

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
7 août 2008 (07.08.2008)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2008/093005 A2

- (51) Classification internationale des brevets :
A61K 49/00 (2006.01) A61B 10/00 (2006.01)
A21D 13/00 (2006.01)
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2007/002083
- (22) Date de dépôt international :
14 décembre 2007 (14.12.2007)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
0611099 18 décembre 2006 (18.12.2006) FR
- (71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) : UNI-
VERSITE DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS [FR/FR];
28, avenue de Valrose, Parc de Valrose, B.P. 2135, F-06103
Nice Cedex 2 (FR). CENTRE HOSPITALIER UNI-
VERSITAIRE DE NICE [FR/FR]; Hôpital de Cimiez,
4, avenue de Cimiez, B.P. 1179, F-06003 Nice Cedex 01
(FR).
- (72) Inventeur; et
- (75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : MADINIER,
Isabelle [FR/FR]; 5 ter, avenue Leopod II, F-06000 Nice
(FR).
- (74) Mandataire : MACQUET, Christophe; Macquet & As-
sociés, Arche des Dolines, 7, rue Soutrane, F-06560 Sophia
Antipolis (FR).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publiée :
— sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport

(54) Title: PREPARATION FOR DETECTION OF A SALIVARY MALFUNCTION

(54) Titre : PREPARATION POUR LA DETECTION D'UN DEFAUT DE LA FONCTION SALIVAIRE

(57) Abstract: The invention relates to the use of a solid preparation for the production of a means for detecting salivary malfunction in an individual. The invention further relates to the use thereof as a nutritional supplement, a method for production of said preparation and a kit for carrying out a detection method. Said preparation comprises a powder or a biscuit which may be broken up by the mere action of the tongue of an individual, or granules which may be broken up by the mere action of the tongue of an individual, wherein the appearance, smell and/or the taste of said preparation do not stimulate the salivary secretion by the individual. Said preparation is placed in the mouth and then swallowed by an individual in a measurable swallowing time, said swallowing time depending essentially just on the presence or absence of a salivary malfunction of the individual. The invention is particularly of use in the detection of hyposialia. The invention is further of use as a nutritional supplement.

(57) Abrégé : L'invention concerne l'utilisation d'une préparation solide pour la fabrication d'un moyen de détection d'un défaut de la fonction salivaire chez un individu. Elle concerne en outre l'utilisation en tant que complément nutritionnel d'une préparation selon l'invention, un procédé de fabrication d'une préparation selon l'invention et un kit pour la mise en œuvre d'un procédé de détection. La préparation selon l'invention comprend une poudre, ou un biscuit friable par la seule action de la langue d'un individu, ou des granulés friables par la seule action de la langue d'un individu, la vue, l'odeur et/ou le goût de ladite préparation ne stimulant pas la sécrétion salivaire de l'individu, ladite préparation étant mise en bouche puis déglutie par un individu dans un temps de déglutition mesurable, ledit temps de déglutition dépendant essentiellement uniquement de la présence ou de l'absence d'un défaut de la fonction salivaire de l'individu. L'invention s'applique, en particulier, à la détection de l'hyposialie. L'invention est également utile en tant que complément nutritionnel.

WO 2008/093005 A2

PREPARATION POUR LA DETECTION D'UN DEFAUT DE LA FONCTION
SALIVAIRE

L'invention concerne l'utilisation d'une préparation
5 solide pour la fabrication d'un moyen de détection d'un
défaut de la fonction salivaire chez un individu. Elle
concerne en outre l'utilisation de cette préparation, un
kit comprenant ladite préparation, ainsi que
l'utilisation de cette préparation en tant que complément
10 nutritionnel.

Les défauts de la fonction salivaire détectés au
moyen de la préparation selon l'invention sont, en
particulier, l'hyposialie, l'asialie et la xérostomie.
L'hyposialie est une diminution de la fabrication de
15 salive par les glandes salivaires, qui provoque une
sécheresse buccale. L'asialie est une absence totale de
sécrétion de salive. La xérostomie est une forme de
sécheresse excessive de la bouche, secondaire à une
hyposialie ou à une asialie.

20 L'hyposialie présente une prévalence importante chez
les personnes âgées. Elle entraîne des douleurs, des
troubles fonctionnels (déglutition, mastication,
phonation), des perturbations de l'appétit (dysphagie,
dysgueusie, dénutrition avec complications chez les
25 personnes âgées), des difficultés pour parler, des
infections orales (caries à progression rapide,
candidoses) responsables d'extractions dentaires
multiples et d'intolérances aux prothèses, ainsi qu'une
augmentation du risque de fausses routes, de pneumonies
30 d'inhalation et d'infections nosocomiales pulmonaires,
notamment, lorsque les personnes âgées sont
hospitalisées.

Les causes de ce défaut de la fonction salivaire
sont bien souvent :

35 - d'origine systémique : syndrome de Gougerot-
Houwer-Sjögren, maladie de Parkinson, états anxio-

dépressifs, SIDA, hypertension artérielle ou diabète non traités ;

- liées à certaines pathologies sialoprives des glandes salivaires ;

5 - d'origine médicamenteuse : diurétiques, psychotropes, antalgiques centraux, antihistaminiques, antihypertenseurs, antiarythmiques, expectorants, antitussifs etc... (il y a plus de 400 médicaments à effets sialoprives) ;

10 - en rapport avec une radiothérapie intéressant les glandes salivaires, telle que les radiothérapies des cancers ORL ;

- liées à une déshydratation, même minime, de l'organisme (lorsque celui-ci perd seulement 8 % de son eau, il y a inhibition de la sécrétion salivaire) ; ou

15 - en rapport avec l'utilisation de drogues ou la consommation de tabac.

La sécheresse buccale est un signe subjectif mal corrélé avec la mesure du flux salivaire ou sialométrie. Certains individus peuvent se plaindre d'une sensation de bouche sèche, alors que la mesure de leur flux salivaire est normale. Inversement, certains individus ont une diminution mesurée et objective de leur flux salivaire, avec un retentissement sur leur état de santé bucco-

20 dentaire ou leur état nutritionnel, sans se plaindre de sécheresse buccale. Le simple interrogatoire des patients est donc sans valeur pour prendre une décision thérapeutique, comme par exemple modifier un traitement médicamenteux. De même, les examens cliniques sont des

25 moyens peu fiables pour identifier un défaut modéré de la fonction salivaire. On connaît cependant différents tests de mesure du flux salivaire, ou sialométrie, notamment décrits par Jehl-Pietri C. et al dans « *Buccal dryness, xerostomia and measurement of salivary secretory activity* » - Ann. Med. Interne (Paris) 1997 ; 148(3):

30 209-16.

Parmi ces tests, le test à la cire consiste à stimuler la fonction salivaire d'un sujet par la mastication d'une cire, par exemple, de paraffine, puis à faire cracher par le sujet le plus de salive possible dans un récipient en un temps donné. On mesure alors le volume de salive excrétée par unité de temps avec un dispositif gradué.

En pratique, si le sujet mastique 1,5 g de cire pendant 10 minutes, et si on recueille toute la salive excrétée, on déduit alors du volume de salive excrété la présence ou l'absence d'une hyposialie comme suit :

- supérieur ou égale à 10 ml/10 minutes : pas d'hyposialie ;
- inférieur à 10 ml/10 minutes et supérieur ou égal à 5 ml/10 minutes : hyposialie
- inférieur à 7 ml/ 10 mn : hyposalivation et augmentation du risque; et
- inférieur à 5 ml/ 10 minutes : hyposialie sévère.

Une variante du test à la cire consiste à tester la fonction de mastication d'un sujet en lui demandant de mâcher une composition pour test dentaire imprégnée d'un réactif de détection puis à déterminer la quantité de réactif de détection ayant migré dans la salive.

La mise en œuvre de ce test, ou de la variante correspondante, est toutefois difficile. En effet, le test s'avère long à réaliser et manque de fiabilité. Ainsi, l'effort musculaire (muscles masticatoires) exigé du patient, qui consiste en une mastication active pendant un temps de 10 minutes, est considérable et les personnes âgées qui ne présentent pas un bon état dentaire ne peuvent bien souvent pas effectuer le test. De plus, le test nécessite des précautions pour manipuler la salive qui est un liquide biologique très contaminant. Dans tous les cas, le test nécessite l'intervention d'un professionnel de la santé.

Le test au sucre consiste à placer un morceau de sucre n°4 sous la pointe de la langue d'un sujet assis,

qui ne déglutit pas et dont le visage est tourné vers le sol. En cas de xérostomie, le sucre n'est pas fondu au bout de 3 minutes. Ce test est facile à mettre en œuvre mais il est imprécis et douloureux s'il y a des caries dentaires.

Le test à la compresse consiste à expulser totalement la salive de la bouche d'un sujet, à mâcher pendant 2 minutes une compresse de 10 cm sur 10 cm pliée en quatre et préalablement pesée, à peser la compresse à nouveau après 2 minutes, ce qui permet d'évaluer la quantité de salive sécrétée. En moyenne chez un individu sain, cette quantité est de 5 g/2 minutes. Un sujet présente une xérostomie certaine si cette quantité est inférieure à 2,5 g/2 minutes, ainsi que le décrivent Kohler PF et Winter ME dans « *A quantitative test for xerostomia. The Saxon test, an oral equivalent of the Schirmer test.* » - *Arthritis Rheum.* 1985 Oct ; 28(10) : 1128-32. Ce test nécessite l'utilisation d'une balance de précision.

Les mesures du flux salivaire après cathétérisme sont couramment réalisées aux USA, en Australie et dans les pays scandinaves, mais uniquement dans les études cas/témoins. La mesure des flux salivaires après cathétérisme permet de déterminer de manière globale ou séparément la sécrétion salivaire des différentes glandes salivaires à l'état basal et après stimulation. Une telle mesure est très lourde à réaliser, et ne peut l'être qu'en milieu médicalisé.

Tous ces tests nécessitent des précautions pour manipuler la salive, ainsi que l'intervention d'un professionnel de la santé.

Aussi, il n'existe pas actuellement de méthode fiable, rapide, simple et pouvant être réalisée par le sujet lui-même pour tester la fonction salivaire, en particulier pour dépister une hyposialie.

Considérant ce qui précède, un problème que se propose de résoudre la présente invention est de fournir un moyen permettant de réaliser un test d'identification d'un défaut de la fonction salivaire chez un individu, qui ne présente pas les inconvénients des autres tests, et dont la mise en œuvre, effectuée par du personnel médical ou non, voire par le patient lui-même, s'avère rapide et sans difficulté, le test selon l'invention étant en outre fiable et présentant des risques de contamination microbienne réduits ou nuls.

La solution proposée de l'invention à ce problème posé a pour premier objet l'utilisation d'une préparation solide pour la fabrication d'un moyen de détection d'un défaut de la fonction salivaire chez un individu, ladite préparation comprenant une poudre, ou un biscuit friable par la seule action de la langue d'un individu, ou des granulés friables par la seule action de la langue d'un individu, la vue, l'odeur et/ou le goût de ladite préparation ne stimulant pas la sécrétion salivaire de l'individu, ladite préparation étant mise en bouche puis déglutie par un individu dans un temps de déglutition mesurable, ledit temps de déglutition dépendant essentiellement uniquement de la présence ou de l'absence d'un défaut de la fonction salivaire de l'individu.

De manière avantageuse, la vue, l'odeur et le goût de la préparation ne stimulent pas la sécrétion salivaire de l'individu ; la préparation étant destinée à la mise en œuvre d'un procédé de détection d'un défaut de la fonction salivaire chez un individu, ledit procédé comprend les étapes selon lesquelles :

- on mesure le temps écoulé entre la mise en bouche de la préparation et sa déglutition chez cet individu ; et
- on compare ce temps écoulé à une valeur de temps référence spécifique de la préparation ; ledit procédé comprend en outre une étape selon laquelle on déduit de

cette comparaison la présence ou l'absence d'un défaut de fonction salivaire chez l'individu ; le défaut de la fonction salivaire est une hyposialie ; la préparation comprend entre 58% et 68% de son poids en farine, entre 5 26,5% et 36,5% de son poids en matière grasse, et entre 1,5% et 9,5% de son poids en œuf.

L'invention a pour second objet l'utilisation en tant que complément nutritionnel d'une préparation selon l'invention, la préparation comprenant en outre un 10 additif.

De manière avantageuse, l'additif est choisi parmi un élément nutritif, des composés prébiotiques, des microorganismes probiotiques, des huiles essentielles, des plantes ou extraits de plantes, seuls ou en mélange ; 15 l'additif est un élément nutritif choisi parmi des vitamines, des sels minéraux, des protéines, des glucides, des lipides, des acides aminés, ou d'autres composés organiques métabolisables ; l'additif est un principe actif.

L'invention a pour troisième objet un procédé de fabrication d'une préparation selon l'invention, ce procédé comprenant les étapes selon lesquelles :

- on prépare un mélange comprenant de 58% à 68% de son poids en farine, de 26,5% à 36,5% de son poids en 25 matière grasse, de préférence en huile végétale, et de 1,5% à 9,5% de son poids en blanc d'œuf, puis ;

- on cuit ce mélange 15 à 25 minutes à une température comprise entre 160°C et 200°C.

L'invention a pour quatrième objet un kit pour la 30 mise en œuvre d'un procédé de détection d'un défaut de la fonction salivaire chez un individu, ce kit comprenant une préparation selon l'invention et une indication sur son utilisation.

L'invention sera mieux comprise à la lecture de la 35 description non limitative qui suit et des dessins qui l'accompagnent, dans lesquels :

- la figure 1 illustre la corrélation entre la sialométrie et le temps de déglutition observé dans le cadre d'une étude réalisée par la demanderesse ; et

- la figure 2 est une courbe ROC (courbe de caractéristiques d'efficacité) de la qualité discriminante du temps de déglutition dans la détection d'hyposialie.

L'invention a pour premier objet une préparation, et son utilisation pour la mise en œuvre d'un procédé de détection d'un défaut de la fonction salivaire chez un individu, de préférence l'hyposialie. La préparation et son utilisation pour la mise en œuvre dudit procédé présentent les caractéristiques décrites ci-après.

Les défauts de la fonction salivaire détectés selon l'invention comprennent l'hyposialie et la xérostomie. L'hyposialie est une diminution de la fabrication de salive par les glandes salivaires, qui provoque une sécheresse buccale. La xérostomie est une forme de sécheresse excessive de la bouche, secondaire à une hyposialie ou à une asialie. L'asialie est une absence totale de sécrétion de salive, dont la détection par simple examen de la bouche est suffisant.

L'individu est une personne humaine, quel que soit son âge, et capable de s'alimenter seule, de façon normale, par voie orale. Il s'agit en particulier de personnes âgées ou présentant un défaut de la sécrétion salivaire dû à la consommation de médicaments, une radiothérapie de la tête et du cou, une infection par le virus de l'hépatite C, ou un syndrome sec. Cependant, l'individu ne doit pas avoir de défaut anatomique de la cavité buccale, telles que des séquelles de chirurgie maxillo-faciale ou des communications bucco-sinusiennes. L'individu ne doit pas avoir non plus de troubles de la déglutition, par exemple suite à un accident vasculaire cérébral.

Le procédé selon l'invention comprend une pluralité d'étapes.

Selon une première étape, on mesure le temps écoulé entre la mise en bouche d'un biscuit et sa déglutition.

5 La mesure selon cette première étape peut être effectuée par toute personne. Par exemple, elle peut être effectuée par du personnel médical ou non médical, ou par l'individu lui-même.

10 La mise en bouche du biscuit selon cette première étape correspond au moment à partir duquel la préparation est effectivement dans la bouche de l'individu, par exemple posée sur sa langue.

15 La vue, l'odeur et/ou le goût de la préparation ne stimulent pas la sécrétion salivaire de l'individu. En particulier, la préparation selon l'invention n'a substantiellement pas de goût et/ou pas d'odeur perceptibles par les sens de l'individu et/ou susceptibles de stimuler la sécrétion salivaire dudit individu. De préférence, elle ne présente pas non plus de
20 couleur vive, pour cette même raison.

Par ailleurs, la préparation est solide, et non liquide. Elle peut comprendre, ou plus préférentiellement, être sous forme d'une poudre, de sorte que l'individu qui met en bouche la poudre n'a pas
25 à l'émettre, et n'a donc pas à mastiquer. La préparation peut également comprendre, ou plus préférentiellement, être sous forme d'un biscuit ou de granulés, le biscuit et les granulés étant friables par la seule action de la langue. Ainsi, l'individu qui met en bouche le biscuit ou
30 les granulés peut les émettre, par exemple en les tenant entre sa langue et son palais, éventuellement en amenant sa langue contre son palais, sans l'intervention de ses dents, sans mastication. En pratique, un individu n'utilise spontanément que sa langue pour émettre le
35 biscuit ou les granulés, même s'il a une dentition saine.

Le biscuit et les granulés selon l'invention sont sensiblement plus friables que les biscuits et les granulés connus dans l'alimentation.

Le biscuit peut être de formes, de dimensions et de poids divers. La forme du biscuit peut être substantiellement discoïdale, par exemple avec un diamètre de 2 à 3 cm et une épaisseur de 0,5 à 1 cm. Son poids peut être compris entre 3 et 6 g, de préférence entre 5 et 5,7 g et, plus préférentiellement 5 g.

La poudre et les granulés présentent plusieurs avantages. Ils permettent de résoudre le problème de la fragilité des biscuits, liée à leur friabilité, lors des manipulations et des transports, ainsi que la difficulté de trouver un conditionnement qui évite aux biscuits de s'émietter. La poudre ou les granulés peuvent être avantageusement conditionnés sous vide pour limiter l'oxydation de la préparation et augmenter la durée de conservation. Le conditionnement de la poudre ou des granulés, par exemple dans une seringue ou un dispositif doseur, permet de délivrer une dose précise de préparation sur la langue, et de respecter les règles d'hygiène lors de son utilisation, sans risquer de mettre des doigts non gantés dans la bouche du patient.

La préparation peut comprendre un ou plusieurs produits céréaliers, tel qu'une farine, une matière grasse et de l'œuf. Par exemple, la préparation, plus particulièrement le biscuit, la poudre ou les granulés, comprend entre 58% et 68% de son poids en farine, entre 26,5% et 36,5% de son poids en matière grasse, et entre 1,5% et 9,5% de son poids en œuf. De façon préférée, la préparation, plus particulièrement le biscuit, la poudre ou les granulés, comprend entre 62% à 64% de son poids en farine, entre 30,5% à 32,5% de son poids en huile végétale, et entre 4,5% à 6,5% de son poids en blanc d'œuf. De préférence, la farine est une farine blanche de blé. Selon un autre exemple, la préparation, de

préférence le biscuit, est formée de grains de riz soufflés broyés et agglomérés.

En outre, la préparation peut comprendre un ou plusieurs colorants, excipients, compléments
5 nutritionnels ou additifs alimentaires ou pharmaceutiques, dont la vue, l'odeur ou le goût ne stimulent pas la sécrétion salivaire d'un individu.

La préparation, plus particulièrement le biscuit, la poudre ou les granulés, est fabriquée en préparant un
10 mélange comprenant de 58% à 68% de son poids en farine, de 26,5% à 36,5% de son poids en matière grasse, de préférence en huile végétale, et de 1,5% à 9,5% de son poids en blanc d'œuf, puis en cuisant ce mélange de 15 à 25 minutes à une température comprise entre 160°C et
15 200°C. Ce procédé de fabrication est un objet de l'invention.

Dans un exemple avantageux, la préparation, plus particulièrement le biscuit, la poudre ou les granulés, est préparée à partir d'un mélange comprenant de 62% à
20 64% de son poids en farine, de 30,5% à 32,5% de son poids en matière grasse, de préférence de l'huile végétale, et de 4,5% à 5,5% de son poids en blanc d'œuf, puis en cuisant ce mélange de 15 à 25 minutes à une température comprise entre 160°C et 200°C. Par exemple, la
25 préparation est obtenue en préparant un mélange contenant 400 g de farine blanche, 200 g d'huile végétale, et un blanc d'œuf non battu, puis en cuisant ce mélange 20 minutes à 180°C.

La préparation peut être obtenue directement sous
30 forme de biscuit, de poudre ou de granulés. Selon une alternative, la poudre ou les granulés sont obtenus en émiettant le biscuit obtenu.

La préparation peut être utilisée à divers stades de cuisson ou de déshydratation.

35 Le temps mesuré selon cette première étape est le temps écoulé entre le moment où la préparation est mise

dans la bouche de l'individu et le moment où l'individu déglutit la préparation. Ce temps mesuré est également appelé le temps de déglutition. Sa mesure peut être effectuée au moyen d'un chronomètre ou d'une montre et
5 les unités de mesure sont la minute et la seconde.

Le moment où l'individu déglutit peut être déterminé visuellement. Il s'agit du moment où le cartilage-thyroïde du larynx (ou pomme d'Adam) est déplacé en haut et en avant.

10 De préférence, l'individu ne boit pas avant la déglutition. A tout moment, l'individu peut interrompre le test en crachant la préparation .

De manière avantageuse, le temps de déglutition mesuré chez un individu est indépendant de son état
15 bucco-dentaire (douleurs dentaires, peu de dents antagonistes ou édentation totale etc) et de son coefficient masticatoire. Ceci est possible, notamment, grâce à l'utilisation d'une préparation qui peut être préparée à la déglutition (étape buccale avant la
20 déglutition) sans l'intervention des dents et, en particulier, grâce à l'utilisation d'une préparation friable par la seule action de langue (cas d'un biscuit ou de granulés), ou qui n'a pas besoin d'être émiettée (cas de la poudre).

25 De manière encore avantageuse, le temps de déglutition mesuré chez un individu est indépendant de stimulations sensorielles de la salivation. Ceci est possible, notamment, grâce à l'utilisation d'une préparation qui n'a substantiellement pas de goût et pas
30 d'odeur susceptibles de stimuler la sécrétion salivaire de l'individu. Ainsi, le temps de déglutition de la préparation dépend essentiellement uniquement de la présence ou de l'absence d'un défaut de la fonction salivaire de l'individu.

Selon une deuxième étape, on compare le temps écoulé entre la mise en bouche de la préparation et sa déglutition chez un individu à une valeur de temps référence spécifique de la préparation.

5 La comparaison selon cette deuxième étape peut être effectuée par toute personne, y compris l'individu testé, comme pour la première étape.

La comparaison selon cette deuxième étape est une comparaison qualitative. Elle consiste à observer si le
10 temps mesuré est supérieur, égal ou inférieur à la valeur de temps référence.

La valeur de temps référence correspond au temps de déglutition qui différencie un individu présentant un défaut de fonction salivaire d'un individu à la fonction
15 salivaire normale.

La valeur de temps référence peut être calculée à partir des temps de déglutition mesurés chez une pluralité d'individus présentant ou non un défaut de la fonction salivaire. Pour la mesure de ces temps de
20 déglutition, on mesure chez ces individus le temps écoulé entre la mise en bouche de la préparation et sa déglutition, comme décrit précédemment. Les individus ne doivent pas boire pour faciliter la déglutition de la préparation. La préparation est identique ou similaire à
25 la préparation utilisée pour la mise en œuvre de la première étape du procédé selon l'invention. Une préparation similaire est notamment une préparation qui est déglutie dans le même temps. Par exemple, la valeur de temps référence peut être déterminée par la
30 construction d'une courbe ROC (Receiver Operating Characteristic, ou courbe de caractéristiques d'efficacité) à partir de ces mesures et par la détermination du seuil le plus discriminant, selon le mode de calcul présenté en exemple (point 3.2).

35 La valeur de temps référence est spécifique de la préparation particulière utilisée et, notamment, de sa

composition ou de son poids. Par exemple, pour une
quantité comprise entre 7,3 et 7,5 g d'une préparation
comprenant un biscuit composé de farine blanche pour 62%
à 64% de son poids, d'huile végétale pour 30,5% à 32,5%
5 de son poids, et de blanc d'œuf non battu pour 4,5% à
6,5% de son poids, la valeur du temps de référence pour
détecter la présence d'un défaut de la fonction
salivaire, de préférence une hyposialie, est comprise
entre 38 et 42 secondes, et de préférence est égale à 40
10 secondes.

La mesure du temps de déglutition chez un individu
ne présentant pas de défaut de la sécrétion salivaire
peut être effectuée par toute personne et de la même
façon que la mesure selon la première étape du procédé.

15 Selon une troisième étape optionnelle, on déduit de
la comparaison selon la deuxième étape la présence ou
l'absence d'un défaut de salivation chez l'individu.

La déduction selon la troisième étape peut être
effectuée par toute personne, y compris l'individu testé,
20 comme pour la première et la deuxième étape.

Selon la troisième étape, la présence d'un défaut de
la salivation est déduite lorsque le temps mesuré dans la
première étape est sensiblement supérieur ou égal à la
valeur de temps référence, tandis que l'absence d'un
25 défaut de la salivation est déduite lorsque le temps
mesuré dans la première étape est sensiblement inférieur
à la valeur de temps référence. Selon la troisième étape,
la présence d'un défaut de la salivation est également
déduite lorsque le sujet ne parvient pas à déglutir le
30 biscuit sans boire pour faciliter la déglutition.

Selon cette troisième étape, la déduction de la
présence ou de l'absence d'un défaut de la fonction
salivaire chez un individu à partir du temps de
déglutition, par rapport à une valeur de temps référence
35 telle que définie précédemment, repose sur l'existence
d'une corrélation entre le volume de salive stimulée

excrétée par unité de temps (sialométrie) et le temps de déglutition. La demanderesse a mis en évidence cette corrélation dans une étude qui est reportée en exemple 1.

Les avantages du procédé selon l'invention sont multiples. En particulier, le procédé selon l'invention est de mise en œuvre rapide, puisqu'il peut être réalisé en quelques minutes, par exemple de 1 à 5 minutes. Il est de mise en œuvre facile et de faible coût. Il est bien accepté par les patients, y compris les personnes âgées. Il est fiable et non nuisible, ni pour l'individu testé, ni pour une éventuelle personne qui mettrait en œuvre le procédé sur un individu. Le procédé selon l'invention est mis en œuvre sans avoir à manipuler de salive.

Le procédé selon l'invention permet en outre de déceler un défaut qualitatif de la fonction salivaire, c'est-à-dire une qualité de salive impropre à une alimentation normale malgré une quantité de salive excrétée qui peut sembler normale. Ainsi, le procédé selon l'invention est particulièrement indiqué pour aider à prévenir la dénutrition chez les personnes âgées, polymédicamentées ou atteintes d'une altération irréversible des glandes salivaires.

De plus, le procédé selon l'invention permet, d'une part, de dépister un défaut de la fonction salivaire, en particulier une hyposialie, non ressentie par un individu et, d'autre part, d'éliminer les fausses hyposialies, qui ne justifient pas de prescription supplémentaire (salive artificielle, pilocarpine) ni de modification du traitement médicamenteux, malgré la demande des patients.

De plus, le procédé selon l'invention présente une bonne reproductibilité, contrairement au test à la cire. En particulier, la reproductibilité du procédé selon l'invention s'améliore encore quand on le répète. De manière avantageuse, le procédé selon l'invention est répété deux fois chez l'individu testé, et seule la

deuxième mise en oeuvre est considérée. Ceci s'explique par l'appréhension de certains patients lors de la première mise en oeuvre du procédé.

De plus, lors de la mise en oeuvre du procédé selon l'invention, la deuxième étape de comparaison du temps de déglutition mesuré à une valeur de temps référence et la troisième étape de déduction de la présence ou de l'absence d'un défaut de la fonction salivaire ne sont pas effectuées à même l'organisme humain.

L'invention a également pour objet un kit pour la mise en oeuvre d'un procédé de détection d'un défaut de la fonction salivaire, de préférence l'hyposialie. Le procédé présente les caractéristiques décrites précédemment.

Le kit selon l'invention comprend une préparation qui présente les caractéristiques décrites précédemment.

La préparation peut être conditionnée dans un blister, par exemple alvéolé. Elle peut être également conditionnée dans une seringue, de préférence avec un dispositif de sécurité, par exemple du type des seringues (sans aiguille) préremplies de Lovenox[®] (enoxaparine sodique, solution injectable, 2 ou 4 ml, Sanofi-Aventis[®] France), ou encore dans un dispositif doseur avec piston, par exemple du type du dispositif de Micropakine[®] LP (acide valproïque, granulés LP, 15 ou 45 g de granulés, Sanofi-Aventis[®] France). Lorsque la préparation comprend, ou plus préférentiellement, est sous forme de poudre ou de granulés, conditionnée dans une seringue ou un dispositif doseur, il suffit de presser le piston pour délivrer la dose de poudre ou de granulés sur la langue. De préférence, la poudre ou les granulés sont délivrés par doses de 5 g. Dans ce cas, les seringues ou les dispositifs doseurs sont pré-remplis avec 5 g de poudre ou de granulés.

Selon un mode préféré de réalisation, le kit selon l'invention comprend deux doses de préparation. Ces deux

doses de ladite préparation sont par exemple deux biscuits, ou deux seringues ou deux dispositifs doseurs comprenant la préparation et pouvant être contenus dans un même blister. Elles sont destinées à permettre à l'utilisateur de répéter deux fois le procédé de détection. De préférence, il ne considère que le second résultat pour déduire la présence ou l'absence d'un défaut de la fonction salivaire.

Lorsqu'un kit selon l'invention comprend plus d'une dose de préparation, de préférence, les deux doses, par exemple deux biscuits, compris dans un même kit sont identiques.

Le kit selon l'invention comprend en outre une indication sur l'utilisation de la préparation.

L'indication peut se présenter sous la forme d'une notice d'utilisation. De préférence, elle indique à l'utilisateur de suivre les étapes du procédé selon l'invention décrit précédemment et elle indique une valeur de temps référence.

Le kit selon l'invention peut comprendre en outre un dispositif de mesure du temps, par exemple du type minuteur. Ce dispositif peut être programmé pour émettre un signal, par exemple sonore, lorsqu'un temps égal à la valeur de temps référence s'est écoulé depuis son activation. Dans ce cas, le kit selon l'invention comprend une indication selon laquelle le dispositif doit être activé au moment de la mise en bouche de la préparation par un individu et selon laquelle il doit être observé si la déglutition de la préparation par l'individu a lieu avant, après ou en même temps qu'un signal est émis par le dispositif. De manière avantageuse, dans le cas d'une seringue ou d'un dispositif doseur, ceux-ci peuvent comprendre un chronomètre, ou un signal sonore et/ou visuel qui est déclenché par le piston, en pressant sur le piston pour délivrer la dose de préparation. L'indication enseigne

également comment déduire la présence ou l'absence d'un défaut de la salivation à partir de cette observation.

Afin de valider le procédé selon l'invention et de démontrer l'existence d'une corrélation entre le volume
5 de salive stimulée excrétée par unité de temps et le temps de déglutition de la préparation selon l'invention, la demanderesse a procédé à une étude qui est présentée en exemple.

L'invention a également pour objet l'utilisation en
10 tant que complément nutritionnel d'une préparation selon l'invention. Dans le cadre de cette utilisation, la préparation comprend un biscuit et comprend en outre un additif choisi parmi un élément nutritif et/ou un principe actif et/ou des composés prébiotiques, des
15 microorganismes probiotiques, des huiles essentielles, et/ou des plantes ou extraits de plantes.

Les éléments nutritifs peuvent être choisis parmi des vitamines, des sels minéraux, des protéines, des glucides, des lipides, des acides aminés, ou d'autres
20 composés organiques métabolisables.

Les principes actifs peuvent être d'origine animale, végétale, ou synthétique. Ces principes actifs ont de préférence pour effet de faciliter la digestion.

Cette utilisation de la préparation en tant que
25 complément nutritionnel permet de palier à des carences du régime alimentaire normal, et/ou à faciliter la prise de principes actifs, en particulier chez des personnes présentant des troubles de la déglutition, de la mastication, et/ou de l'appétit, et/ou de leur santé
30 bucco-dentaire. Ces troubles sont souvent liés à un défaut de la fonction salivaire, et touchent en particulier les personnes âgées. La prise du complément nutritionnel est possible chez ces personnes du fait de sa présentation sous forme d'une préparation comprenant
35 un biscuit, selon l'invention. En particulier, l'individu

qui met en bouche le biscuit peut l'émietter, par exemple en le tenant entre sa langue et son palais, éventuellement en amenant sa langue contre son palais, sans l'intervention de ses dents, sans mastication. Ceci
5 est possible en particulier lorsque le biscuit est friable par la seule action de la langue.

Selon un autre mode de réalisation, le biscuit utilisé en tant que complément nutritionnel peut comprendre en outre un enrobage ou un fourrage, dont la
10 composition peut intervenir sur l'arôme, la saveur, et éventuellement sur la salivation et le biofilm buccal.

Exemple : Corrélation entre le volume de salive stimulée excrétée en 10 minutes et le temps de déglutition.

15

Afin de mettre en évidence la corrélation entre le volume de salive stimulée excrétée en 10 minutes et le temps de déglutition, la demanderesse a procédé à une étude.

20 Etude réalisée :

Dans le cadre de cette étude, 60 patients ont été soumis, d'une part, au test à la cire et, d'autre part, au test étudié (procédé selon l'invention).

25

Le test à la cire (sialométrie) consiste à faire mastiquer un patient 1,5 g de cire pendant 10 minutes, à recueillir la salive excrétée puis à mesurer ce volume de salive stimulée excrétée en 10 minutes, exprimé en ml/10 minutes.

30

Lorsque ce volume est supérieur ou égal à 10 ml/10 minutes, le patient ne présente pas d'hyposialie ; lorsque ce volume est inférieur à 10 ml/10 minutes et supérieur ou égal à 5 ml/10 minutes, le patient présente une hyposialie ; lorsque ce volume est inférieur à 5 ml/10 minutes, le patient présente une hyposialie sévère.

Le test étudié correspond au procédé selon l'invention. L'investigateur a demandé à chaque patient de mettre deux biscuits (en même temps) dans sa bouche et de les manger, sans autre indication, dans le but que le patient les mange normalement. Pour ce test, chaque biscuit pèse entre 3,6 g et 3,8 g et est de forme discoïde de 2,8 cm de diamètre et 0,6 cm de hauteur. Deux biscuits correspondent donc à une quantité de biscuit comprise entre 7,2 g et 7,6 g, et de préférence 7,3 g et 7,5 g. Ces biscuits ont été préparés en mélangeant 400 g de farine blanche, 200 g d'huile végétale, et un blanc d'œuf non battu, puis en cuisant ce mélange 20 minutes à 180°C. L'investigateur a mesuré le temps déglutition des biscuits pour chaque patient. Ce test a été répété deux fois.

Par ailleurs, chacun de ces patients a bénéficié d'un examen bucco-dentaire et a reçu des conseils d'hygiène. A chaque fois que l'investigateur a constaté une hyposialie suite à cet examen, il a donné au patient un plan de traitement bucco-dentaire.

Pour chacun de ces patients, l'investigateur a relevé la valeur de son coefficient masticatoire, s'il est sujet ou non à une sensation de bouche sèche, à des douleurs dentaires.

Résultats de l'étude :

Les résultats du test à la cire, du test étudié et des paramètres relevés chez ces 60 patients, appartenant à deux groupes, sont reportés ci-après :

Groupe 1 : Patients hospitalisés dans un service de gériatrie :

- Nombre de patients : 30, dont 7 hommes et 23 femmes ;

- Age moyen des patients : $84,0 \pm 6,2$ ans ;

- Nombre de patients avec une sensation de bouche sèche: 24 sur 30 ;
- Nombre de patients avec un test d'hyposialie positif par le test à la cire: 17 sur 29 (un patient ne s'est pas soumis au test) ;
- Nombre de patients avec un test d'hyposialie positif par le test étudié : 25 sur 30 ;
- Nombre de patients présentant des douleurs dentaires : 4 sur 26 patients dentés ;
- Coefficient masticatoire moyen : $21\% \pm 28\%$, avec 15 patients ayant un coefficient masticatoire de 0%.

Groupe 2 : Patients reçus en consultation d'odontologie dans un autre hôpital:

- Nombre de patients : 30, dont 19 hommes et 11 femmes ;
- Age moyen des patients : $46,9 \pm 12,2$ ans ;
- Nombre de patients avec une sensation de bouche sèche: 14 sur 30 ;
- Nombre de patients avec un test d'hyposialie positif par le test à la cire : 5 sur 30 ;
- Nombre de patients avec un test d'hyposialie positif par le test étudié : 7 sur 30 ;
- Nombre de patients présentant des douleurs dentaires : 7 sur 27 patients dentés ;
- Coefficient masticatoire moyen : $39\% \pm 38\%$, avec 11 patients ayant un coefficient masticatoire de 0%.

Les résultats de 5 patients ont été exclus dans la suite de l'analyse, pour diverses raisons.

Analyse des résultats obtenus:

- 1- Etude de faisabilité :
 - Le test étudié est de réalisation rapide et facile, bien accepté par les patients. Certains patients souffrant d'hyposialie ont refusé de se soumettre au

test étudié après avoir effectué le test à la cire, par manque de salive.

- Les biscuits sont fragiles en cas de choc.

- Les porteurs de prothèses dentaires amovibles ont du retirer leurs prothèses pour faire le test à la cire, à cause des débris de cire qui passent sous les bases en résine.

- Il a été constaté qu'un temps de déglutition supérieur à 60 secondes correspond toujours à une hyposalie confirmée par le test à la cire. Pour le confort du patient et particulièrement pour les personnes âgées, le test étudié a parfois été arrêté au bout de 60 secondes.

2. Résultats de l'étude :

La figure 1 représente un diagramme sur lequel sont reportés, en abscisses, les résultats du test à la cire (sialométrie, en ml/10 minutes) et, en ordonnées, les résultats du test étudié (temps de déglutition en secondes). Chaque croix correspond à un patient.

Parmi les résultats des deux répétitions du test étudié, le temps de déglutition le plus court a été retenu, sauf dans certains cas (e.g. entre 78 secondes et > 60 secondes: la valeur de 78 secondes a été retenue car plus précise).

Lorsque le résultat des deux répétitions du test étudié, pour un patient, est supérieur à une valeur donnée (e.g. > 60 secondes, > 70 secondes, > 92 secondes), le résultat est remplacé par la moyenne calculée à partir des temps supérieurs à cette valeur mesurés chez les autres patients. Ainsi:

- un temps mesuré supérieur à 60 secondes a été remplacé par la moyenne des temps mesurés supérieurs à 60 secondes, et cette moyenne est de 73 secondes ;

- un temps mesuré supérieur à 70 secondes a été remplacé par la moyenne des temps mesurés supérieurs à 70 secondes, et cette moyenne est de 79 secondes ;

- un temps mesuré supérieur à 92 secondes a été
5 remplacé par la moyenne des temps mesurés supérieurs à 92 secondes, et cette moyenne est de 95 secondes.

Parmi les résultats du test à la cire, qui a été répété dans le cadre de l'étude de reproductibilité (non reportée ici), la valeur la plus haute a été retenue.

10 3. Analyse statistique des données :

3.1. Validation du test étudié par rapport au test à la cire :

L'analyse statistique des résultats de ces tests a été réalisée au moyen du logiciel SAS (Système d'Analyse
15 Statistique). L'intensité de la relation entre le temps minimal de déglutition des biscuits et le volume de salive excrété en 10 minutes pour 55 patients a été mesurée par le calcul du coefficient de corrélation de Spearman (une méthode non paramétrique étant jugée
20 préférable en l'absence de distribution gaussienne des temps de déglutition). Le coefficient de corrélation de Spearman est égal à 0,77 (corrélation hautement significative : $p < 0.001$). La droite de régression linéaire tracée sur la figure 1 représente cette
25 corrélation entre le temps de déglutition des biscuits et le volume de salive excrété en 10 minutes.

En conclusion, l'hypothèse de départ est vérifiée, selon laquelle, pour un biscuit standardisé, il existe une corrélation entre le volume de salive stimulée
30 excrétée en 10 minutes et le temps de déglutition du biscuit.

3.2. Seuil discriminant :

La figure 2 représente la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic, ou courbe de caractéristiques
35 d'efficacité) de la qualité discriminante du temps de

déglutition dans la détection d'hyposialie. Il s'agit de la courbe qui a permis d'identifier la valeur de temps référence pour la détection de l'hyposialie, c'est-à-dire le seuil le plus discriminant du temps de déglutition dans la détection de l'hyposialie (c'est-à-dire pour une sialométrie inférieure à 10 ml/ 10 minutes).

Une courbe ROC permet d'étudier les variations de la spécificité et de la sensibilité d'un test pour différentes valeurs du seuil de discrimination.

La figure 2 représente un diagramme sur lequel sont reportés, en abscisses, la variable « 1-spécificité », qui est égale au taux de faux positifs (*i.e.* l'effectif de faux positifs parmi les non-malades) et, en ordonnées, la variable « sensibilité » qui est égale au taux de vrais positifs (*i.e.* l'effectif de vrais positifs parmi les malades). La courbe se construit de façon empirique en calculant la sensibilité puis la spécificité du test pour différents niveaux de seuils de discrimination (*i.e.* différents temps de déglutition). Dans la figure 2, la courbe est tracée à partir d'exemples de seuils de discriminations non représentés.

Sur une courbe ROC, le point le plus proche de l'angle supérieur gauche est celui qui combine la meilleure sensibilité et la meilleure spécificité. Plus l'aire sous la courbe (AUC) est proche de 1 et meilleure est la valeur de détection du test.

Sur la courbe de la figure 2, ce point est indiqué par une croix. Il indique le seuil le plus discriminant pour le test étudié, c'est-à-dire le temps minimal de déglutition du biscuit correspondant à une hyposialie (< 10 ml/10 minutes), qui est de 40 secondes (figure 2, AUC = 0,921). Ce seuil se caractérise par une sensibilité maximale (100%) et une spécificité de 72 %.

En conclusion, selon le test étudié, un temps de déglutition mesuré supérieur ou égal à 40 secondes indique la présence d'une hyposialie.

Le test étudié permet de détecter une hyposialie en quelques minutes, sans avoir à manipuler de salive.

Le test étudié est un test fonctionnel qui permet de déceler une qualité de salive impropre à une alimentation
5 normale malgré une quantité de salive excrétée qui peut sembler suffisante.

REVENDEICATIONS

5 1. Utilisation d'une préparation solide pour la
fabrication d'un moyen de détection d'un défaut de la
fonction salivaire chez un individu, caractérisée en ce
que ladite préparation comprend une poudre, ou un biscuit
10 friable par la seule action de la langue d'un individu,
ou des granulés friables par la seule action de la langue
d'un individu, la vue, l'odeur et/ou le goût de ladite
préparation ne stimulant pas la sécrétion salivaire de
l'individu, ladite préparation étant mise en bouche puis
15 déglutie par un individu dans un temps de déglutition
mesurable, ledit temps de déglutition dépendant
essentiellement uniquement de la présence ou de l'absence
d'un défaut de la fonction salivaire de l'individu.

20 2. Utilisation selon la revendication 1,
caractérisée en ce que la vue, l'odeur et le goût de
ladite préparation ne stimulent pas la sécrétion
salivaire de l'individu.

25 3. Utilisation selon l'une des revendications 1 et
2, la préparation étant destinée à la mise en œuvre d'un
procédé de détection d'un défaut de la fonction salivaire
chez un individu, ledit procédé comprenant les étapes
selon lesquelles :

30 - on mesure le temps écoulé entre la mise en bouche
de la préparation et sa déglutition chez cet individu ;
et

 - on compare ce temps écoulé à une valeur de temps
référence spécifique de la préparation.

35 4. Utilisation selon la revendication 3,
caractérisée en ce que ledit procédé comprend en outre
une étape selon laquelle on déduit de cette comparaison

la présence ou l'absence d'un défaut de fonction salivaire chez l'individu.

5 5. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le défaut de la fonction salivaire est une hyposialie.

10 6. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que la préparation comprend entre 58% et 68% de son poids en farine, entre 26,5% et 36,5% de son poids en matière grasse, et entre 1,5% et 9,5% de son poids en œuf.

15 7. Utilisation en tant que complément nutritionnel d'une préparation telle que définie dans la revendication 1, la préparation comprenant en outre un additif.

20 8. Utilisation, selon la revendication 7, caractérisée en ce que l'additif est choisi parmi un élément nutritif, des composés prébiotiques, des microorganismes probiotiques, des huiles essentielles, des plantes ou extraits de plantes, seuls ou en mélange.

25 9. Utilisation, selon la revendication 8, caractérisée en ce que l'additif est un élément nutritif choisi parmi des vitamines, des sels minéraux, des protéines, des glucides, des lipides, des acides aminés, ou d'autres composés organiques métabolisables.

30 10. Utilisation selon la revendication 7, caractérisée en ce que l'additif est un principe actif.

11. Procédé de fabrication d'une préparation telle que définie dans l'une des revendications 1, 2 ou 6, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes selon lesquelles :

- 5 - on prépare un mélange comprenant de 58% à 68% de son poids en farine, de 26,5% à 36,5% de son poids en matière grasse, de préférence en huile végétale, et de 1,5% à 9,5% de son poids en blanc d'œuf, puis ;
- on cuit ce mélange 15 à 25 minutes à une
10 température comprise entre 160°C et 200°C.

12. Kit pour la mise en œuvre d'un procédé de détection d'un défaut de la fonction salivaire chez un individu comprenant :

- 15 - une préparation telle que définie dans l'une des revendications 1, 2 ou 6 ; et
- une indication sur son utilisation.