.
6. Common Human Coronaviruses. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases; <https://www.cdc.gov/coronavirus/general-information.html> (accessed 25.09.2020)
7. Greenberg SB. Update on Human Rhinovirus and Coronavirus Infections. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37(4):555–71.
8. Stefansson B, Helgadóttir L, Olafsdóttir S, Gudmundsdóttir A, Bjarnason JB. Characterization of cold-adapted Atlantic cod (*Gadus morhua*) trypsin I-kinetic parameters, autolysis and thermal stability. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. 2010 Feb;155(2):186–94.
9. Clarsund, M., Fornbacke, M., Uller, L., Johnston, S. and Emanuelsson, C. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Clinical Study on ColdZyme® Mouth Spray against Rhinovirus-Induced Common Cold. *Open Journal of Respiratory Diseases* 2017;7:125–35.
10. Lindberg F. Multi-symptom Relief and Improvement of Quality of Life - A Comparative Multicenter Trial on ColdZyme® Mouth Spray in Common Cold. Presentation at the Swedish ENT days 2009 <https://mb.cision.com/Main/18091/2752910/999768.pdf> and <https://www.enzymatica.se/files/Main/PDF/LindbergetalMultisymptomReliefandImprovementofQoLAComparativeMulticenterTrialonColdZymeinCommonColdENTDays912AprilMLOSE.pdf> (accessed 09/2020)
11. Blom, U. and Nelson, I. User Experience of ColdZyme Mouth Spray against Common Cold in Competitive Athletes. *Open Journal of Respiratory Diseases* 2018;8:13–20.
12. Davison G. Pilot study: Does ColdZyme® mouth spray reduce upper respiratory tract infection incidence or duration in endurance athletes? *J Otol Rhinol* 2018, Vol. 7.
13. Davison G, et al. ColdZyme® Mouth Spray reduces duration of upper respiratory tract infection symptoms in endurance athletes under free living conditions. *European Journal of Sport Science*, 2020.
14. Clarsund M. Evaluation of ColdZyme Mouth Spray against Common Cold in Preschool Staff. *Open Journal of Respiratory Diseases* 2017;7:136–40.
15. Clarsund M, Persson C. Evaluation of ColdZyme Mouth Spray against Common Cold in Elderly Care Personnel. *Open Journal of Respiratory Diseases* 2017;7:12–7. doi: 10.4236/ojrd.2017.71002.

Conflit d'intérêts : T. Schütt et M. Löhn sont des employés de Sanofi

Divulgations : Rédaction médicale et publication financées par Sanofi Aventis Deutschland GmbH.

Information sur le manuscrit

Soumis le: 20.11.2020

Accepté le: 03.01.2021

Publié le: 16.08.2021