

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 26 janvier 2026
Par M. SARIGUL Umit**

La Voie Sublinguale : Potentialités et Défis


Membres du jury :

Président : Monsieur **Karrouit Youness**, Maître de Conférences des Universités, HDR, Docteur en pharmacie, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Assesseur : Monsieur **Gervois Philippe**, Maître de Conférences des Universités, HDR, Docteur en pharmacie, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Membre extérieur : Monsieur **Cohen Rodolphe**, Docteur en pharmacie, Titulaire, Vincennes

Membre extérieur : Madame **Hazar Rano**, Docteur en pharmacie, Lille

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024 Page 1/11

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA



Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 2/11

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)



Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 3/11



M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 4/11

Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86



Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 5/11

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 6/11



M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 7/11

Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 8/11

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 9/11

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)



Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 10/11

M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



La Voie Sublinguale : Potentialités et Défis

Table des matières

INTRODUCTION	4
PARTIE 1 — POTENTIALITÉS	5
I. Historique de la voie sublinguale	5
1) Prémices et premières utilisations en médecine traditionnelle.....	5
2) Développement de la voie sublinguale en pharmacie moderne.....	6
II. Définitions et Place de la voie sublinguale parmi les voies d'administration	7
1. Principales catégories de voies d'administration :	7
a) Administration orale.....	7
b) Administration transmucoale	8
c) Administration parentérale	8
2. Avantages généraux de la voie sublinguale.....	10
a) Rapidité d'absorption.....	10
b) Biodisponibilité élevée	10
c) Contournement du premier passage hépatique	11
3. Comparaison avec d'autres voies.....	11
III. Anatomie et Histologie de la cavité buccale	16
A) Structure générale de la muqueuse buccale	16
1) Épithélium stratifié squameux non kératinisé	17
2) Membrane basale.....	18
3) Chorion (lamina propria)	18
4) Sous-muqueuse	19
B) Spécificités de la région sublinguale.....	19
a) Vascolarisation.....	20
b) Comparaison débits régions buccale	20
c) Minceur de l'épithélium.....	20
d) Perméabilité accrue	20
e) Innervation.....	21
f) Glandes sublinguales	22
IV. Pharmacocinétique : Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion	23
ABSORPTION	23
1) Bases mécanistiques de l'absorption sublinguale	23
A) Transport transcellulaire.....	23
B) Transport paracellulaire.....	23
2) Facteurs d'absorption rapide.....	24
A) Facteurs physiologiques :.....	24
B) Facteurs physicochimiques :	26
3) Cinétique d'absorption	29
DISTRIBUTION	30
MÉTABOLISME	31
1) Contournement du premier passage hépatique	31
2) Métabolisme buccal et enzymes salivaires.....	31
EXCRÉTION	32
V. Données Cliniques et Exemples Phares	33
a) Nitroglycérine	35
b) Fentanyl	35
c) Buprénorphine.....	36
d) Lorazépam	36

e) Captopril	36
PARTIE 2 — DÉFIS	38
VI. Défis et Limites	38
1) État de la muqueuse	38
A) Pathologies de la muqueuse et influences	38
B) Irritations causées par les médicaments sublinguaux	40
2) Facteurs comportementaux	41
a) Tabagisme	41
b) Alimentation	41
c) Hydratation	42
3) Observance du patient	42
a) Importance de l'observance	42
b) Goût et observance	43
4) Microenvironnement salivaire	45
A) Débit salivaire	45
B) pH	48
C) Activité enzymatique	49
5) Contraintes liées au médicament	50
a) Contrainte de dosage	50
b) Solubilité	50
6) Variations interindividuelles et intra-individuelles	51
7) Aspects pharmaco-économiques	52
a) Coût de développement et de production	52
b) Répercussions sur le système de santé	52
VII. Défis et Exigences Réglementaires	53
1) Procédures d'enregistrement	53
2) Études de bioéquivalence	54
3) Contrôle qualité et stabilité : EMA/FDA/ICH	56
4) Procédure d'évaluation/d'approbation accélérée	56
5) Efforts d'Harmonisation Internationale (ICH)	57
6) Perspectives et Défis Réglementaires Futurs	57
7) Propriétés et critères d'évaluation des comprimés sublinguaux	58
VIII. Formulations Sublinguales	59
1) Comprimés sublinguaux	59
2) Films	61
3) Sprays sublinguaux	61
IX. Innovations et Perspectives d'avenir	62
A) Nanovecteurs (Nanoparticules, micelles et liposomes)	62
B) Nouvelles applications cliniques : Administration de peptides/protéines et autres biomolécules	66
a) Insuline	66
b) Vaccins	67
C) Approche personnalisée et médecine de précision : Impression 3D pharmaceutique	68
D) Défis de la recherche et développement	72
1) Modélisation in silico de la perméation muqueuse	72
2) Innovations brevetées/ brevets récents et innovations, Plateformes technologiques	73
CONCLUSION	75
Bibliographie	76

INTRODUCTION

L'administration d'un principe actif dans l'organisme est une étape fondatrice de l'acte thérapeutique, conditionnant son efficacité, sa rapidité d'action et sa sécurité. Si la voie orale (PO) domine par sa simplicité et la voie intraveineuse (IV) par sa biodisponibilité absolue, ces deux extrêmes laissent un large champ pour des voies alternatives cherchant à optimiser le rapport bénéfice/risque. Parmi elles, la voie sublinguale (SL), qui consiste à placer un médicament sous la langue pour une absorption directe, s'impose comme une stratégie thérapeutique de premier plan. Intuitivement perçue comme une simple méthode d'action "rapide", elle cache en réalité une complexité et un potentiel qui justifient une analyse approfondie.

L'intérêt pour cette voie n'est pas nouveau. Bien qu'issue de pratiques traditionnelles, son entrée dans la pharmacopée moderne s'est longtemps focalisée sur des applications d'urgence. Cette utilisation historique a durablement ancré son image, éclipsant peut-être la diversité de ses applications potentielles.

Aujourd'hui, la voie sublinguale se trouve à la croisée des chemins. D'une part, ses avantages pharmacocinétiques sont indéniables et scientifiquement établis. D'autre part, son utilisation reste limitée à un nombre restreint de médicaments. Cette dualité soulève la problématique centrale de notre étude : au-delà de sa rapidité d'action, quelles sont les potentialités réelles de la voie sublinguale, quels défis majeurs freinent son expansion, et quelles innovations technologiques pourraient redéfinir sa place dans l'arsenal thérapeutique de demain ?

Pour répondre à cette question, notre travail s'articulera en deux parties principales. La première partie sera consacrée à l'exploration des "Potentialités" de la voie sublinguale. Nous commencerons par la situer par rapport aux autres voies d'administration (PO, buccale, intranasale, IV) afin de définir son positionnement unique. Nous plongerons ensuite au cœur de son mécanisme, en analysant les fondements anatomiques et histologiques de la muqueuse sublinguale – notamment sa finesse épithéliale et sa riche vascularisation – qui expliquent ses propriétés. Nous détaillerons la pharmacocinétique qui en résulte : une absorption rapide, une biodisponibilité élevée et, de manière cruciale, le contournement du premier passage hépatique. Enfin, nous illustrerons ce potentiel par des exemples cliniques phares tels que la nitroglycérine, le fentanyl et la buprénorphine.

La seconde partie adoptera un point de vue critique en abordant les "Défis" et les limites qui complexifient son utilisation. Nous y analyserons les contraintes physiologiques et comportementales, incluant l'impact de l'état de la muqueuse, la variabilité du microenvironnement salivaire (pH, débit), et les enjeux majeurs du goût et de l'observance du patient. Nous examinerons également les exigences réglementaires et les défis de contrôle qualité spécifiques. Enfin, cette partie s'ouvrira sur l'avenir, en étudiant les innovations galéniques (comprimés, films, sprays), les apports de la nanotechnologie, de l'impression 3D, et les nouvelles applications cliniques émergentes, comme l'administration de peptides et de vaccins. L'objectif est de dresser un portrait complet de la voie sublinguale, d'une simple alternative à une plateforme technologique en pleine évolution.

PARTIE 1 — POTENTIALITÉS

I. Historique de la voie sublinguale

1) Prémices et premières utilisations en médecine traditionnelle

L'administration sublinguale peut être définie comme le dépôt d'une substance active sous la langue afin de permettre son absorption directe et rapide dans la circulation sanguine [1,2]. Par cette entrée rapide à travers la muqueuse sublinguale, cette administration constitue une voie de prédilection pour certains médicaments [1,2].

Elle trouve ses premières occurrences dans les pratiques ancestrales de la médecine traditionnelle.

Un témoignage explicite de l'usage traditionnel de la voie sublinguale se trouve dans le Bencao Gangmu (本草綱目, XVI^e siècle) de Li Shizhen, l'un des textes canoniques de la pharmacopée chinoise. On y lit : « 飲酒時，取一丸置舌下含之，令人不醉 », soit « Au moment de boire de l'alcool, prendre une pilule, la placer sous la langue et la tenir en bouche ; cela empêche l'ivresse »[3]. Cette formulation atteste clairement que certaines préparations médicinales étaient administrées en sublingual dans la médecine traditionnelle chinoise.

Si la voie sublinguale n'est pas décrite de manière explicite dans les textes classiques de l'Ayurveda, l'usage thérapeutique de la cavité buccale y est en revanche ancien et bien documenté. Les traités mentionnent notamment des formes destinées à être gardées en bouche, telles que les vati, le kavala ou le gandusha[4].

Le système de médecine Unani, basé sur les enseignements d'Hippocrate et développé par des érudits arabes et persans, inclut l'administration sublinguale comme l'une de ses formes galéniques [5].

Notamment, Ibn Sina (Avicenne, 980-1037 après J.-C.), une figure éminente de la philosophie et de la médecine, dont l'œuvre monumentale a été largement diffusée du Moyen Âge jusqu'à la Renaissance, a mentionné une recette de pilule sublinguale dans le cinquième volume de son Canon de la Médecine, "Al-Qanun fit Tib"[5]. Cette préparation était destinée au traitement du mal de gorge, de la perte de voix et des maladies de la trachée[5]. La recette comprenait des ingrédients tels que Kateera (13,5 g), Mur Makki (6,75 g), Kundur (6,75 g), Zafaran (4,5 g), Rub-us-Sus (2,25 g) et Lahem (750 mg), avec une dose recommandée de 1,75 g [5]. La mention par Ibn Sina de cette forme posologique suggère une reconnaissance précoce du potentiel de la voie sublinguale dans l'obtention d'effets thérapeutiques, en particulier pour les affections de la région oropharyngée [5]. Son "Canon de la Médecine", qui servit de manuel médical standard pendant des siècles dans le monde islamique et en Europe[6], témoigne de l'importance de ses observations et de ses pratiques médicales [7]. Des exemplaires de cette œuvre sont encore matériellement conservés dans de prestigieuses bibliothèques occidentales[7].

Avant la formalisation des connaissances pharmacologiques modernes, les utilisations de certaines substances placées sous la langue — comparée à leur ingestion orale — suggéraient déjà que cette

voie pouvait être reconnue intuitivement comme offrant un avantage thérapeutique, favorisant ainsi son usage empirique.

2) Développement de la voie sublinguale en pharmacie moderne

Le XIX^e siècle a marqué un tournant dans le développement de la voie sublinguale en pharmacie moderne avec l'introduction de la nitroglycérine pour le traitement de l'angine de poitrine [8].

L'angine de poitrine, une condition caractérisée par des douleurs thoraciques dues à une irrigation sanguine insuffisante du muscle cardiaque, nécessitait un traitement rapide et efficace pour soulager les symptômes aigus[9]. Les traitements existants à l'époque, tels que la saignée thérapeutique, s'avéraient largement inefficaces[9].

Dès 1847, Sobrero, le découvreur de la nitroglycérine, rapporta que l'application d'une petite quantité sur la langue provoquait de violents maux de tête, marquant ainsi les premières observations empiriques de son effet[9]. Cet effet fut ensuite interprété comme résultant de l'absorption du composé à travers la cavité buccale[10].

L'introduction de la nitroglycérine pour l'administration sublinguale est largement attribuée aux travaux de William Murrell, un médecin anglais qui a expérimenté son utilisation pour soulager l'angine de poitrine à la fin des années 1870 [11]. En 1879, Murrell a publié ses résultats dans *The Lancet*, décrivant les effets symptomatiques de l'application d'une solution de nitroglycérine à 1% sur la langue, notant un soulagement de l'angine et une prévention des crises ultérieures[9]. Il a également observé l'effet secondaire de maux de tête, qu'il a attribués à un surdosage[9].

La reconnaissance des propriétés vasodilatatrices de la nitroglycérine à cette époque suscita alors l'espoir d'une intervention thérapeutique plus efficace[9].

L'effet rapide du glycéryl trinitrate (nitroglycérine), puissant vasodilatateur coronarien, lorsqu'il est administré par voie sublinguale pour soulager les symptômes de l'angine de poitrine, fut ainsi noté dès les premières utilisations cliniques[12]. Cette efficacité rapide, particulièrement précieuse dans les affections cardiovasculaires, a contribué à la reconnaissance historique de l'intérêt thérapeutique de la voie sublinguale[13].

La mise au point de formulations pharmaceutiques plus stables et facilement transportables—comme la préparation de nitroglycérine à raison d'1/100 de grain incorporée dans du chocolat par le chimiste pharmaceutique William Martindale, contribua à sa diffusion pratique[14].

L'efficacité de la nitroglycérine sublinguale pour soulager rapidement la douleur angineuse en dilatant les vaisseaux coronaires et en réduisant la charge de travail du cœur en a fait la pierre angulaire du traitement de l'angine de poitrine, une position qu'elle occupe encore aujourd'hui[15].

En conclusion, l'histoire de la voie sublinguale illustre une reconnaissance progressive de son potentiel thérapeutique. Des premières intuitions empiriques aux écrits de la médecine traditionnelle, illustrés notamment par l'œuvre d'Ibn Sina, jusqu'à l'adoption de la nitroglycérine au XIX^e siècle, un intérêt a progressivement été accordé à cette voie. En 1847, Sobrero observa pour la première fois l'effet systémique d'une substance appliquée dans la cavité orale. Quelques décennies plus tard, les travaux de Murrell confirmèrent l'intérêt thérapeutique de la nitroglycérine dans l'angine de poitrine, marquant le véritable point de départ de la voie sublinguale moderne.

Ainsi, l'histoire de la voie sublinguale montre comment une approche longtemps intuitive est devenue une stratégie thérapeutique reconnue et appelée à se diversifier. Les recherches ultérieures ont permis de mieux élucider les bases scientifiques de l'absorption sublinguale, de stimuler l'émergence de nouvelles innovations, et d'élargir son usage à d'autres familles thérapeutiques, notamment certains médicaments phares. Tous ces aspects seront étudiés plus en détails dans les différentes parties de cette thèse.

II. Définitions et Place de la voie sublinguale parmi les voies d'administration

1. Principales catégories de voies d'administration :

Avant d'aborder spécifiquement la voie sublinguale, il est essentiel de la situer parmi les grandes familles de voies d'administration. Les médicaments peuvent en effet être administrés par voie orale, transmucoale ou parentérale, chacune présentant des caractéristiques propres et pratiques distinctes. Cette classification permet de mieux comprendre la place singulière de la voie sublinguale et d'en apprécier les atouts par rapport aux autres modalités.

a) Administration orale

L'administration orale, désignée en latin par l'expression "per os" (PO) signifiant "par la bouche" [16], est une voie d'administration où une substance est ingérée puis transite par le système digestif, l'absorption se produisant principalement au niveau de l'intestin grêle[16].

La majorité des formes médicamenteuses, qu'elles soient solides comme les comprimés et les capsules, ou liquides telles que les sirops et les suspensions, sont conçues pour cette voie d'administration[16].

L'absorption des médicaments oraux repose principalement sur la diffusion passive à travers la muqueuse intestinale, influencée par la solubilité du médicament, la perméabilité membranaire et le pH du tractus gastro-intestinal[17].

L'administration orale est privilégiée pour sa facilité d'utilisation, son faible coût et la possibilité d'auto-administration[16].

Néanmoins, elle est sujette à des variations d'absorption considérables et au métabolisme de premier passage hépatique, qui peut réduire la quantité de médicament atteignant la circulation systémique[18]. Ces limites expliquent l'intérêt porté aux voies transmucoales, qui permettent dans certains cas d'améliorer la biodisponibilité et d'accélérer le délai d'action.

b) Administration transmuqueuse

L'administration transmuqueuse, quant à elle, implique l'absorption d'un médicament à travers une membrane muqueuse – orale (sublinguale, buccale, gingivale), nasale, vaginale, rectale ou oculaire [19] - directement dans la circulation systémique[20].

Cette voie tire parti des propriétés spécifiques des muqueuses pour améliorer l'absorption et la biodisponibilité des médicaments, tout en offrant une diversité de profils pharmacocinétiques[20]. L'absorption transmuqueuse se produit principalement par diffusion passive à travers l'épithélium muqueux, mais peut également faire intervenir des mécanismes de transport actif ou facilité[21]. L'utilisation de polymères mucoadhésifs est fréquente pour prolonger le temps de contact du médicament avec la muqueuse[22].

Un avantage majeur de l'administration transmuqueuse est la possibilité de contourner le métabolisme de premier passage hépatique pour certains sites, ce qui peut augmenter la biodisponibilité et accélérer le délai d'action[19]. Par exemple, la nitroglycérine (sublinguale) et le sumatriptan (intranasal) illustrent l'usage de cette voie pour des situations cliniques nécessitant un effet rapide[19,23].

La perméabilité des différentes muqueuses varie, la muqueuse sublinguale étant généralement plus perméable que la muqueuse buccale[24]. Cette distinction, par sa forte perméabilité, justifie son intérêt particulier.

c) Administration parentérale

L'administration parentérale se définit comme l'administration de médicaments par des voies autres que le tractus digestif, par injection ou perfusion directement dans la circulation sanguine ou d'autres tissus corporels[25]. Le terme "parentéral" signifie littéralement "en dehors de l'intestin"[26].

L'intraveineuse (IV) assure une entrée immédiate dans le sang (biodisponibilité de 100%), tandis que l'intramusculaire (IM) et la sous-cutanée (SC) impliquent une absorption plus lente à travers les tissus[27]. D'autres voies incluent l'intradermique (ID) et l'intraosseuse (IO)[27].

Parmi les exemples typiques figurent l'insuline (SC ou IV), la morphine (IV, IM, SC) et les vaccins (IM, SC, ID)[27].

Les voies parentérales sont essentielles lorsqu'un effet thérapeutique rapide est requis ou lorsque la voie orale est impossible[27]. Elles contournent totalement le premier passage hépatique, assurant une biodisponibilité élevée et prévisible[27].

En contrepartie, elles sont invasives, nécessitent l'intervention de personnel qualifié et comportent un risque d'infection[27]. En raison de ces contraintes, les produits parentéraux sont soumis à des exigences réglementaires strictes de la part des agences de santé (EMA, FDA), notamment en matière de stérilité [26].

Tableau 1 : Comparaison des principales catégories de voies d'administration :

Caractéristique	Administration Orale (PO)	Administration Transmuqueuse	Administration Parentérale
Définition	Ingestion et absorption via le tractus gastro-intestinal	Absorption à travers une membrane muqueuse vers le sang	Injection ou perfusion contournant le tractus digestif
Mécanismes principaux	Diffusion passive (principalement intestinale)	Diffusion passive, transport actif (selon le site)	Absorption directe (IV), diffusion tissulaire (IM, SC)
Sites d'administration	Bouche (ingestion)	Muqueuses orales (sublinguale, buccale) nasale, vaginale, rectale, oculaire	Veines (IV), muscles(IM), tissu sous-cutané(SC), derme(ID), osseuse(IO)
Premier passage hépatique	Oui	Variable (contournement possible selon le site)	Non
Biodisponibilité	Variable (souvent plus faible)	Variable (peut être plus élevée qu'orale)	Généralement élevée à 100% (IV)
Délai d'action	Généralement plus lent	Variable (peut être plus rapide qu'orale)	Généralement rapide à immédiat (IV)
Facilité d'administration	Élevée (auto-administration)	Élevée (auto-administration, mais moins intuitive que l'oral)	Faible à moyenne (nécessite souvent un professionnel)
Exemples	Paracétamol, amoxicilline	Nitroglycérine (sublingual), sumatriptan (nasal)	Insuline, morphine, vaccins

Ces différentes voies sont soumises à un encadrement réglementaire spécifique par les autorités de santé (EMA, FDA). Celui s'appliquant spécifiquement à la voie sublinguale sera détaillé ultérieurement.

2. *Avantages généraux de la voie sublinguale*

a) Rapidité d'absorption

La rapidité d'absorption par voie sublinguale, mesurée par le T_{max} (temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale du médicament dans le plasma), varie selon les médicaments.

La nitroglycérine sublinguale, largement utilisée dans la prise en charge de l'angine de poitrine, se caractérise par un début d'action clinique rapide, généralement observé dès 1 à 3 minutes, avec un soulagement maximal en environ 5 minutes. Sur le plan pharmacocinétique, les études rapportent un T_{max} moyen de 6 à 7 minutes pour les comprimés sublinguaux [28].

Pour la buprénorphine sublinguale, utilisée dans le traitement de la douleur et de la dépendance aux opioïdes, le T_{max} se situe généralement entre 0,5 et 3 heures [29]. Une formulation innovante en film sublingual a même montré un T_{max} médian de 60 minutes, indiquant une absorption relativement rapide [30].

Le lorazépam sublingual, un anxiolytique et anticonvulsivant, atteint son pic de concentration plasmatique en environ 60 minutes, contre près de 2 heures pour la voie orale, traduisant une absorption plus rapide [31].

Le fentanyl sublingual, un puissant analgésique opioïde, a un T_{max} qui varie de 30 à 60 minutes pour les comprimés [32]. Une formulation en spray sublingual a démontré une absorption encore plus rapide, avec des concentrations plasmatiques détectables dès 5 minutes après l'administration [33].

Ces données illustrent la capacité de la voie sublinguale à permettre une absorption plus rapide que la voie orale pour de nombreux médicaments, bien que la rapidité exacte dépende des caractéristiques spécifiques de chaque molécule et de sa formulation [13].

b) Biodisponibilité élevée

La biodisponibilité (F), définie comme la fraction de la dose administrée atteignant la circulation systémique sous forme inchangée, est généralement plus élevée par voie sublinguale que par voie orale.

La nitroglycérine sublinguale a une biodisponibilité absolue d'environ 40% [28], influencée par l'hydratation sublinguale et le métabolisme muqueux [28].

La buprénorphine présente une biodisponibilité d'environ 30% après administration sublinguale [29], atteignant même 45,4% pour certaines formulations, contre seulement 10–15% par voie orale.

Le fentanyl sublingual a une biodisponibilité absolue d'environ 54% pour les comprimés [32], et potentiellement plus élevée pour les sprays [34].

À l'inverse, pour le lorazépam, la biodisponibilité sublinguale est élevée, avoisinant 90%, mais demeure comparable à celle observée par voie orale [31]. Cet exemple illustre que l'intérêt de la voie sublinguale peut, selon la molécule, résider davantage dans la rapidité d'action ou la facilité d'administration que dans un gain de biodisponibilité.

Ces données soulignent que la voie sublinguale constitue une alternative pertinente pour les molécules dont la biodisponibilité orale est insuffisante. L'origine physiologique de ces différences, en grande partie attribuable au contournement du premier passage hépatique, est décrite dans la section suivante.

c) Contournement du premier passage hépatique

Ce gain de biodisponibilité de la voie sublinguale s'explique par un mécanisme anatomique et physiologique bien identifié : le contournement du premier passage hépatique.

Les médicaments absorbés à travers la muqueuse sublinguale passent directement dans la circulation veineuse systémique (via les veines faciales et jugulaires internes) qui se draine dans la veine cave supérieure, évitant ainsi le passage initial par le système porte hépatique et le foie avant d'atteindre la circulation générale[24].

Cet évitement du métabolisme initial par le foie permet à une plus grande quantité de médicament d'atteindre la circulation systémique sous forme active, ce qui se traduit par une biodisponibilité globale plus élevée et un effet thérapeutique plus important[24].

3. Comparaison avec d'autres voies

L'absorption par voie sublinguale se produit principalement par diffusion passive à travers la muqueuse située sous la langue, une zone dotée d'un épithélium stratifié squameux non kératinisé, mince (100-200 μm) et richement vascularisée[35]. Cette vascularisation abondante permet un passage rapide des médicaments dans la circulation systémique, tout en contournant le système porte hépatique[35].

A) Voie orale classique (per os)

a) vitesse d'action

Le délai d'action de la voie sublinguale est généralement plus court que celui de la voie orale classique. Cette rapidité est due au fait que la voie sublinguale permet une absorption directe du médicament dans la circulation sanguine à travers la muqueuse buccale, contournant ainsi la dissolution et l'absorption dans le tractus gastro-intestinal ainsi que le métabolisme de premier passage hépatique[24,36]. Un exemple classique est celui de la nitroglycérine sublinguale, dont l'action est quasi immédiate pour soulager une crise d'angine de poitrine, comparativement aux nitrates oraux plus lents[28].

b) biodisponibilité et premier passage hépatique

La biodisponibilité (F) des médicaments administrés par voie sublinguale est souvent plus élevée que celle obtenue par voie orale, en particulier pour les médicaments soumis à un métabolisme hépatique de premier passage important[24,37]. En effet, après administration orale, les médicaments sont drainés vers le système porte hépatique et passent par le foie, où ils peuvent être partiellement métabolisés avant d'atteindre la circulation systémique[18]. À l'inverse, l'absorption sublinguale contourne ce premier passage hépatique, ce qui peut augmenter F[24]. Par exemple, la buprénorphine présente une biodisponibilité significativement meilleure, de ~30–50 % en sublingual contre 10-15% en per os, en raison de ce contournement[29].

c) praticité vis-à-vis des repas

L'absorption sublinguale est généralement peu influencée par la présence d'aliments dans l'estomac, contrairement à l'absorption orale[16]. En effet, le médicament sublingual rejoint la circulation systémique par voie transmucoale sans passer par le système digestif. En revanche, il est important de noter que la consommation d'aliments ou de boissons pendant la dissolution du médicament sous la langue doit être évitée pour assurer une absorption optimale[38].

B) Voie buccale

a) site d'absorption

La voie sublinguale utilise la muqueuse située sous la langue, tandis que la voie buccale s'appuie sur la muqueuse de la joue[24]. Cette dernière, bien que non kératinisée, est plus épaisse (500-800 μm) que la sublinguale, ce qui ralentit l'absorption[24,35]. La vascularisation y est autant importante, permettant un accès direct à la circulation systémique et un contournement du premier passage hépatique [39], mais la perméabilité globale reste inférieure à celle de la muqueuse sublinguale[35]. Le pH salivaire est comparable pour les deux sites, ~6,2–7,4, et n'est donc pas discriminant[35].

b) environnement salivaire et temps de contact

Cependant, le flux salivaire influence différemment les deux voies. Sous la langue, le flux salivaire plus important accélère la dissolution mais accroît aussi le risque de déglutition précoce. À l'inverse, la muqueuse buccale, moins directement exposée au flux principal de salive, offre un temps de contact plus long, favorable aux formulations à libération prolongée[39].

c) usages typiques

Les applications thérapeutiques privilégiées diffèrent également. La voie sublinguale est souvent choisie pour les médicaments nécessitant un délai d'action rapide, comme la nitroglycérine pour l'angine de poitrine ou le fentanyl pour la douleur intense[35]. La voie buccale est plus adaptée aux médicaments nécessitant une libération prolongée ou un effet locaux, comme certains traitements des aphtes ou les substituts nicotiques[18].

C) Voie intranasale

a) site d'absorption

L'administration intranasale repose sur l'absorption à travers la muqueuse nasale, qui offre une vaste surface (~150 cm² contre 26,5 ± 4,2 cm² en sublingual), une riche vascularisation avec de grands capillaires fenêtrés, et une perméabilité élevée pour de nombreux composés[24]. L'absorption peut se faire par voie transcellulaire ou paracellulaire[40]. Toutefois, la clairance mucociliaire est un facteur limitant important[41].

b) vitesse d'action

La voie intranasale peut offrir une rapidité d'absorption comparable, voire supérieure à la voie sublinguale pour certains médicaments, en particulier ceux qui sont liposolubles et de faible poids moléculaire[23,42]. Par exemple, des études ont montré que le midazolam intranasal a un délai d'action plus rapide que le midazolam sublingual chez les enfants[43]. La nitroglycérine intranasale a également montré un délai d'action rapide, avec des niveaux plasmatiques plus élevés qu'en sublingual dans certaines études[44].

c) biodisponibilité

Comme la sublinguale, l'intranasale contourne le premier passage hépatique et peut atteindre une biodisponibilité élevée[24]. Cependant, elle peut être limitée par la clairance mucociliaire et la perméabilité de la muqueuse nasale pour les molécules plus grosses[23]. Des améliorateurs d'absorption sont alors utilisés, pouvant rapprocher ou dépasser la biodisponibilité obtenue en sublingual pour certains médicaments[24].

d) praticité d'administration

Les deux voies sont non invasives et faciles à administrer [42]. La voie intranasale peut être particulièrement utile chez les enfants et les patients ayant des difficultés à avaler, car elle ne nécessite pas de coopération active pour la déglutition[42]. La voie sublinguale nécessite de maintenir le médicament sous la langue jusqu'à dissolution, ce qui peut être difficile pour certains patients.

e) usages typiques

Comme la voie sublinguale[35], la voie intranasale est également utilisée pour les traitements d'urgence (par exemple, naloxone pour les surdoses d'opioïdes, midazolam pour les crises convulsives) [42]. Elle est en outre explorée pour un avantage unique : le potentiel d'administration de médicaments directement au système nerveux central en contournant la barrière hémato-encéphalique[24].

Tableau 2 : Différences structurelles et fonctionnelles des voies sublinguale, buccale et intranasale

Caractéristique	Voie Sublinguale	Voie Buccale	Voie Intranasale
Vascularisation	Très riche [35]	Riche [35]	Très riche [44]
Perméabilité de la muqueuse	Élevée [35]	Plus faible que la sublinguale [35]	Élevée [23]
pH	Neutre (6.2-7.4) [35]	Neutre (6.2-7.4) [35]	Légèrement acide (5.5-6.5) [23]
Temps de contact	Limité [45]	Peut être prolongé [45]	Limité par la clairance mucociliaire [41]

La perméabilité plus élevée de la muqueuse sublinguale suggère un potentiel d'absorption plus rapide que la voie buccale. Le pH neutre de la cavité buccale favorise l'absorption des médicaments non ionisés, tandis que la voie intranasale, malgré sa grande perméabilité et sa rapidité d'action, reste limitée par la clairance mucociliaire.

D) Voie rectale

La biodisponibilité par voie rectale est variable et souvent inférieure à celle de la voie sublinguale. L'absorption est irrégulière et subit premier passage hépatique partiel[19]. La biodisponibilité par cette voie est donc moins prévisible que la voie sublinguale[24].

La voie sublinguale est généralement mieux acceptée par les patients que la voie rectale, considérée comme plus intrusive, moins pratique, et moins discrète, avec des contraintes d'intimité et de confort[18]. La voie rectale est utilisée lorsque l'administration orale n'est pas possible ou pour des effets locaux[18].

E) Voie intraveineuse

La voie intraveineuse (IV), où le médicament est introduit directement dans la circulation sanguine, offre le délai d'action le plus rapide, avec une biodisponibilité par définition de 100% [17,27,46].

La voie sublinguale est plus rapide que la voie orale mais demeure moins rapide que l'IV[17,24]. Sa biodisponibilité est variable mais inférieure à 100%[13]. Elle reste toutefois beaucoup plus simple d'emploi (auto-administration possible) que la voie IV, qui requiert un accès veineux, du matériel stérile et un personnel formé[47].

Tableau 3 : Comparaison et positionnement de la voie sublinguale vs autres voies

Caractéristique	Orale (PO)	<u>Sublinguale</u>	Buccale	Intranasale	Rectale	Intraveineuse (IV)
Délai d'action	Lent	<u>Rapide</u>	Intermédiaire	Rapide à très rapide	Variable	Très rapide (immédiat)
Biodisponibilité	Variable (souvent faible)	<u>Souvent > orale</u>	≈sublinguale	≥sublinguale	Variable (partielle)	<u>100%</u>
Premier passage hépatique	<u>Oui</u>	<u>Non</u>	Non	Non	<u>Partiel</u>	Non
Facilité d'administration	Élevée	<u>Élevée</u>	Élevée	Élevée	<u>Moyenne</u>	<u>Faible</u>
Limitations	Métabolisme, aliments	Dosage, goût, salive <i>* (→ Partie II)</i>	Dosage, goût, contact	Clairance mucociliaire, irritation, dosage	Absorption, acceptabilité	Invasive, personnel qualifié
Exemples	Paracétamol	Nitroglycérine	Fentanyl (buccal)	Naloxone	Diazépam	Morphine (IV)

** Limites de la voie sublinguale détaillées en Partie II*

Conclusion

La voie sublinguale se positionne comme une alternative précieuse aux voies d'administration traditionnelles. En pratique, elle constitue un compromis robuste entre vitesse d'action, biodisponibilité, simplicité d'emploi et acceptabilité : plus rapide en moyenne que la voie buccale (muqueuse plus mince, vascularisation dense), plus biodisponible que la voie orale (contournement du premier passage hépatique), tout en restant auto-administrable, discrète, et sans pour autant nécessiter l'intervention d'un personnel médical qualifié. Ses atouts en font un choix privilégié dans des situations cliniques spécifiques, notamment pour les traitements d'urgence, les médicaments fortement métabolisés par le foie, ou encore les patients évitant l'injectable.

La voie sublinguale représente une modalité d'administration pertinente et efficace pour une gamme croissante de médicaments, contribuant à améliorer les résultats thérapeutiques et le confort des patients. Pour autant, malgré ses potentialités, la voie sublinguale comporte, comme toute solution, des défis et des limites. Ces points seront approfondis plus loin, en Partie II — Défis.

III. Anatomie et Histologie de la cavité buccale

A) Structure générale de la muqueuse buccale

La cavité buccale est tapissée d'une membrane muqueuse, la muqueuse buccale, qui joue un rôle essentiel dans la protection des tissus sous-jacents et dans diverses fonctions physiologiques, notamment la sensation, la sécrétion et l'absorption[48].

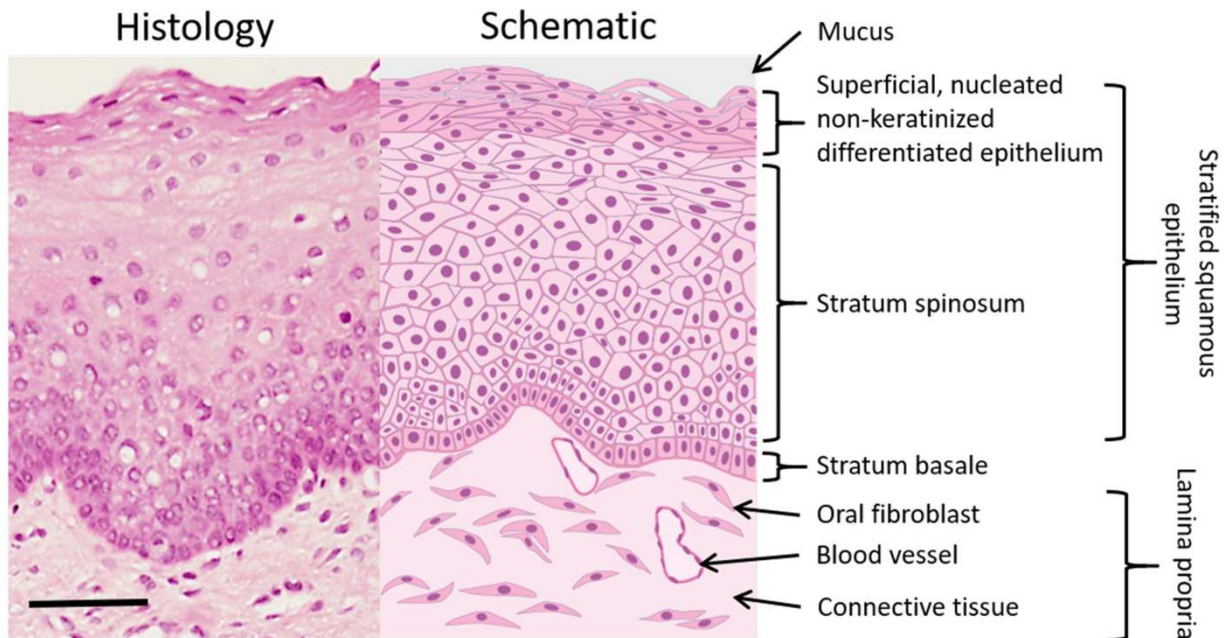


Figure 1 : Image histologique (gauche) et schématique (droite) de la muqueuse buccale. Barre d'échelle = 100 µm.[49]

Cette muqueuse est constituée de deux couches principales :

- un épithélium stratifié squameux à la surface
- et une couche de tissu conjonctif sous-jacente appelée lamina propria ou chorion[48].
- Dans certaines régions, une troisième couche, la sous-muqueuse ou tela submucosa, est présente sous la lamina propria[48].

Les caractéristiques de ces couches varient considérablement en fonction de leur localisation dans la cavité buccale, reflétant les différentes contraintes mécaniques et fonctionnelles auxquelles elles sont soumises[50].

1) Épithélium stratifié squameux non kératinisé

a) Localisations

La couche superficielle de la muqueuse buccale est un épithélium stratifié squameux, dont l'épaisseur et le degré de kératinisation dépendent de la localisation et des exigences fonctionnelles[50].

Dans la majorité de la cavité buccale, y compris la région sublinguale, l'épithélium est de type non kératinisé[48].

L'épithélium stratifié squameux kératinisé est plutôt localisés dans les zones soumises à une forte abrasion comme les gencives et le palais dur.

b) Fonctions

Contrairement à l'épithélium kératinisé, l'épithélium non kératinisé est plus souple et adapté aux régions nécessitant de la mobilité, telles que la face interne des lèvres, des joues, le plancher buccal et la face ventrale de la langue[48].

L'épithélium stratifié squameux non kératinisé protège les tissus sous-jacents des agressions mécaniques, des micro-organismes et des toxines présentes dans la cavité buccale[51].

Bien qu'il agisse comme une barrière, sa nature non kératinisée lui confère une certaine perméabilité, ce qui permet certains échanges (ex. goût) et surtout l'absorption sublinguale[52]. En effet, la kératine, en raison de sa structure dense et réticulée et de sa nature hydrophobe, forme une barrière significative au passage de nombreuses molécules[53]. L'épithélium sublingual étant dépourvu de cette couche de kératine, la résistance à la diffusion est réduite, la perméation des molécules est facilitée et l'entrée systémique est plus rapide qu'aux sites kératinisés[51].

c) Stratification (organisation en couches)

Cet épithélium stratifié squameux non kératinisé est composé de plusieurs couches cellulaires distinctes[51].

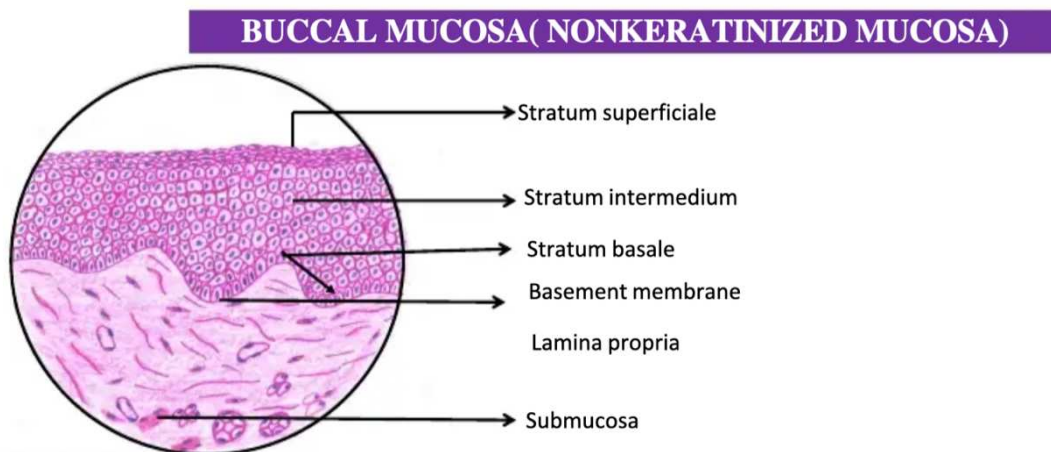


Figure 2 : Schéma histologique des différentes couches de l'épithélium stratifié squameux non kératinisé [54]

- La couche la plus superficielle est le stratum superficiale (ou couche superficielle)[51]. Contrairement à l'épithélium kératinisé, ces cellules ne sont pas remplies de kératine et ne sont pas déshydratées[55]. Cette couche offre une flexibilité et une résistance à la compression[55].
- La couche suivante est le stratum intermedium. Ces cellules contiennent des granules de revêtement membranaire (ou granules lamellaires)[51]. Ces granules libèrent un matériau riche en lipides dans les espaces intercellulaires[55]. Ces lipides participent à la fonction de barrière de l'épithélium non kératinisé[55]. L'épithélium non kératinisé conserve ainsi une barrière, bien que moins marquée qu'aux sites kératinisés, en créant un environnement hydrophobe dans les espaces intercellulaires[56,57].
- En dessous, le stratum spinosum (couche épineuse), assure la cohésion intercellulaire de l'épithélium[51,58].
(Dans l'épithélium non kératinisé, certains auteurs regroupent la couche intermédiaire avec la couche épineuse, comme illustré sur l'image ci-dessus.)
- La couche la plus profonde, le stratum basale (ou couche basale), comporte des cellules mitotiquement actives assurant le renouvellement épithélial[51]. Le taux de renouvellement de l'épithélium buccal est d'environ 5-6 jours [52], ce qui favorise une réparation rapide des lésions[51].

2) Membrane basale

Sous l'épithélium buccal se trouve la membrane basale, une fine matrice extracellulaire spécialisée, non cellulaire[58].

Elle est constituée de deux couches principales : la lamina lucida (côté épithélial) et la lamina densa[59].

La membrane basale remplit de multiples fonctions essentielles : elle fournit un support structurel et relie l'épithélium au tissu conjonctif sous-jacent[58]. En effet, elle ancre l'épithélium à la lamina propria sous-jacente (le chorion)[59].

Mais elle assure également un rôle de barrière sélective modeste contrôlant le passage des molécules entre ces deux couches. Sa composition dense, en particulier le réseau de collagène de type IV dans la lamina densa, pourrait entraver le passage de molécules médicamenteuses plus volumineuses de l'épithélium vers la lamina propria. La présence de protéoglycanes de sulfate d'héparane pourrait également influencer la perméabilité des molécules chargées[59]. La membrane basale n'est pas seulement un échafaudage passif ; ses composants spécifiques et son organisation créent une structure de type filtre[59]. La taille des pores et les caractéristiques de charge de cette barrière pourraient affecter la vitesse et l'étendue du transport des médicaments de l'épithélium vers le tissu conjonctif sous-jacent, influençant ainsi l'absorption globale.

3) Chorion (lamina propria)

La lamina propria (ou chorion) est une couche de tissu conjonctif lâche située directement sous la membrane basale[48]. Elle ancre l'épithélium à la sous-muqueuse[60]. Elle abrite un réseau capillaire dense, et fournit ainsi un soutien nutritionnel à cet épithélium avasculaire[60].

Ce riche réseau vasculaire au sein de la lamina propria, est essentiel pour l'absorption rapide des médicaments qui traversent l'épithélium[60]. Les irrégularités à la surface de la lamina propria, telles que les papilles, augmentent la surface de contact avec l'épithélium, améliorant l'échange de nutriments et de métabolites[53]. La proximité des capillaires avec la couche basale de l'épithélium assure une courte distance de diffusion pour que les molécules médicamenteuses pénètrent dans la circulation sanguine. Par leur accès direct à cette circulation systémique, les médicaments contournent ainsi le métabolisme de premier passage hépatique[60].

4) Sous-muqueuse

La sous-muqueuse est la couche la plus profonde de la muqueuse buccale, constituée de tissu conjonctif[48]. Elle contient entre autre, des vaisseaux sanguins plus importants, et des glandes salivaires mineures[48].

La présence et la composition déterminent la flexibilité de l'attachement de la muqueuse buccale aux structures sous-jacentes comme l'os ou le muscle[60]. Une sous-muqueuse lâche permet une plus grande mobilité de la muqueuse[51]. Dans la région sublinguale, elle est surtout présente au niveau du plancher buccal (sous les replis sublinguaux) où elle contient les glandes sublinguales et demeure lâche. À l'inverse, sur la face ventrale de la langue, elle est réduite et la muqueuse est plus fermement fixée au muscle.

B) Spécificités de la région sublinguale

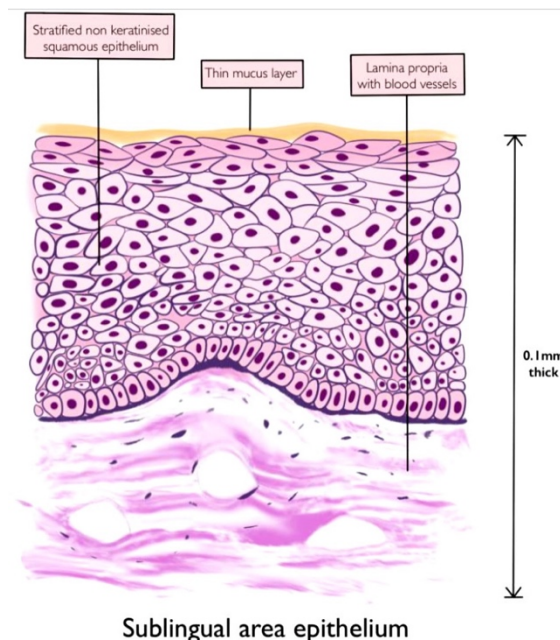


Figure 3 : Schéma histologique de l'épithélium sublingual.[61]

a) Vascularisation

La région sublinguale, située sur le plancher de la bouche sous la langue, est caractérisée par une forte densité de vaisseaux sanguins dans la lamina propria et la sous-muqueuse[62]. Cette riche vascularisation est une des principales raisons de l'absorption rapide des médicaments administrés par cette voie[62].

L'apport artériel provient de l'artère sublinguale, branche de l'artère linguale, elle-même issue de l'artère carotide externe[63].

Le drainage veineux s'effectue par les veines sublinguale et submentale, qui se jettent dans les veines linguale et faciale, pour finalement rejoindre la veine jugulaire interne[63]. Celle-ci rejoint ensuite la veine brachiocéphalique, puis la veine cave supérieure et la circulation systémique[64]. Ce réseau veineux contourne ainsi la circulation portale et le foie, ce qui évite une élimination pré-systémique significative[62,64].

b) Comparaison débits régions buccale

Des études quantitatives comparant les débits sanguins dans différentes régions de la muqueuse buccale indiquent que la muqueuse sublinguale a un débit sanguin d'environ 0,97 ml/min/cm², inférieur à celui de la muqueuse buccale (2,40 ml/min/cm²) et gingivale (1,47 ml/min/cm²), mais supérieur à celui de la muqueuse palatine (0,89 ml/min/cm²) [57].

c) Minceur de l'épithélium

L'épithélium sublingual est nettement plus mince que l'épithélium d'autres régions de la cavité buccale[52]. Des mesures quantitatives indiquent une épaisseur moyenne de 100 à 200 µm pour l'épithélium sublingual, comprenant environ 8 à 12 couches cellulaires[52]. En revanche, l'épithélium buccal est beaucoup plus épais, allant de 500 à 800 µm avec 40 à 50 couches cellulaires[52]. Les épithéliums palatin et gingival ont également tendance à être plus épais (environ 200 à 250 µm et 200 µm, respectivement) et sont kératinisés[52].

d) Perméabilité accrue

La minceur et l'état non kératinisé de l'épithélium sublingual contribuent à sa perméabilité plus élevée par rapport aux autres sites de la muqueuse buccale[52]. Des études ont montré que la perméabilité de la muqueuse buccale suit généralement l'ordre : sublinguale > buccale > palatine > gingivale[52].

La principale barrière à la perméation des médicaments à travers la muqueuse buccale réside dans les couches épithéliales superficielles, en particulier les lipides intercellulaires dérivés des granules de revêtement membranaire[57]. La composition et l'organisation de ces lipides de l'épithélium non kératinisé est moins dense et plus perméable que l'épithélium non kératinisé[65]. Les molécules médicamenteuses peuvent plus facilement se partitionner dans le tissu et diffuser à travers celui-ci.

Cette perméabilité inhérente rend la voie sublinguale particulièrement avantageuse lorsqu'un délai d'action rapide est nécessaire[52].

Tableau 4 : Comparaison des caractéristiques des différentes muqueuses orales

Région	Épaisseur épithéliale (µm)	Degré de kératinisation	Perméabilité relative	Débit sanguin (ml/min/cm ²)
Buccale	500-800 [52]	Non kératinisé	Intermédiaire	2.40 [57]
Sublinguale	100-200 [52]	Non kératinisé	Élevée	0.97 [57]
Gingivale	100-200 [52]	Kératinisé	Faible	1.47 [57]
Palatine	100-250 [52]	Kératinisé	Faible	0.89 [57]

Bien que la muqueuse buccale présente un débit sanguin plus élevé que la muqueuse sublinguale, la finesse de l'épithélium sublingual compense cette différence en réduisant la distance de diffusion pour que les molécules médicamenteuses atteignent les capillaires. Cela met en évidence l'interaction entre la vascularisation et l'épaisseur épithéliale pour déterminer la vitesse globale d'absorption des médicaments à travers différents sites de la muqueuse buccale[52]. L'absorption des médicaments est un processus en plusieurs étapes comprenant la perméation à travers l'épithélium et la captation par les vaisseaux sanguins. Bien qu'un débit sanguin plus élevé facilite cette dernière étape, un épithélium plus mince permet une perméation plus rapide à travers la barrière. L'avantage de la région sublinguale réside dans la minimisation de la résistance à ces deux étapes.

e) Innervation

La muqueuse sublinguale est également bien innervée[48].

L'innervation sensorielle du plancher buccal (dont la région sublinguale) est assurée principalement par le nerf lingual, branche de la division mandibulaire du nerf trijumeau(V3) [66].

Les glandes sublinguales reçoivent une innervation parasympathique par la corde du tympan (branche du nerf facial, VII) via le ganglion submandibulaire, ce qui stimule la production de salive[63].

L'innervation sympathique, issue du ganglion cervical supérieur, régule le flux sanguin des glandes sublinguales et peut modifier le volume et la composition de la salive sécrétée[63].

f) Glandes sublinguales

Situées dans la sous-muqueuse, les glandes sublinguales sont les plus petites des trois principales glandes salivaires, contribuant à environ 3 à 5 % du volume total de salive dans la cavité buccale[63]. Les autres glandes principales sont la glande parotide (\approx 20-25 %) et la glande sous-maxillaire qui contribue à la majorité (\approx 70-75 %)[67].

La glande sublinguale est classée comme une glande mixte (séreuse et muqueuse), mais elle est principalement muqueuse[68]. Histologiquement, elle comporte surtout des acini muqueux (qui sécrètent de la mucine) avec quelques demi-lunes séreuses[68]. Cela la distingue de la glande parotide (purement séreuse), et de la glande sous-maxillaire (prédominance séreuse)[68].

Tableau 5 : Caractéristiques comparées des glandes salivaires principales

Glande salivaire	Type d'acini prédominant	Contribution volumique (%)	Viscosité générale
Parotide	Séieux	20-25 [67]	Liquide
Sous-maxillaire	Mixte (prédominance séreuse)	70-75 [67]	Mixte
Sublinguale	Muqueux	3-5 [67]	Visqueuse

Conclusion

L'analyse anatomique et histologique de la cavité buccale, avec une attention particulière portée à la région sublinguale, révèle plusieurs caractéristiques qui sous-tendent l'efficacité de la voie d'administration sublinguale. La présence d'un épithélium stratifié squameux non kératinisé, significativement plus mince dans la région sublinguale que dans d'autres sites buccaux, constitue une barrière de perméabilité réduite, facilitant le passage des molécules médicamenteuses. La richesse en vaisseaux sanguins de la lamina propria et de la sous-muqueuse sublinguales assure une captation rapide des médicaments absorbés dans la circulation systémique, contournant le métabolisme de premier passage hépatique. Ces éléments constituant le socle structurel ; penchons-nous maintenant aux mécanismes d'absorption et leurs conséquences pharmacocinétiques.

IV. Pharmacocinétique : Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion

La voie sublinguale d'administration de médicaments représente une stratégie thérapeutique prisée pour obtenir un effet pharmacologique rapide et une biodisponibilité améliorée pour certains composés. Cette voie, qui consiste à placer le médicament sous la langue, exploite la riche vascularisation et la perméabilité particulière de la muqueuse sublinguale pour faciliter l'absorption directe dans la circulation systémique. Contrairement à la voie orale, l'administration sublinguale permet de contourner le métabolisme hépatique de premier passage, un processus qui peut réduire considérablement la quantité de médicament actif atteignant la circulation. Cette section explore en détail les principes de pharmacocinétique appliqués à la voie sublinguale, en examinant les facteurs qui influencent l'absorption rapide, la distribution dans l'organisme, le métabolisme potentiel et les voies d'excrétion des médicaments administrés par cette voie. Une comparaison avec les voies orale et intraveineuse permettra de mettre en évidence les avantages et les inconvénients spécifiques de l'administration sublinguale.

ABSORPTION

1) Bases mécanistiques de l'absorption sublinguale

La compréhension des mécanismes fondamentaux qui régissent l'absorption des médicaments par cette voie est essentiel pour optimiser la conception des formes posologiques et améliorer les résultats thérapeutiques[69].

L'absorption sublinguale des médicaments s'effectue principalement par deux mécanismes distincts : le transport transcellulaire et le transport paracellulaire[70].

A) Transport transcellulaire

Le transport transcellulaire implique le passage du médicament à travers les cellules épithéliales de la muqueuse sublinguale[70]. La majorité des médicaments absorbés par voie sublinguale empruntent cette voie transcellulaire[71].

o Diffusion passive

Pour les médicaments lipophiles, la diffusion passive à travers la bicouche lipidique de la membrane cellulaire constitue le mécanisme prédominant[70].

o Transport facilité et actif

Plus rarement, des transports facilités ou actifs interviennent via des transporteurs membranaires spécifiques pour certaines molécules[70].

B) Transport paracellulaire

Le transport paracellulaire, quant à lui, se déroule à travers les espaces intercellulaires situés entre les cellules épithéliales[72].

a) Jonctions serrées (tight junctions)

Les jonctions serrées (tight junctions) régulent étroitement le passage paracellulaire à travers l'épithélium sublingual[73]. Ces structures forment un réseau complexe et continu autour de l'apex des cellules épithéliales, scellant l'espace intercellulaire et limitant le passage des substances[73]. Elles sont composées de protéines transmembranaires (claudines, occludine, et molécules d'adhérence jonctionnelle JAMs), ainsi que de protéines d'échafaudage intracellulaires (comme les zonula occludens ZO) qui ancrent les protéines transmembranaires au cytosquelette d'actine[73].

b) Sélectivité et perméabilité

Le transport paracellulaire est sélectif en fonction de la taille et de la charge des molécules[74]. La perméabilité des jonctions serrées dans la muqueuse sublinguale est restrictive pour les molécules de grande taille[71]. En effet, la voie paracellulaire est privilégiée par les molécules de petite taille et hydrophiles, dont le passage est possible à travers les jonctions serrées[74]. Certains excipients ou promoteurs de perméation, peuvent transitoirement augmenter la perméabilité des jonctions serrées et ainsi le passage paracellulaire[71].

2) Facteurs d'absorption rapide

A) Facteurs physiologiques :

a) Vascularisation de la muqueuse sublinguale

Nous avons vu, dans la section Anatomie-Histologie, que la muqueuse sublinguale se distingue par une vascularisation abondante : un réseau capillaire dense, immédiatement sous l'épithélium, avec un débit élevé, facilitant une absorption rapide.

Ce drainage capillaire contribue également au maintien d'un gradient de concentration muqueuse-sang élevé, assurant une diffusion continue du médicament de la muqueuse vers la circulation sanguine[12,62]. En effet, dès qu'une molécule franchit l'épithélium, elle est rapidement éliminée du site d'absorption, ce qui entretient un gradient de concentration élevé entre le médicament dans la cavité buccale et le sang, conformément à la loi de Fick sur la diffusion, et entraîne une vitesse d'absorption plus rapide. Cette élimination constante du site d'absorption empêche la saturation et favorise une absorption plus complète.

b) Épaisseur de l'épithélium et perméabilité

Nous avons vu section III (Anatomie-Histologie) que l'épithélium sublingual est mince (~100 à 200 µm, inférieur aux épithéliums buccal/palatin), et non kératinisé.

Sur le plan pharmacocinétique, cette faible épaisseur réduit significativement la distance de diffusion des médicaments jusqu'aux capillaires, par rapport aux autres épithéliums buccaux. Or, selon la première loi de Fick sur la diffusion (flux gradient/distance), le taux de diffusion est inversement proportionnel à la distance. Par conséquent, avec la distance diminuant, l'épithélium sublingual plus mince permet un taux de perméation des médicaments beaucoup plus rapide vers le tissu vasculaire sous-jacent[35,52]. À formulation et dose équivalentes, cela se traduit le plus souvent par un Tmax plus court, qu'avec les autres épithéliums plus épais.

Ainsi, la muqueuse sublinguale présente une perméabilité supérieure à celle des autres muqueuses buccales.

c) Rôle de la salive

La salive, composant essentiel de l'environnement buccal, joue un rôle complexe dans l'administration sublinguale de médicaments[13].

o Composition

Sa composition comprend principalement de l'eau, mais aussi de la mucine, une glycoprotéine, principal composant protéique de la salive sublinguale[13,75].

La salive sublinguale contient également d'autres composants organiques communs à la salive de toutes les principales glandes salivaires, notamment des enzymes (telles que la lipase linguale et l'amylase salivaire, certaines estérases et peptidases, bien que généralement en concentrations plus faibles que la salive parotidienne)[13,75], ainsi que des agents antimicrobiens (tels que le lysozyme, la lactoferrine et l'IgA sécrétoire)[75].

La salive contient également des composants inorganiques : divers électrolytes, notamment le sodium, le potassium, le calcium, le chlorure, le bicarbonate, et le phosphate, qui jouent un rôle dans le maintien de l'homéostasie buccale, la tamponisation du pH et peuvent affecter la solubilité et la stabilité des médicaments[13,75,76].

o Mucine

▪ Caractéristiques

La mucine, le principal composant protéique de la salive sublinguale, est une glycoprotéine de haut poids moléculaire[75].

En raison de ce poids moléculaire élevé et de sa nature glycoprotéique, elle forme une couche visqueuse à la surface de la muqueuse sublinguale[45]. Cette couche hydratée de type gel[75] a une épaisseur moyenne d'environ 70-100 μm [45].

▪ Rôle

Elle assure la lubrification de la cavité buccale, facilitant la déglutition [75]. Elle confère à la salive sa consistance et ses propriétés viscoélastiques[75]. Elle possède également des propriétés antimicrobiennes en inhibant l'adhérence bactérienne à l'épithélium des canaux salivaires[75].

▪ Effet barrière sur la libération et la diffusion

La forte teneur en mucine de la salive sublinguale, due à la nature principalement muqueuse des glandes sublinguales, influence le comportement des médicaments administrés par voie sublinguale. Cette couche peut agir comme une barrière physique à la diffusion des médicaments[77]. En effet, elle peut ralentir la libération des principes actifs d'une formulation sublinguale, et entraver leur diffusion vers la surface épithéliale pour l'absorption.

▪ Interactions/liasons

De plus, la structure chimique de la mucine pourrait entraîner une liaison avec certains médicaments, ou des interactions électrostatiques ou hydrophobes, réduisant la concentration de médicament libre disponible pour l'absorption. Des méthodes *in vitro* ont été développées pour évaluer la diffusivité des médicaments en présence de mucine[78]. Et des interactions spécifiques entre la mucine et certains médicaments existent, affectant leur libération ou leur diffusion vers la surface épithéliale[75,78]. L'environnement visqueux créé par la mucine peut affecter la vitesse de

dissolution des formes posologiques solides et peut interagir avec les molécules, impactant leur libération de la forme posologique et leur absorption/diffusion ultérieure à travers la muqueuse sublinguale[75].

▪ **Effet limité**

Cependant, des études suggèrent que les dispersions de mucine constituent une barrière mineure à la diffusion des petites molécules médicamenteuses par rapport à l'épithélium lui-même[77]. Pour la plupart des petites molécules, la barrière principale à l'absorption sublinguale reste la membrane épithéliale.

Tableau 6 : Composition des sécrétions des principales glandes salivaires

Glande salivaire	Composants clés
Parotide	Amylase (élevée), Lipase (faible), Protéines riches en proline
Sous-maxillaire	Amylase, Mucine, Lipase, Lysozyme, Lactoferrine, IgA sécrétoire, Protéines riches en proline
Sublinguale	Mucine (élevée), Amylase (faible), Lipase, Lysozyme, Lactoferrine, IgA sécrétoire, Protéines riches en proline

La salive sublinguale, caractérisée par une prédominance muqueuse et une forte concentration en mucine, joue un rôle complexe dans le processus d'absorption. Si la mucine peut influencer la dissolution et la diffusion des médicaments, la concentration relativement faible d'enzymes salivaires dans la salive sublinguale peut être avantageuse pour la stabilité de certains principes actifs.

La compréhension approfondie de ces bases physiologiques et des mécanismes d'absorption est essentielle pour le développement de formulations sublinguales efficaces et pour une utilisation clinique éclairée de cette voie d'administration.

B) Facteurs physicochimiques :

Des études in vitro utilisant des membranes de muqueuse sublinguale porcine ont permis d'évaluer la perméabilité de divers composés, illustrant la gamme des coefficients de perméabilité et les facteurs qui les influencent, tels que la lipophilie et le poids moléculaire [79].

a) Lipophilie

La lipophilie (affinité pour les lipides), est déterminante pour le transport transcellulaire passif[13] : un degré de lipophilie plus élevé s'associe généralement à une meilleure absorption sublinguale[80,81].

Des études quantitatives montrent, au pH physiologique, une corrélation linéaire entre le coefficient de Distribution (Log D) (représentant la lipophilie) et le coefficient de perméabilité de la muqueuse sublinguale[82,83].

Un coefficient de Partage octanol/eau ($\log P$) $\approx 2-3$ est souvent cité comme favorable à l'absorption sublinguale[84]. La lipophilie est classiquement quantifiée par $\log P$ (forme neutre). Pour les composés ionisables, l'indicateur pertinent est $\log D$ au pH salivaire.

Une solubilité lipidique légèrement supérieure à celle requise pour l'absorption gastro-intestinale est nécessaire pour une perméation passive à travers la muqueuse orale [81]. L'exigence d'une plage de lipophilie spécifique suggère qu'un équilibre est nécessaire. Une lipophilie trop élevée pourrait entraîner une liaison excessive à la muqueuse orale, entravant la disponibilité systémique, tandis qu'une lipophilie trop faible empêcherait le passage à travers la membrane épithéliale riche en lipides. Par exemple, des opioïdes lipophiles tels que le fentanyl sont bien absorbés par voie sublinguale, contrairement à la morphine, plus hydrophile[80].

b) Taille/poids moléculaire

La taille moléculaire constitue également un facteur déterminant pour les deux voies de transport[13]. Les molécules de petite taille sont absorbées plus facilement[13]. Des études in vitro sur membrane sublinguale porcine ont suggéré un seuil de poids moléculaire pour la muqueuse sublinguale, estimé autour de 1675 Daltons (taille de pores théorique $\approx 30-53\text{\AA}$) [83]. Au-delà de cette taille, les molécules peuvent rencontrer des difficultés accrues pour traverser la muqueuse, que ce soit par voie transcellulaire (diffusion limitée) ou paracellulaire (restrictions imposées par les jonctions serrées)[84]. L'absorption sublinguale est plus efficace pour les médicaments de petite à taille modérée, typiquement dans la plage de 163-342 g/mol[81]. Au-delà, la perméation devient limitante et l'absorption décroît[81].

Il existe donc un équilibre délicat entre la lipophilie et la taille moléculaire qui influence l'efficacité de l'absorption sublinguale. Si une lipophilie élevée favorise le transport transcellulaire, une taille excessive peut entraver les deux mécanismes. De plus, une lipophilie trop importante peut entraîner une faible solubilité dans l'environnement aqueux de la salive, limitant la quantité de médicament disponible pour l'absorption.

c) Solubilité dans la salive

- Solubilité aqueuse

Outre la lipophilie, les médicaments destinés à l'administration sublinguale doivent également posséder une solubilité aqueuse adéquate dans la salive [81]. L'absorption sublinguale est biphasique : le médicament doit d'abord se dissoudre dans le milieu aqueux (salive), puis perméer la membrane muqueuse riche en lipides[81]. La nécessité d'une solubilité biphasique souligne la nature complexe de l'absorption sublinguale. Un coefficient de partage huile-eau favorable (idéalement entre 40 et 2000, ou un $\log P$ entre 2 et 3) est essentiel pour une absorption optimale[35].

- Volume :

Le faible volume de salive sublinguale suffit généralement pour désintégrer et dissoudre les formes sublinguales[81]. L'immersion du médicament dans ce faible volume de salive contribue également à une absorption plus rapide en raison d'un gradient de concentration plus élevé. Malgré son faible volume, la salive conditionne la phase initiale (mouillage, désagrégation) et l'entrée en solution du

principe actif ; cependant, si la solubilité est faible ou la dose élevée, la dissolution peut devenir limitante.

- **Vitesse de dissolution**

Toutefois, la vitesse de dissolution dans un volume salivaire limité peut être un facteur limitant de l'absorption. Si la dose ne se dissout pas assez vite, son contact avec la muqueuse peut être insuffisant pour une absorption rapide et complète.

- **Débit salivaire**

Le débit salivaire moyen chez l'adulte varie de 0,33 à 1,42 ml/min[85]. Le débit de la salive sublinguale est plus faible que celui des glandes sous-maxillaires et parotides en raison de la plus petite taille des glandes sublinguales[63]. Cependant, un flux salivaire excessif peut potentiellement éliminer le médicament, réduisant le temps de contact avec le site d'absorption [62].

d) Ionisation, pH, pKa

- **Etat d'ionisation**

L'état d'ionisation d'une molécule est la répartition, à un pH donné, entre sa forme ionisée (chargée) et sa forme non ionisée (neutre).

- **Influence de l'état d'ionisation et lipophilie**

L'état d'ionisation d'un médicament est un facteur déterminant de sa capacité à traverser les membranes biologiques, y compris la muqueuse sublinguale[13]. La forme non ionisée d'un médicament est généralement plus lipophile que sa forme ionisée. Or, nous avons vu que la diffusion passive, le principal mécanisme d'absorption des médicaments par voie sublinguale, est plus efficace pour les molécules lipophiles.

Ainsi, la forme non ionisée d'un médicament, plus lipophile, diffuse plus efficacement à travers la bicouche lipidique des membranes cellulaires par diffusion passive[13,81,86].

- **Détermination de l'état d'ionisation**

L'ionisation d'un médicament dépend de son pKa (constante de dissociation acide) et du pH du milieu environnant, selon l'équation de Henderson-Hasselbalch[87].

- **pH salivaire (le milieu)**

Le pH de la salive est globalement neutre ($\approx 6,0-7,4$ selon les sources), y compris en sublingual[45,88].

Le pH de la salive, favorise l'absorption des médicaments qui restent largement sous forme non ionisée à ce pH [81]. Par simplification, nous retenons le pH salivaire comme pH pertinent pour l'analyse de l'ionisation, à titre d'approximation du microenvironnement sublingual, tout en admettant de légères variations locales.

- **pKa du médicament (propriété intrinsèque)**

Le pKa d'un médicament est le pH auquel 50 % des molécules sont ionisées et 50 % sont non ionisées[87]. Le pKa du médicament déterminera l'étendue de son ionisation au pH salivaire[86]. La proportion de la forme non ionisée à un pH donné peut être calculée à l'aide de l'équation de Henderson-Hasselbalch[87].

Pour les acides faibles, un pH inférieur au pKa favorise la forme non ionisée, tandis que pour les bases faibles, un pH supérieur au pKa favorise la forme non ionisée[13]. Par exemple, à un pH physiologique, un médicament acide avec un pKa bas sera davantage ionisé qu'un médicament acide avec un pKa plus élevé[89].

Pour les acides, un pKa > 2 est généralement préférable, tandis que pour les bases, un pKa < 10 est souhaitable pour une absorption optimale à travers la muqueuse orale [81].

- **Fraction non ionisée et absorption**

Une proportion plus élevée de forme non ionisée augmente l'absorption en raison d'une perméabilité membranaire accrue[13]. Par conséquent, les médicaments dont le pKa est tel qu'une fraction significative se trouve sous forme non ionisée dans la plage de pH salivaire sont mieux absorbés par voie sublinguale[35].

- **Variations du pH salivaire**

Le pH de la salive n'est pas constant : il varie dans une plage allant de 6,0 à 7,4, avec des valeurs extrêmes rapportées de 5,6 à 7,9[35].

Le pH salivaire, y compris en sublingual, peut être temporairement modifié par l'alimentation (nourriture, boissons), l'hygiène bucco-dentaire et la présence de plaque, le tabagisme, certaines maladies buccales ou générales, et le débit salivaire[45,88].

Ces variations (mêmes légères) du pH salivaire peuvent impacter l'état d'ionisation, déplacer l'équilibre entre les formes, et, par conséquent, affecter la vitesse et l'étendue de l'absorption sublinguale[13]. Par exemple, l'absorption de médicaments acides faibles pourrait être légèrement améliorée si le pH salivaire est plus bas, tandis que les médicaments basiques faibles pourraient bénéficier d'un pH légèrement plus élevé, toujours dans les limites de la plage physiologique.

- **Capacité tampon**

La salive possède une capacité tampon qui aide à maintenir un pH relativement neutre dans la cavité buccale [90]. Cette action tampon peut influencer le micro-environnement local et la dissolution et l'absorption des médicaments. La capacité tampon de la salive peut aider à contrer les changements de pH causés par la nourriture ou d'autres facteurs, stabilisant l'absorption. Cependant, elle pourrait également interférer avec les formulations conçues pour modifier localement le pH afin d'améliorer l'absorption.

3) Cinétique d'absorption

La cinétique d'absorption décrit l'évolution de la concentration d'un médicament dans l'organisme en fonction du temps[70]. Elle est régie par la vitesse et l'étendue du passage du médicament de son site d'administration à la circulation systémique, et est influencée par divers facteurs physiologiques et physicochimiques.

Paramètres clés :

Plusieurs paramètres clés caractérisent la cinétique d'absorption d'un médicament administré par voie sublinguale[70].

a) Cmax

La Cmax représente la concentration maximale du médicament atteinte dans la circulation systémique après l'administration[70]. Elle reflète à la fois la vitesse et l'étendue de l'absorption et est souvent corrélée à l'intensité de l'effet pharmacologique.

b) Tmax

Le Tmax est le temps nécessaire pour atteindre cette concentration maximale[70]. Il indique la vitesse d'absorption et est associé au délai d'apparition de l'effet du médicament.

c) Biodisponibilité

La biodisponibilité est la fraction de la dose administrée qui atteint la circulation systémique sous forme inchangée[13]. La voie sublinguale offre généralement une biodisponibilité plus élevée pour les médicaments susceptibles d'être fortement métabolisés lors de leur premier passage par le foie[13].

DISTRIBUTION

a) Paramètres

Le volume de distribution (Vd) représente le volume apparent dans lequel un médicament est distribué dans l'organisme par rapport à sa concentration plasmatique [91]. Un Vd élevé suggère une distribution tissulaire étendue, tandis qu'un Vd faible indique une prédominance dans le plasma [91].

La liaison aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine et l'alpha-1 glycoprotéine acide, influence la distribution des médicaments, car seule la fraction libre est pharmacologiquement active et disponible pour la distribution et l'élimination [91].

b) Non-incidence de la voie sublinguale

Un Vd élevé peut transitoirement abaisser la concentration plasmatique initiale en raison d'une distribution rapide vers les tissus [92].

De même, une forte liaison protéique réduit la fraction libre disponible immédiatement pour l'effet[93].

Avec la voie sublinguale, l'absorption rapide peut partiellement compenser ces effets initiaux et permettre d'atteindre vite des concentrations thérapeutiques.

Toutefois, en pratique, l'avantage cinétique de la voie sublinguale provient essentiellement de sa phase d'absorption (entrée systémique rapide, contournement du premier passage), tandis que Vd et liaison protéique sont des propriétés intrinsèques du médicament et ne sont pas modifiés par la voie d'administration[91]. Ce gain initial tend à primer sur l'influence potentiellement ralentissante d'un Vd élevé ou d'une forte liaison, sans toutefois l'annuler.

MÉTABOLISME

1) Contournement du premier passage hépatique

a) Mécanisme du « premier passage » par voie orale

Les médicaments administrés par voie orale sont absorbés dans le tractus gastro-intestinal et transportés vers le foie via la veine porte hépatique, où ils peuvent être métabolisés avant d'atteindre la circulation systémique [36]. Ce métabolisme de premier passage réduit considérablement la biodisponibilité du médicament. Le métabolisme hépatique de premier passage est une cause majeure de faible biodisponibilité pour de nombreux médicaments administrés par voie orale.

b) Bypass par la voie sublinguale

Les médicaments absorbés par la voie sublinguale passent directement dans la circulation systémique via les veines sous la langue, évitant ainsi le foie et le métabolisme de premier passage [36]. Cet avantage significatif de la voie sublinguale, entraîne une biodisponibilité plus élevée et des concentrations plasmatiques plus prévisibles.

c) Gain quantitatif de biodisponibilité

La biodisponibilité des médicaments sublinguaux peut être 3 à 10 fois supérieure à celle de la voie orale [81]. Par exemple, pour le propranolol, la biodisponibilité est augmentée de 3 fois par la voie sublinguale par rapport à la voie orale [94]. La nitroglycérine a une biodisponibilité sublinguale d'environ 40% contre moins de 1% par voie orale [28].

Le fentanyl, la buprénorphine et les œstrogènes sont d'autres exemples de médicaments qui bénéficient d'une biodisponibilité accrue grâce à l'administration sublinguale [36]. L'ampleur de l'augmentation de la biodisponibilité varie en fonction du médicament et de l'importance de son métabolisme de premier passage. La voie sublinguale est particulièrement avantageuse pour les médicaments qui sont fortement métabolisés par le foie après administration orale.

2) Métabolisme buccal et enzymes salivaires

a) Quels enzymes ?

La salive n'est pas un simple solvant : elle contient divers composants biologiques, notamment des enzymes actives susceptibles d'interagir avec et de métaboliser les médicaments [45,95].

Les principales enzymes salivaires présentes comprennent notamment l' α -amylase (ptyaline), la lipase et la carboxylesterase [36,96]. L' α -amylase (ptyaline) est principalement sécrétée par les glandes parotides et sous-maxillaires et est responsable de la digestion initiale de l'amidon et des glucides [45,76]. La lipase linguale, sécrétée par les glandes sublinguales, est active dans la digestion des lipides dans l'estomac [76].

D'autres enzymes comme les estérases et les peptidases peuvent également être présentes [45]. Ces derniers, ayant une activité protéolytique, peuvent potentiellement dégrader les médicaments à base de peptides et protéines.

Ces enzymes peuvent initier le métabolisme des médicaments dans la cavité buccale avant leur absorption dans la circulation systémique, entraînant un métabolisme pré-systémique [36]. D'autres enzymes telles que le lysozyme, la lactoperoxydase salivaire et la lactoferrine sont également présentes dans la salive et contribuent à ses propriétés antimicrobiennes[76].

b) Concentration et métabolisme plus faible

La salive sublinguale a une concentration plus faible en α -amylase et en lipase que la salive parotidienne[97]. Cette moindre activité enzymatique offre un avantage pour la stabilité des molécules sensible : la salive sublinguale les préserve mieux que la salive parotidienne[36].

En pratique, le métabolisme pré-systémique sublinguale reste donc minime pour la plupart des médicaments, très inférieur au métabolisme de premier passage gastro-intestinal et hépatique que cette voie cherche à éviter[13,36]. Un métabolisme significatif lié aux enzymes salivaires demeure possible mais reste rare[98].

c) Cas particulier où la dégradation est notable

Bien que le métabolisme pré-systémique par les enzymes salivaires soit généralement faible, il pourrait être significatif pour certains médicaments spécifiques.

Certains médicaments, comme la salvinorine A, sont connus pour subir une dégradation enzymatique significative dans la cavité buccale[99]. Une étude sur l'atropine administrée par voie sublinguale suggère également une possible métabolisation, bien que l'absorption systémique ait été observée[100].

d) Conséquences pour la formulation (limiter la dégradation) :

Par conséquent, pour de tels médicaments, des stratégies visant à minimiser la dégradation enzymatique dans la cavité buccale, telles que l'inclusion d'agents inhibiteurs enzymatiques dans la formulation, pourraient être nécessaires, afin d'assurer une biodisponibilité adéquate[36].

EXCRÉTION

1) Élimination rénale, hépatique

Après absorption par la voie sublinguale, les médicaments sont distribués dans l'organisme et finalement éliminés par les voies habituelles, principalement le foie (métabolisme) et les reins (excrétion urinaire) [17]. À exposition systémique équivalente, la voie sublinguale n'altère pas ces voies d'élimination, qui dépendent des propriétés du médicament (et de la fonction des organes d'élimination), et non de la voie d'administration. Son impact se situe essentiellement au niveau de l'absorption (F, Cmax, Tmax), comme vu plus haut.

2) Demi-vie plasmatique et posologie

La demi-vie observée après une administration non intraveineuse peut différer de la demi-vie d'élimination, car elle intègre la cinétique d'absorption (par exemple si l'absorption est ralentie par une formulation à libération prolongée). L'élimination systémique (Clairance CL, Vd) demeure une propriété du médicament et n'est pas modifiée par la voie d'administration. La fréquence

d'administration d'un médicament sublingual reste donc liée à la demi-vie effective observée ; l'objectif étant de maintenir la concentration dans la fenêtre thérapeutique.

Conclusion

La voie sublinguale présente des caractéristiques pharmacocinétiques distinctes qui la rendent particulièrement avantageuse pour certains médicaments et certaines situations cliniques. L'absorption rapide, facilitée par la riche vascularisation et la perméabilité élevée de la muqueuse sublinguale, permet un délai d'action plus court par rapport à la voie orale. De plus, le contournement du métabolisme hépatique de premier passage se traduit souvent par une biodisponibilité accrue, ce qui peut améliorer l'efficacité thérapeutique et potentiellement réduire les doses nécessaires.

L'absorption sublinguale des médicaments repose sur l'interaction complexe des mécanismes de transport transcellulaire et paracellulaire. La lipophilie et la taille moléculaire du médicament sont des facteurs physicochimiques cruciaux qui déterminent la voie d'absorption prédominante et l'efficacité du processus. Les jonctions serrées régulent le transport paracellulaire, tandis que l'état d'ionisation du médicament, influencé par son pKa et le pH salivaire, impacte fortement le transport transcellulaire. Les interactions avec la salive, notamment l'effet de la mucine et la dégradation enzymatique, jouent un rôle modérateur. Les paramètres pharmacocinétiques clés, tels que la Cmax, le Tmax et la biodisponibilité, permettent de caractériser la cinétique d'absorption.

Bien que précieuse, cette voie n'est pas exempte de limitations, telles que la nécessité de propriétés physicochimiques spécifiques du médicament et la possibilité d'un métabolisme buccal limité. L'absorption sublinguale est de plus sujette à une variabilité considérable entre les individus et au sein du même individu, ce qui doit être pris en compte pour optimiser l'utilisation clinique de cette voie d'administration.

Elle constitue néanmoins une alternative précieuse aux voies orale et intraveineuse dans de nombreux cas, en particulier lorsque la rapidité d'action et une biodisponibilité élevée sont souhaitées. Une compréhension approfondie des principes pharmacocinétiques régissant cette voie est essentielle pour optimiser l'utilisation des médicaments administrés par voie sublinguale. Les recherches futures pourraient se concentrer sur le développement de formulations innovantes capables de minimiser la variabilité pour améliorer la prédictibilité de l'absorption sublinguale.

V. Données Cliniques et Exemples Phares

Ce chapitre se propose d'examiner les données cliniques relatives entre autres à la biodisponibilité et la rapidité d'absorption, de plusieurs médicaments sublinguaux considérés comme des exemples majeurs, en explorant leurs caractéristiques pharmacocinétiques spécifiques et les facteurs susceptibles de moduler leur efficacité.

Des études pharmacocinétiques ont permis de déterminer les valeurs de ces paramètres pour divers médicaments administrés par voie sublinguale. Ces paramètres cinétiques sont essentiels pour comprendre le profil d'exposition systémique des médicaments administrés par voie sublinguale.

Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques clés de médicaments administrés par voie sublinguale vs orale/IV

Médicament	Voie d'administration	Délai d'action = Temps de Latence (min)	Tmax (min)	Biodisponibilité (%)	Contournement du 1er passage hépatique
Globalement tous médicaments	Intraveineuse	Très rapide (secondes à minutes)	Immédiat (bolus)	100%	Oui
Nitroglycérine [8,9,11,28,101-105]	Sublinguale	1-3 min	4,4-7.2min	~40%	Oui
	Orale	≈ 30 min	Non pertinent ~40 min	<1%	Non
Fentanyl [33,106-108] [109,110]	Sublinguale (varie selon formulation)	<5	22-60 min	~50-76%	Oui
	Orale	Non documenté de façon fiable (voie per os non utilisée)		~33%	Non
Buprénorphine [30,111-114]	Sublinguale	~30	40-120min	30-50%	Oui
	Orale	Non documenté de façon fiable (voie per os non utilisée)		10-15% Faible	Non
Lorazépam [31,112,115-120]	Sublinguale	~15	60min	~90%	Oui
	Orale	~20-30 min	2h	90%	Non
Captopril [121-123] [122,124-127]	Sublinguale	5-15 min	30-60min	Similaire à l'oral	Oui
	Orale	≈ 15 min	~60-90 min	60-75	Non
Propranolol [94,128,129]	Sublinguale	10	~34 min	Augmentée x3	Oui
	Orale	30	~52 min	Variable	Non

Note : Les valeurs peuvent varier en fonction de la formulation, de la dose, de la population étudiée et des conditions expérimentales.

Le tableau ci-dessus présente les données de biodisponibilité, de temps de latence (délai d'action) et au temps nécessaire pour atteindre le pic plasmatique (Tmax), pour les différentes voies d'administration des médicaments étudiés.

Il illustre clairement les différences de biodisponibilité entre les voies d'administration, mettant en évidence l'avantage de la voie sublinguale pour les médicaments ayant une faible biodisponibilité orale.

Il met également en évidence la rapidité d'action de plusieurs médicaments sublinguaux, les rendant adaptés aux affections aiguës ou urgentes.

Le contournement du premier passage hépatique est un avantage pharmacocinétique clé de la voie sublinguale, permettant d'obtenir des concentrations thérapeutiques plus élevées avec des doses potentiellement plus faibles.

L'absorption orale est influencée par de nombreux facteurs, notamment le pH gastrique, les enzymes digestives, les interactions alimentaires, le temps de transit intestinal et le métabolisme de premier passage hépatique[36]. La voie sublinguale évite plusieurs de ces limitations [36]. La complexité du processus d'absorption orale rend la biodisponibilité plus variable et moins prédictible que la voie sublinguale pour certains médicaments.

La voie IV est privilégiée dans les situations d'urgence absolue nécessitant un effet immédiat, ou nécessitant un contrôle précis de la dose, ou mal absorbés par d'autres voies[17], mais est invasive, peut être douloureuse et comporte un risque d'infection [130]. Tandis que la voie sublinguale offre une alternative rapide et non invasive pour de nombreuses situations : par exemple, le fentanyl IV a un délai d'action de 5 minutes [131], similaire au délai d'action du fentanyl sublingual.

a) Nitroglycérine

La nitroglycérine est aujourd'hui disponible sous diverses formes, incluant les comprimés et les sprays sublinguaux, pour le soulagement immédiat de l'angine[9,103]. Elle peut également être utilisée à titre prophylactique, 5 à 10 minutes avant des activités susceptibles de déclencher une crise[104,132]. La longue trajectoire d'utilisation de la nitroglycérine et sa pertinence continue soulignent l'efficacité et l'importance de la voie sublinguale pour apporter un secours rapide dans des situations cardiovasculaires critiques.

La biodisponibilité relativement faible (40%) malgré une absorption rapide met en évidence le rôle significatif du métabolisme de premier passage, même au niveau de la muqueuse buccale et potentiellement dans la salive[28,103,104].

La nitroglycérine possède une demi-vie d'élimination très courte, de l'ordre de 2 à 3 minutes[28]. Certaines sources mentionnent une demi-vie d'environ six minutes[101,103]. La demi-vie très courte nécessite des administrations répétées pour maintenir un effet thérapeutique.

b) Fentanyl

Les formulations de fentanyl sublingual sont principalement indiquées pour la prise en charge de la douleur paroxystique chez les patients cancéreux qui reçoivent déjà un traitement opioïde pour leur douleur chronique et qui y sont tolérants[33,133,134]. Les formulations de fentanyl à action rapide, incluant les comprimés et les sprays sublinguaux, sont conçues pour apporter un soulagement rapide lors de ces épisodes de douleur aiguë[33]. Les opioïdes oraux traditionnels ont un délai d'action plus lent, ce qui fait du fentanyl sublingual une option privilégiée pour la douleur paroxystique[33,33]. L'indication spécifique pour les patients tolérants aux opioïdes est cruciale pour la sécurité, car une dépression respiratoire potentiellement mortelle peut survenir chez les individus non tolérants aux opioïdes[133,134]. Le développement de formulations à action rapide

répond à un besoin clinique important dans la gestion de la douleur. Le fentanyl est rapidement absorbé par la voie sublinguale, l'absorption se produisant en moins de 5 minutes pour certaines formulations comme le spray sublingual[33,33].

Les paramètres pharmacocinétiques du fentanyl sublingual varient selon les différentes formulations (comprimés, sprays) : cela souligne l'importance de la formulation sur l'absorption et la biodisponibilité du médicament. La comparaison avec le citrate de fentanyl transmucoale orale (OTFC) dans certaines études met en évidence les avantages potentiels des formulations sublinguales en termes d'absorption plus rapide[33,110].

c) Buprénorphine

La buprénorphine, est un agoniste partiel des opioïdes utilisée pour le traitement de la douleur et des troubles de l'usage d'opioïdes[112,114,135–137].

L'utilisation des opioïdes par voie sublinguale a connu un essor significatif en pharmacie moderne, motivé par la nécessité de trouver des voies d'administration alternatives pour les patients ayant des difficultés à avaler et par le potentiel d'une action rapide et d'une biodisponibilité améliorée pour certains opioïdes [36]. En effet, son administration sublinguale est privilégiée en raison de sa faible biodisponibilité orale due à un métabolisme de premier passage hépatique important [114,136–138].

Des formulations sublinguales telles que Subutex (buprénorphine seule) et Suboxone (association buprénorphine/naloxone), offrent une option de traitement efficace pour la gestion des symptômes de sevrage et des envies chez les personnes souffrant de troubles de l'usage d'opioïdes[137], ainsi qu'un risque moindre de surdose par rapport aux agonistes complets, une meilleure rétention au traitement et une plus grande accessibilité au traitement en milieu ambulatoire [139].

La naloxone est souvent associée à la buprénorphine dans les formulations sublinguales (par exemple, Suboxone) pour dissuader l'abus par voie intraveineuse : en effet, la naloxone a une faible biodisponibilité orale mais précipitera le sevrage si elle est injectée, ce qui bloquera les effets opioïdes [113,136–138,140–142]. Cette stratégie ingénieuse tirant parti de la voie sublinguale illustre un avantage moins intuitif de cette dernière : exploiter une biodisponibilité différentielle selon la voie, afin de concilier efficacité clinique et dissuasion du mésusage.

d) Lorazépam

Le lorazépam est une benzodiazépine utilisée pour le soulagement à court terme de l'anxiété, de l'anxiété associée à la dépression, et comme prémédication anesthésique pour la sédation et l'amnésie [143] [119] [31] [120]. Il est également utilisé dans le traitement de l'état de mal épileptique [143] [144].

L'administration sublinguale offre un délai d'action plus rapide par rapport aux comprimés oraux [31,120], ce qui est bénéfique pour les conditions nécessitant des effets anxiolytiques ou sédatifs plus rapides.

e) Captopril

Le captopril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) a été utilisé par voie orale et sublinguale pour l'urgence hypertensive [121,123,124,145–148]. La justification de l'utilisation sublinguale repose sur l'attente d'une absorption plus rapide et d'un effet hypotenseur plus rapide

par rapport à l'administration orale [124,146,147]. De plus, la présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal réduit l'absorption orale de 30 à 40%, et le médicament doit donc être pris une heure avant les repas[121,126], avantage supplémentaire pour la voie sublinguale.

Cependant, des études comparant le captopril oral et sublingual dans l'urgence hypertensive ont montré des résultats mitigés. Certaines études indiquent une diminution plus rapide de la pression artérielle systolique et moyenne dans les 30 premières minutes avec l'administration sublinguale [123,124], tandis que d'autres n'ont trouvé aucune différence significative dans la réduction de la pression artérielle entre les deux voies au cours de la première heure [146,147]. Une étude a constaté que la diminution à 10 minutes de la pression artérielle systolique, diastolique et moyenne était plus prononcée dans le groupe sublingual, avec une signification statistique pour la pression artérielle systolique et moyenne à 30 minutes, mais aucune différence à 60 minutes[123]. Bien que l'avantage théorique d'un délai d'action plus rapide avec le captopril sublingual soit plausible en raison du contournement du métabolisme de premier passage intestinal, les preuves cliniques concernant un bénéfice significatif et soutenu par rapport à l'administration orale dans l'urgence hypertensive ne sont pas concluantes. L'effet initial plus rapide observé dans certaines études pourrait être cliniquement pertinent dans certaines situations d'urgence, mais la stratégie globale de prise en charge de l'urgence hypertensive met l'accent sur une réduction progressive de la pression artérielle [124,147].

Conclusion

En synthèse, ce chapitre a exploré les caractéristiques pharmacocinétiques et de biodisponibilité de plusieurs médicaments sublinguaux phares. La voie sublinguale se révèle particulièrement avantageuse pour les médicaments nécessitant une action rapide ou ceux qui sont fortement métabolisés par voie orale. La buprénorphine, avec sa biodisponibilité sublinguale suffisante pour le traitement de substitution aux opioïdes, démontre également d'autres intérêts stratégiques, comme l'exploitation d'une biodisponibilité différentielle de la naloxone dans la lutte contre le mésusage. Tandis que le captopril sublingual est exploré pour la gestion de l'hypertension en urgence, bien que son avantage sur la voie orale dans ce contexte soit moins clairement établi.

PARTIE 2 — DÉFIS

Si la première partie a mis en lumière les potentialités de la voie sublinguale – de ses fondements anatomiques et pharmacocinétiques jusqu'aux exemples cliniques phares – son application pratique reste toutefois confrontée à une réalité complexe.

Cette seconde partie est donc consacrée à l'ensemble de ces défis. Nous y analyserons d'abord les obstacles concrets : les limites physiologiques, comportementales et les contraintes liées au patient, ainsi que le cadre réglementaire spécifique. Dans un second temps, nous étudierons les voies technologiques et galéniques visant à surmonter ces obstacles, en détaillant les formulations modernes et les innovations de pointe, qui dessinent l'avenir de cette voie.

VI. Défis et Limites

Dans la voie sublinguale, les défis sont rarement monofactoriels : ils peuvent relever du patient, du principe actif, de la formulation et du micro-environnement buccal, souvent simultanément ; c'est pourquoi nous regrouperons ici l'analyse par thèmes transversaux plutôt que par type de facteur, afin d'éviter l'éparpillement.

1) État de la muqueuse

L'état et l'intégrité de la muqueuse sublinguale jouent un rôle essentiel dans la détermination de l'efficacité de l'absorption des médicaments. Toute altération de la structure muqueuse normale due à des irritations, des inflammations ou des pathologies peut affecter de manière significative ses caractéristiques de perméabilité[85]. Les irritations locales ou les inflammations légères de la muqueuse sublinguale pourraient entraîner une vascularisation accrue et potentiellement une absorption médicamenteuse améliorée pour certaines molécules[85]. Cependant, une inflammation sévère pourrait perturber la barrière épithéliale et entraîner des schémas d'absorption imprévisibles.

A) Pathologies de la muqueuse et influences

- Modification de l'absorption

o Mucosite / mucite

Les pathologies telles que la mucosite ou mucite buccale, caractérisée par une inflammation et une ulcération de la muqueuse buccale, souvent causées par la chimiothérapie et la radiothérapie [149], peuvent altérer (voire augmenter) l'absorption des médicaments en raison d'une barrière épithéliale compromise[149–151]. Des études ont montré que la mucite buccale légère peut augmenter l'absorption de certains médicaments administrés par voie transmuqueuse, tels que le fentanyl à partir de films buccaux, dû à la barrière épithéliale compromise[151,152]. L'intégrité de la muqueuse étant compromise en cas de mucosite, cela peut affecter la perméabilité [150]. L'étendue de l'absorption peut devenir très variable et imprévisible en fonction de la gravité et de la localisation des lésions[149].

- **Lichen plan**

Le lichen plan buccal, une affection inflammatoire chronique affectant la muqueuse buccale, peut également altérer considérablement l'absorption des médicaments par voie sublinguale[153]. Mais contrairement à la mucite légère qui peut améliorer l'absorption en raison d'une barrière perturbée, le lichen plan peut entraîner des changements imprévisibles.

- **Ulcères/plaies**

Les ulcères buccaux ou les plaies peuvent également être irrités par les médicaments sublinguaux et peuvent affecter l'absorption[45]. La perméabilité altérée au niveau du site de l'ulcère peut entraîner une absorption médicamenteuse erratique.

- **Sécheresse buccale**

La sécheresse buccale, bien que principalement liée au débit salivaire, peut également affecter l'état de la muqueuse, la rendant plus fragile et impactant potentiellement la dissolution et l'absorption des médicaments[45].

L'intégrité de la muqueuse sublinguale est essentielle pour une absorption médicamenteuse prévisible. Les pathologies qui compromettent cette intégrité, que ce soit en provoquant une inflammation, une ulcération ou des changements structuraux, peuvent entraîner des déviations par rapport au profil pharmacocinétique attendu d'un médicament administré par voie sublinguale. Cela pourrait entraîner des taux de médicaments sous-thérapeutiques ou toxiques, impactant l'efficacité et la sécurité de l'administration sublinguale de médicaments. Les essais cliniques excluent souvent les personnes présentant des anomalies prévalentes de la cavité buccale telles que le lichen plan en raison de l'impact potentiel sur l'absorption des médicaments[154].

- **Douleurs et inconforts**

Une mucite sévère peut provoquer douleur et inconfort, rendant l'administration sublinguale difficile[149]. Le contact direct d'une formulation médicamenteuse sublinguale avec un ulcère buccal peut provoquer des sensations de picotement, de brûlure, d'irritation ou de douleur dues aux terminaisons nerveuses exposées et aux tissus enflammés. Ces inconforts pourraient également modifier le microenvironnement local, influençant encore l'absorption du médicament.

- **Observance**

Ces inconforts et pathologies peuvent affecter l'observance du patient. Les douleurs et irritations peuvent rendre les patients hésitants à utiliser des médicaments sublinguaux.

- **Évaluation des conditions buccales**

Par conséquent, une évaluation approfondie de la santé de la muqueuse buccale du patient est cruciale avant d'envisager l'administration de médicaments par voie sublinguale[149]. Il est conseillé d'éviter de placer des médicaments sur ces zones présentant des plaies ou des

lésions[149]. Il est important d'envisager d'autres voies d'administration ou formes posologiques pour les patients ayant ces pathologies ou irritations[45].

Mais l'irritation de la muqueuse buccale saine, sans pathologie, par le médicament constitue une autre contrainte liée au médicament.

B) Irritations causées par les médicaments sublinguaux

Bien que généralement bien tolérée, la voie sublinguale peut entraîner une irritation locale de la muqueuse buccale chez certains patients, en particulier avec certains médicaments ou excipients, ou en présence de plaies[155,156]. Cette irritation peut se manifester par des sensations de brûlure, de picotement, de douleur ou d'inflammation sous la langue[155]. Les patients doivent informer leur médecin de toute plaie buccale avant de commencer de tels médicaments[156].

- Exemples de médicaments entraînant des irritations

o Buprénorphine

Le film buccal de buprénorphine peut provoquer une irritation, des démangeaisons, des douleurs, des rougeurs, un gonflement ou une sensibilité dans la bouche[149].

o Asénapine

Les comprimés sublinguaux d'asénapine ont été signalés comme provoquant des paresthésies orales (picotements ou fourmillements) chez un pourcentage important de patients (75,8 % dans une étude) et peuvent entraîner des ulcères buccaux, des cloques et une desquamation[157]. Un rapport de cas a décrit un patient développant une lésion labiale ulcérée extrêmement douloureuse après la première dose d'asénapine, entraînant le refus de doses supplémentaires[157].

o Hydrocortisone

Les comprimés buccaux d'hydrocortisone peuvent aggraver les ulcères buccaux causés par les prothèses dentaires ou une infection[158].

Toutefois, l'irritation n'est pas une fatalité toujours liée à la voie sublinguale elle-même, ou à la molécule, mais parfois à la formulation. Alors que certaines études sur le film sublingual d'apomorphine chez les hamsters n'ont montré aucun signe d'irritation de la muqueuse buccale [159], d'autres formulations peuvent différer.

- Observance

L'incidence relativement élevée d'irritation buccale, comme observé avec l'asénapine, suggère que les formulations sublinguales nécessitent un examen attentif concernant leur impact potentiel sur la muqueuse buccale délicate, ce qui pourrait affecter le confort et l'observance du patient. Si un médicament provoque un inconfort significatif ou des lésions visibles dans la bouche, les patients

hésiteront probablement à continuer à l'utiliser, quels que soient ses avantages thérapeutiques. Cela souligne l'importance de développer des formulations bien tolérées par la muqueuse buccale.

- **Problématique formulation dépendante**

La variabilité des rapports d'irritation entre les différents médicaments sublinguaux indique qu'il s'agit d'un problème spécifique au médicament et dépendant de la formulation. Ce qui pourrait être bien toléré pour un médicament pourrait provoquer une irritation pour un autre. Le principe actif lui-même, ainsi que les excipients utilisés dans la formulation (par exemple, pour faciliter la dissolution ou l'adhérence), peuvent potentiellement provoquer une irritation. Les formulations contenant des excipients potentiellement irritants ou ayant un pH extrême peuvent être plus susceptibles de provoquer des réactions locales. Il est donc important d'utiliser des excipients appropriés et d'éviter les irritants connus dans la formulation[45]. Les modificateurs de pH pourraient également jouer un rôle dans la minimisation de l'irritation pour certains médicaments[160]. La sévérité de l'irritation dépend de la nature du médicament, de sa concentration, du pH de la formulation et de la sensibilité individuelle du patient. Par conséquent, une sélection et des tests minutieux de tous les composants sont nécessaires pour minimiser ce risque. Le développement de formulations sublinguales alternatives comme les films, qui pourraient être moins irritants pour certains patients que les comprimés, est également une voie d'amélioration[161].

2) Facteurs comportementaux

a) Tabagisme

Le tabagisme a démontré un impact négatif sur l'absorption des médicaments par voie sublinguale. La nicotine et d'autres composants de la fumée de cigarette peuvent provoquer une vasoconstriction des vaisseaux sanguins de la muqueuse buccale, réduisant ainsi le flux sanguin vers le site d'absorption et diminuant potentiellement le taux et l'étendue de l'absorption du médicament[162]. Il est généralement recommandé aux patients qui fument d'éviter de fumer pendant une certaine période avant et après la prise de médicaments sublinguaux afin d'assurer une absorption optimale[162].

b) Alimentation

La consommation d'aliments et de boissons peut affecter de manière significative l'absorption des médicaments par voie sublinguale. Manger ou boire immédiatement avant ou après avoir placé une forme posologique sublinguale peut physiquement éliminer le médicament ou diluer la salive, réduisant ainsi le temps de contact entre le médicament et la muqueuse sublinguale, ce qui diminue l'absorption[163].

Certaines études suggèrent que les repas riches en graisses peuvent également influencer la pharmacocinétique de certains médicaments administrés par voie sublinguale en affectant le flux sanguin hépatique et la clairance du médicament[164]. Les repas riches en graisses peuvent affecter la clairance de certains médicaments administrés par voie sublinguale. Il est généralement recommandé d'éviter de manger ou de boire pendant au moins 30 minutes après l'administration d'un médicament sublingual afin de permettre une absorption adéquate[162]. Bien que l'absorption initiale contourne le foie, les processus métaboliques systémiques peuvent toujours être influencés

par des facteurs alimentaires. Cela indique une interaction pharmacocinétique plus complexe qui doit être prise en compte, en particulier pour les médicaments à forte clairance hépatique, même lorsqu'ils sont administrés par voie sublinguale[164]. Bien que l'absorption sublinguale évite le métabolisme de premier passage immédiat, le médicament absorbé finit par atteindre le foie. Les repas riches en graisses peuvent augmenter le flux sanguin hépatique[164]. Pour les médicaments à forte clairance hépatique, ce flux sanguin accru peut entraîner un taux d'élimination plus rapide du corps, même si l'absorption initiale a contourné le foie. Cet effet, bien que peut-être pas aussi spectaculaire qu'avec l'administration orale, peut néanmoins influencer l'exposition globale au médicament et doit être pris en considération dans certains cas.

c) Hydratation

Le maintien d'une hydratation adéquate est important pour assurer une production suffisante de salive dans la cavité buccale. La salive est essentielle à la dissolution des comprimés, des films ou des sprays sublinguaux et à la facilitation de l'absorption du médicament à travers la muqueuse[162]. La déshydratation peut entraîner une sécheresse buccale, ce qui peut entraver la dissolution du médicament et réduire la biodisponibilité[45]. Il convient de conseiller aux patients de boire de l'eau avant de prendre un médicament sublingual afin de s'assurer qu'une quantité suffisante de salive est présente[162]. Cependant, il faut éviter de boire de l'eau immédiatement après l'administration, car cela peut éliminer le médicament[165].

L'impact significatif du tabagisme, de l'alimentation et de l'hydratation sur l'absorption des médicaments par voie sublinguale souligne l'importance de l'éducation du patient et du respect des directives d'administration spécifiques. Ces facteurs apparemment simples peuvent modifier considérablement le résultat thérapeutique des médicaments sublinguaux[86]. Les pharmaciens jouent un rôle crucial dans le conseil aux patients sur l'utilisation correcte des médicaments sublinguaux et les interactions potentielles avec ces facteurs. La voie sublinguale, tout en offrant des avantages considérables, est également sensible aux conditions environnementales locales dans la cavité buccale. Le tabagisme réduit le flux sanguin, les aliments et les boissons peuvent interférer avec le contact et la dissolution du médicament, et l'hydratation affecte la production de salive. Comprendre et gérer ces facteurs est essentiel pour maximiser l'efficacité du traitement médicamenteux sublingual.

Le succès de cette voie d'administration est considérablement influencé par l'observance du patient.

3) Observance du patient

a) Importance de l'observance

Il est impératif d'instruire les patients de placer le comprimé sublingual sous la langue et de le laisser se dissoudre complètement sans l'avaler, le mâcher ou l'écraser [104] [28] [134] [140].

La difficulté à maintenir le médicament sous la langue sans l'avaler peut également affecter l'observance[166]. L'ingestion du comprimé peut entraîner une biodisponibilité réduite en raison du métabolisme de premier passage dans le tractus gastro-intestinal et le foie [33,110,140,141].

Une communication claire et l'éducation du patient concernant la technique d'administration correcte sont cruciales pour maximiser les avantages de l'administration sublinguale de médicaments [28,104,138,142]. L'adhésion du patient à la méthode d'administration prescrite est primordiale pour obtenir le profil pharmacocinétique et le résultat thérapeutique souhaités avec les médicaments sublinguaux. L'éducation du patient sur la technique d'administration correcte, en insistant sur le maintien du médicament sous la langue et en évitant d'avaler, de manger, de boire ou de parler pendant la dissolution, peut améliorer l'observance[167].

Pour certains médicaments, le respect strict de la voie prescrite est aussi un enjeu de sécurité, comme pour la buprénorphine/naloxone (Suboxone) : l'administration sublinguale est la seule voie efficace et sûre, et les patients sont avertis contre l'utilisation intraveineuse[138,140].

Des instructions claires et la prise en compte des problèmes potentiels affectant l'observance (par exemple, le goût[124,168–171]) peuvent influencer l'adhérence du patient aux formulations sublinguales.

b) Goût et observance

De nombreux médicaments, en particulier ceux qui sont basiques ou qui appartiennent à la classe des alcaloïdes, ont un goût amer prononcé qui peut être désagréable pour les patients[169]. Or le goût est un élément primordial qui régit l'observance thérapeutique, en particulier pour les formulations orales[161]. Le goût amer, encore plus perçu en administration sublinguale, peut rendre les patients réticents à prendre le médicament, ce qui affecte l'observance[172].

o Populations sensibles

Un goût désagréable ou amer, entraîne une mauvaise acceptation surtout chez les patients pédiatriques et gériatriques[173]. C'est un facteur important de non-observance des médicaments oraux, en particulier chez les enfants, qui sont plus sensibles aux goûts amers[174,175].

Le mauvais goût des systèmes d'administration buccale entraîne également une non-observance par le patient, en particulier chez ces patients pédiatriques[176].

L'importance accordée au goût dans la littérature, surtout pour ces populations vulnérables, souligne son impact significatif sur l'utilisation réussie des médicaments sublinguaux.

o Conséquence de la mauvaise observance

Cela peut entraîner un traitement sous-optimal, une progression de la maladie et une augmentation des coûts de santé à long terme. La non-observance entraîne une efficacité réduite du traitement.

▪ Exemple de la morphine sublinguale

Des études comparant la morphine sublinguale et avalée ont montré que l'administration sublinguale était perçue comme plus désagréable en termes de goût[177]. Ce goût peut affecter l'adhérence et par conséquent l'analgésie ultérieure [177].

Même pour un médicament où un délai d'action rapide est souhaité pour le soulagement de la douleur, le goût désagréable par voie sublinguale peut l'emporter sur l'avantage. Si le goût est si repoussant que les patients évitent de la prendre, cela peut amener les cliniciens à recommander d'autres méthodes d'administration. Si les patients préfèrent avaler le médicament sublingual pour ne pas ressentir le goût, cela aurait un délai d'action plus lent, ce qui annule le principal avantage de la voie sublinguale.

Cela met en évidence un compromis entre les avantages pharmacocinétiques et l'acceptabilité par le patient.

▪ **Exemple de l'Asénapine**

L'asénapine est un comprimé sublingual pour la schizophrénie. Il est connu pour son goût amer, ce qui rend certains patients réticents à le prendre[172]. Environ 6,5 % des patients ont arrêté de prendre l'asénapine en raison de ce problème[172]. Cet exemple spécifique de l'asénapine démontre que les problèmes de goût peuvent être un obstacle important à l'utilisation de formulations sublinguales pour des affections chroniques où une observance constante est cruciale pour la prise en charge de maladies graves. La prise en charge de la schizophrénie repose sur l'observance thérapeutique à long terme. Si un médicament sublingual pour cette affection a un taux d'abandon élevé en raison du goût, cela limite considérablement son utilité clinique malgré les avantages pharmacocinétiques potentiels.

- **Physiologie de la perception du goût**

La perception du goût implique des récepteurs spécialisés sur la langue qui détectent différentes qualités gustatives (sucré, acide, amer, salé, umami)[174]. L'amertume signale souvent des toxines potentielles, entraînant une réponse aversive[175]. La réponse naturelle du corps à l'amertume est l'évitement.

- **Solutions/masquages de goût**

La mention constante du mauvais goût comme principal moteur de la non-observance dans diverses sources renforce la nécessité de stratégies efficaces. Le masquage du goût n'est plus seulement un aspect cosmétique de la formulation, mais un facteur essentiel influençant les résultats thérapeutiques. Pour améliorer l'acceptabilité et l'observance, le masquage du goût est une considération essentielle lors de la formulation de médicaments sublinguaux[161]. Par conséquent, résoudre les problèmes de goût se traduit directement par une meilleure valeur thérapeutique.

Comprendre la physiologie fondamentale de la perception du goût, en particulier l'aversion innée pour l'amertume, est crucial pour développer des stratégies efficaces de masquage du goût pour les médicaments sublinguaux.

Parfois, le simple ajout d'une saveur agréable pourrait ne pas suffire pour les médicaments très amers ; des techniques de masquage du goût plus sophistiquées ciblant les récepteurs de l'amertume ou la voie de perception pourraient être nécessaires, ce qui peut être un défi pour certains médicaments sublinguaux[169,171].

Diverses techniques et stratégies existent pour réduire ou inhiber l'amertume, améliorer la palatabilité, ou encore masquer le goût désagréable, notamment :

- l'utilisation d'agents aromatisants et arômes (saveurs agréables tels que chocolat, menthe verte, orange, fraise, banane, caramel)[173,178] ;
- d'agents édulcorants sucrés (Aspartame, saccharose, mannitol)[173]
- d'encapsulation ou d'enrobage à l'échelle microscopique en créant une barrière physique avec les récepteurs gustatifs[16,173] [179]
- les sprays et films sublinguaux peuvent aussi réduire la perception du goût en raccourcissant le temps de résidence buccale[161,180]
- les acides aminés [173], par interaction avec les récepteurs gustatifs
- La complexation moléculaire avec des cyclodextrines [181]
- La modification chimique du principe actif en sel ou en promédicament [181]
- les composés qui bloquent les récepteurs de l'amertume, tels que Amidon, lactose, mannitol, lécithine [176]
- Les adjuvants aromatisants comme le menthol et l'huile de girofle peuvent également masquer les goûts amers en raison de leurs effets rafraîchissants ou légèrement anesthésiants[173]

La grande variété de techniques disponibles suggère qu'il est souvent possible de surmonter ce défi dans les médicaments sublinguaux, bien que l'efficacité puisse varier en fonction du médicament spécifique et de l'intensité de son amertume. L'application de la bonne technique, ou d'une combinaison de techniques, peut améliorer considérablement l'acceptation des formulations sublinguales par les patients.

4) Microenvironnement salivaire

A) Débit salivaire

La salive joue un rôle essentiel dans la dissolution et l'absorption des médicaments sublinguaux[167]. Le volume et le débit salivaire peuvent influencer considérablement ce processus. Les comprimés sublinguaux sont conçus pour se dissoudre dans le faible volume de salive présent sous la langue[167]. Environ 1,1 ml de salive sont constamment disponibles dans la cavité buccale[81]. Le volume de salive est crucial pour dissoudre le comprimé et faciliter le contact avec la muqueuse[169,182].

Le débit salivaire présente une variabilité interindividuelle significative influencée par une multitude de facteurs physiologiques tels que l'âge, le sexe, le rythme circadien, l'état psychologique, l'état d'hydratation, l'apport nutritionnel et les maladies sous-jacentes[67].

Ce débit salivaire dans la région sublinguale peut avoir un impact significatif sur l'absorption des médicaments par voie sublinguale. La variabilité interindividuelle substantielle du débit salivaire sublingual présente un défi important pour l'obtention d'une absorption médicamenteuse constante par voie sublinguale. Les facteurs qui augmentent ou diminuent la production de salive peuvent entraîner des fluctuations imprévisibles de la biodisponibilité des médicaments sublinguaux chez différents patients[67]. Cela nécessite une prise en compte attentive des facteurs individuels du patient lors de la prescription et de l'administration de médicaments sublinguaux. L'efficacité de l'administration de médicaments par voie sublinguale est directement liée à la présence de salive

pour la dissolution du médicament et l'interaction avec la muqueuse. Les conditions ou les médicaments qui modifient le débit salivaire peuvent perturber ce processus.

Une quantité adéquate de salive est nécessaire à la dissolution des formes posologiques sublinguales et à la libération du médicament[57].

a) Hyposalivation ou xérostomie

- Définitions

La xérostomie, ou sécheresse buccale, est caractérisée par une production réduite de salive.

- Causes

o Médicamenteuses ou médicales

De nombreux médicaments peuvent provoquer une sécheresse buccale, comme par exemple, les anticholinergiques [45,67].

La xérostomie est aussi un effet secondaire courant de certains traitements médicaux comme la radiothérapie de la tête et du cou [151] [150].

o Maladies

La sécheresse buccale peut aussi être dû à des affections médicales. Le syndrome de Sjögren est maladie auto-immune touchant principalement les glandes exocrines, se manifestant notamment par une xérostomie. Chez ces patients, l'absorption des médicaments sublinguaux peut être diminuée en raison de leur insuffisance salivaire[45].

o Autres facteurs

L'âge, la déshydratation et d'autres facteurs peuvent également causer une sécheresse buccale[45].

- Impact/conséquences

Une salivation insuffisante peut entraver la désintégration et la dissolution des comprimés sublinguaux, limitant ainsi l'absorption et la biodisponibilité du médicament[45,81,183] [28,103,104]. Des études ont montré que de faibles débits salivaires peuvent avoir un impact négatif sur la pharmacocinétique du fentanyl sublingual[184], et une hydratation sublinguale adéquate est mentionnée comme un facteur influençant l'absorption de la nitroglycérine [28,103,104]. Une salive insuffisante peut, en entravant la dissolution, perturber le gradient de concentration optimal nécessaire à la diffusion passive.

Un flux salivaire réduit peut également entraîner des difficultés de goût, de mastication, de déglutition et d'élocution, et peut augmenter le risque d'infections buccales.

- Solutions

Pour gérer l'hyposalivation, il peut être conseillé aux patients d'humidifier leur bouche avec de l'eau avant de prendre le médicament sublingual[184]. Les stimulants salivaires (sialogogues) pourraient être envisagés dans certains cas, bien que leur compatibilité avec le médicament sublingual spécifique doive être évaluée. Les formulations peuvent être conçues pour améliorer la dissolution du médicament même avec un volume de salive limité, par exemple, en utilisant des superdésintégrant[167].

b) Hypersalivation ou sialorrhée

À l'inverse, une salivation excessive (sialorrhée ou hypersalivation) peut également poser des problèmes[81].

- Causes

o Médicamenteuses

Elle peut être un effet secondaire de certains médicaments, par exemple, de la clozapine, ou des inhibiteurs de la cholinestérase.

o Pathologiques

Des troubles neurologiques, comme par exemple, la maladie de Parkinson ou la paralysie cérébrale, ou d'autres problèmes médicaux comme les anomalies craniofaciales, peuvent également causer une salivation excessive.

o Autres

La stimulation des glandes salivaires, par exemple par le goût, l'odeur ou la mastication, peut également augmenter la production de salive[185].

- Conséquences

Un excès de salive peut entraîner l'élimination ou la déglutition prématurée du médicament avant qu'il ne soit suffisamment absorbé par la muqueuse sublinguale[35,36,57]. Cela réduit le temps de résidence du médicament sous la langue, ce qui est crucial pour l'absorption[186]. Une salive excessive peut perturber le gradient de concentration optimal nécessaire à la diffusion passive. Bien que la salive soit nécessaire à la dissolution, des quantités excessives peuvent rapidement diluer la concentration du médicament dans l'espace sublingual limité, ce qui peut affecter le taux d'absorption et la biodisponibilité globale[35,36] [57,81,187]. La salive et les mouvements de la langue, en entraînant l'élimination rapide du médicament, limitent aussi le temps disponible pour l'absorption.

- Solutions

La conception des formulations médicamenteuses sublinguales devrait viser à optimiser la dissolution et l'absorption du médicament sur une plage de débits salivaires.

Pour l'hypersalivation, les formulations avec des polymères mucoadhésifs incorporés peuvent aider à retenir le médicament sous la langue plus longtemps, prolongeant le temps de contact et minimisant le risque de déglutition, et résister à l'effet de lavage d'une salive excessive[45,188]. Ces formulations mucoadhésives adhèrent à la muqueuse buccale humide, prolongeant le temps de résidence dans la zone sublinguale. Ce temps de résidence pouvant varier beaucoup en fonction du patient peut également varier considérablement en fonction de la formulation.

L'utilisation de formulations à dissolution rapide peuvent également aider à atténuer l'impact de la variabilité du débit salivaire sur la biodisponibilité[188]. Les films sublinguaux, qui se dissolvent rapidement et adhèrent à la muqueuse, peuvent également améliorer le temps de résidence par rapport aux comprimés traditionnels.

Les instructions aux patients pour minimiser les mouvements de la langue et la déglutition pendant la dissolution sont également importantes. L'éducation, sur la technique d'administration correcte, en leur demandant d'éviter d'avaler ou de boire pendant la dissolution, aide à maximiser l'absorption[167].

En cas d'hypersalivation induite par des médicaments, un ajustement de la dose ou un passage à un autre médicament pourrait être nécessaire sous surveillance médicale.

B) pH

La salive joue un rôle crucial dans l'administration sublinguale en facilitant la dissolution du médicament et en permettant son contact avec la muqueuse pour l'absorption[35]. Cependant, les interactions avec la salive peuvent également limiter l'efficacité de cette voie.

Le pH de la salive est généralement neutre, variant de 6,2 à 7,4, avec une moyenne de 6,8 [90,182]. Le pH local peut varier légèrement selon les régions de la cavité buccale[90].

o Ionisation et absorption

Le pH de la salive peut influencer le degré d'ionisation des médicaments, ce qui affecte leur capacité à traverser les membranes lipidiques de la muqueuse sublinguale. L'absorption des médicaments à travers la muqueuse buccale est influencée par le degré d'ionisation, qui dépend du pH [182].

Les formes non ionisées diffusent en général plus facilement. Les médicaments non ionisés ayant une lipophilie appropriée sont généralement mieux absorbés. [110] [167] [182].

Le pH de la salive peut également être temporairement modifié par la consommation d'aliments ou de boissons, ce qui pourrait potentiellement affecter l'absorption de certains médicaments[35].

o Stabilité chimique

La stabilité chimique d'un médicament dans l'environnement buccal est un facteur important à considérer lors du développement de formulations sublinguales.

Le pH de la salive étant généralement neutre, peut favoriser la stabilité de certains médicaments tout en dégradant d'autres. Par exemple, les médicaments sensibles à l'hydrolyse peuvent se dégrader dans l'environnement aqueux de la salive.

Pour améliorer la stabilité chimique des médicaments sublinguaux, diverses stratégies peuvent être employées. L'utilisation d'excipients appropriés qui créent un microenvironnement protecteur peut aider à prévenir la dégradation[189]. Le contrôle du pH de la formulation pour minimiser l'ionisation du médicament (si l'espèce non ionisée est plus stable) peut également améliorer la stabilité.

o Solutions

La compréhension du pH de la cavité buccale et du pKa du médicament est essentielle pour formuler des médicaments sublinguaux avec des caractéristiques d'absorption optimales.

Des modificateurs de pH peuvent être incorporés dans les formulations sublinguales pour créer un microenvironnement avec un pH souhaité qui optimise la forme non ionisée du médicament au site d'absorption [90]. L'utilisation de tampons dans les formulations peut aider à manipuler ou maintenir un pH local favorable à la solubilité, la perméabilité et ainsi la biodisponibilité du médicament [190]. Par exemple, les comprimés sublinguaux de zolpidem (Intermezzo) utilisent un tampon bicarbonate-carbonate pour une désintégration et une libération rapides du médicament [168,191].

Cependant, la salive possède une capacité tampon qui résiste aux changements de pH importants, ce qui doit être pris en compte lors de la conception de formulations modifiant le pH [90,182].

C) Activité enzymatique

Bien que la cavité buccale ait une activité enzymatique limitée par rapport au tractus gastro-intestinal, certaines enzymes salivaires peuvent potentiellement dégrader certains médicaments, en particulier les peptides et les protéines[192]. Par exemple, les enzymes salivaires telles que l'amylase et la carboxylesterase peuvent métaboliser certains médicaments avant leur absorption.

Pour améliorer la stabilité des médicaments sublinguaux face à ces enzymes, diverses stratégies peuvent être employées. L'enrobage du médicament avec des polymères résistants à la salive mais qui se dissolvent rapidement après l'absorption peut être une approche efficace[179]. Dans certains cas, l'utilisation d'inhibiteurs enzymatiques dans la formulation pourrait être envisagée pour réduire la dégradation par les enzymes salivaires.

L'interaction entre le volume, le débit et le pH et les enzymes de la salive crée un microenvironnement complexe qui impacte significativement la biodisponibilité des médicaments administrés par voie sublinguale. Des déviations des conditions salivaires optimales peuvent entraîner une absorption imprévisible et potentiellement réduite du médicament. Les caractéristiques physiologiques de la salive influencent directement la façon dont le médicament se dissout, sa forme chimique et sa capacité à traverser la barrière muqueuse. Par conséquent, maintenir un environnement salivaire relativement stable est crucial pour une administration constante du médicament.

5) Contraintes liées au médicament

a) Contrainte de dosage

La voie sublinguale est généralement adaptée à l'administration de médicaments à faibles doses, souvent inférieures à 20 mg, bien que certaines formulations optimisées puissent permettre des doses allant jusqu'à 50 mg[13,156].

La dose maximale administrable est limitée par la capacité d'absorption de la muqueuse sublinguale et par la taille physique du comprimé ou du film pouvant être confortablement maintenu sous la langue.

La biodisponibilité d'un médicament administré par voie sublinguale est également un facteur limitant la dose maximale. Si la biodisponibilité est faible, une dose plus élevée peut être nécessaire pour atteindre la concentration thérapeutique souhaitée dans le sang. Cependant, une dose sublinguale excessive peut ne pas être complètement absorbée, entraînant un gaspillage de médicament et potentiellement des effets secondaires accrus.

En effet, une augmentation de la dose sublinguale au-delà d'un certain seuil n'entraîne pas toujours de hausse proportionnelle de la concentration plasmatique, suggérant une saturation des mécanismes d'absorption ou des limitations de solubilité[135].

b) Solubilité

La solubilité limitée des médicaments dans le faible volume de salive présent dans la cavité buccale et la surface d'absorption relativement restreinte de la muqueuse sublinguale imposent des contraintes sur la quantité de substance active qui peut être efficacement absorbée par cette voie[169].

La taille et la géométrie du comprimé ou du film sublingual doivent également rester compatibles avec un maintien confortable sous la langue jusqu'à dissolution complète, ce qui limite davantage la quantité de substance active pouvant être incorporée.

Pour une absorption efficace par voie sublinguale, le médicament doit posséder une solubilité adéquate dans la salive afin de permettre sa dissolution et sa diffusion à travers la muqueuse sublinguale. La solubilité d'un médicament est influencée par ses propriétés physicochimiques, notamment sa lipophilie, son état d'ionisation et sa taille moléculaire. Les médicaments lipophiles ont tendance à mieux traverser les membranes cellulaires, tandis que les médicaments hydrophiles se dissolvent plus facilement dans la salive aqueuse. Un équilibre entre ces deux propriétés est souvent nécessaire pour une absorption sublinguale optimale.

De nombreux candidats médicaments présentent une faible solubilité aqueuse, ce qui peut limiter leur absorption sublinguale. Environ 40 % des médicaments sur le marché sont considérés comme peu solubles dans l'eau. Pour ces médicaments, la vitesse de libération à partir de la formulation et la dissolution dans le faible volume de salive disponible peuvent devenir des étapes limitantes. Une solubilité insuffisante peut entraîner une biodisponibilité réduite et une réponse thérapeutique variable.

o Stratégies d'amélioration de solubilité

Plusieurs stratégies de formulation peuvent être utilisées pour améliorer la solubilité des médicaments peu solubles dans la salive.

La réduction de la taille des particules, par exemple par micronisation ou nanosuspension, augmente la surface spécifique du médicament, ce qui peut améliorer sa vitesse de dissolution.

La formation de complexes d'inclusion avec des cyclodextrines est une autre approche courante. Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques qui peuvent encapsuler des molécules de médicaments hydrophobes dans leur cavité, augmentant ainsi leur solubilité apparente dans l'eau.

Les systèmes de dispersion solide, où le médicament est dispersé dans une matrice hydrosoluble, peuvent également améliorer la dissolution.

L'utilisation de tensioactifs ou de cosolvants dans la formulation peut également aider à solubiliser le médicament[193]. De plus, nous avons déjà vu que la modification du pH du microenvironnement à l'aide de modificateurs de pH peut améliorer la solubilité des médicaments faiblement acides ou basiques. Le choix de la technique d'amélioration de la solubilité dépend des propriétés spécifiques du médicament et des objectifs de la formulation[193].

6) Variations interindividuelles et intra-individuelles

L'absorption sublinguale des médicaments est sujette à des variations significatives entre les individus (variations interindividuelles) et au sein du même individu au fil du temps (variations intra-individuelles)[194]. Les différences physiologiques entre les individus, telles que le débit salivaire et la perméabilité de la muqueuse, peuvent influencer l'absorption[194]. L'âge, le sexe et l'état de santé général, y compris la présence de maladies buccales, sont également des sources de variabilité interindividuelle[45]. Des facteurs génétiques peuvent affecter le métabolisme global du médicament, bien que leur impact direct sur l'absorption sublinguale pré-systémique soit moins prononcé[195].

La variabilité intra-individuelle peut être attribuée à des facteurs tels que le temps de contact du médicament avec la muqueuse, le volume et le débit de salive, les habitudes de déglutition, la technique d'administration (placement et maintien sous la langue) et la prise concomitante d'aliments ou de liquides[45]. Des études ont quantifié ces variations pour certains médicaments administrés par voie sublinguale, montrant par exemple une variabilité dans la biodisponibilité de la nitroglycérine [196], du fentanyl [197] et du propranolol [198]. Le coefficient de variation pour l'exposition intra- et interindividuelle peut être significatif, soulignant la nécessité d'une titration individuelle pour certains médicaments[197].

7) Aspects pharmaco-économiques

a) Coût de développement et de production

Le coût de recherche, de développement et de production des formulations sublinguales peut varier considérablement en fonction de plusieurs facteurs en dehors du principe actif, notamment la complexité de la formulation, les excipients utilisés et l'échelle de production.

Comparativement aux comprimés oraux conventionnels, les coûts de production des comprimés sublinguaux peuvent être similaires ou plus élevés. Les techniques de fabrication telles que la compression directe sont souvent utilisées pour leur simplicité et leur faible coût. Cependant, l'incorporation de technologies d'amélioration de la solubilité ou de masquage du goût peut augmenter les coûts.

Les films sublinguaux, une autre forme posologique, peuvent avoir des coûts de production plus élevés en raison des techniques de fabrication spécifiques telles que le moulage par solvant ou l'impression 3D. Le choix de la formulation et de la méthode de production aura un impact direct sur les aspects économiques du développement du médicament sublingual.

b) Répercussions sur le système de santé

Cependant, l'introduction de médicaments sublinguaux peut avoir diverses répercussions positives sur le système de santé, notamment en termes de coûts, d'efficacité du traitement et d'observance des patients.

Une meilleure biodisponibilité et un délai d'action plus rapide associés à la voie sublinguale peuvent potentiellement réduire les coûts de santé globaux en diminuant le besoin de doses plus élevées ou d'administrations plus fréquentes. Pour les affections aiguës nécessitant un soulagement rapide, comme la douleur intense ou l'angine de poitrine, les médicaments sublinguaux peuvent améliorer les résultats pour les patients et réduire potentiellement les coûts associés aux soins d'urgence.

De plus, la facilité d'administration et l'amélioration de l'observance thérapeutique associées aux formulations sublinguales, en particulier chez les patients ayant des difficultés de déglutition ou ceux qui préfèrent éviter les injections, peuvent conduire à de meilleurs résultats en matière de santé et à une réduction des coûts à long terme liés à la non-observance.

Cependant, il est essentiel de considérer le coût initial du développement et de la production, ainsi que le prix des médicaments sublinguaux par rapport aux autres formulations, pour évaluer pleinement leur impact économique sur le système de santé.

Conclusion

Les contraintes liées au patient, au médicament et les contraintes physiologiques, ainsi que les aspects pharmaco-économiques, représentent des défis importants dans le développement et l'application de la voie sublinguale pour l'administration de médicaments. Surmonter ces limites nécessite des approches de formulation innovantes, une compréhension approfondie des facteurs physiologiques et une évaluation attentive des implications économiques pour les patients et le

système de santé. En relevant ces défis, le potentiel de la voie sublinguale pour améliorer l'administration de médicaments et les résultats pour les patients peut être pleinement réalisé.

VII. Défis et Exigences Réglementaires

Face aux spécificités de la voie sublinguale, les cadres réglementaires internationaux, comme l'Agence européenne des médicaments (EMA) et la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis, jouent un rôle essentiel pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments administrés par cette voie.

1) Procédures d'enregistrement

a) Absence de guidelines dédiée à la voie sublinguale (EMA & FDA)

Il n'existe pas, au niveau de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), de ligne directrice unique dédiée aux médicaments sublinguaux, que ce soit en procédure centralisée ou en procédures décentralisée/reconnaissance mutuelle. Cependant, les directives générales relatives aux demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) s'appliquent[199,200].

De même, il n'existe pas, au niveau de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis, de guideline générale dédiée à la voie sublinguale, ni sous NDA (New Drug Application) pour les nouveaux médicaments, ni sous ANDA (Abbreviated New Drug Application) pour les médicaments génériques. Les directives et exigences spécifiques de la FDA pour l'enregistrement des médicaments par voie sublinguale ne font pas l'objet d'un document unique dédié. Elles sont couvertes par les réglementations générales relatives aux formes posologiques solides orales[201].

La FDA fournit des directives sur la nomenclature et l'étiquetage des formes posologiques, mentionnant explicitement les comprimés sublinguaux comme désignation d'emplacement spécifique[201]. Les étiquettes doivent inclure les mentions pertinentes concernant la forme posologique, telles que "sublingual"[202]. Un étiquetage clair est essentiel pour une utilisation correcte et pour éviter les erreurs de médication.

b) Exceptions des substances contrôlées

Des considérations réglementaires particulières s'appliquent aux produits combinés et à certains médicaments spécifiques, tels que les opioïdes – par exemple les comprimés et les films sublinguaux de buprénorphine/naloxone utilisés dans le traitement de la dépendance aux opioïdes[203]. Aux États-Unis, ces produits relèvent d'un cadre fédéral spécifique (DATA 2000 Drug Addiction Treatment Act, et textes ultérieurs), limitant leur prescription aux professionnels de santé habilités, imposant un protocole de prise en charge structurée comprenant des conseils et un soutien psychosocial, et mettant en place une surveillance du risque d'abus et de détournement[204].

2) Études de bioéquivalence

a) Directives spécifiques au sublingual

Au niveau de l'EMA, des directives de bioéquivalence spécifiques aux produits existent pour les comprimés et les films sublinguaux, comme pour les comprimés sublinguaux d'Asénapine [205] et les comprimés sublinguaux de Nitroglycérine[206].

Côté FDA, des Product-Specific Guidances (PSG) - directives spécifiques aux produits – publiés pour diverses formes posologiques, couvrent y compris les produits sublinguaux[207], comme les comprimés sublinguaux de Nitroglycérine [206] et les sprays.

Ces directives spécifiques aux produits aident les demandeurs à concevoir des études de bioéquivalence sensibles au profil d'absorption spécifique des médicaments sublinguaux, en tenant compte du site d'absorption, de l'absorption très rapide, et d'éventuelles non-linéarités, effets locaux, métabolismes pré-systémiques, et variabilités.

b) Conception d'étude recommandée

Ces directives fournissent des recommandations spécifiques sur la conception des études, les concentrations à tester et les paramètres pharmacocinétiques à mesurer.

De manière convergente, l'EMA comme la FDA, privilégient des études croisées à dose unique et à deux voies chez des volontaires sains à jeun, avec définition des analytes/paramètres PK à mesurer (p. ex. nitroglycérine et métabolites) [205,206,208,209].

L'objectif étant de maximiser la sensibilité dans la détection des différences de formulation, de minimiser la variabilité, réduire l'influence des facteurs liés à la maladie sur l'absorption des médicaments, et d'isoler l'effet de la formulation. En effet, les conditions de jeûne minimisent les interactions aliments-médicaments, et la conception croisée permet à chaque sujet de servir de son propre témoin, réduisant ainsi la variabilité inter-sujets.

c) Études Comparatives de Bioéquivalence

o Comparaison orale

La FDA demande en outre, des études comparatives pour établir la bioéquivalence des formulations sublinguales avec les produits oraux existants, en se concentrant sur l'obtention de niveaux de médicament systémiques similaires[210]. L'objectif de la FDA est de s'assurer qu'un médicament générique sublingual procure le même effet thérapeutique que le médicament oral de référence. Par conséquent, les études de bioéquivalence sont conçues pour comparer leurs profils pharmacocinétiques dans des conditions standardisées.

Les considérations et les défis spécifiques dans la conception d'études de bioéquivalence comparant les formulations sublinguales aux formes posologiques orales sont nombreux[211]. Les études de bioéquivalence doivent examiner attentivement la dose et les paramètres pharmacocinétiques afin de tenir compte des différences d'absorption et de métabolisme[212]. Par exemple, une formulation sublinguale pourrait nécessiter une dose plus faible pour atteindre la même exposition systémique qu'une formulation orale et être bioéquivalente.

o Comparaison parentérale

La conception des études pour les formulations sublinguales peut également comprendre des comparaisons avec la voie parentérale[211]. Les perspectives réglementaires sur la démonstration de la bioéquivalence entre les voies sublinguale et parentérale, compte tenu des différences d'absorption et de biodisponibilité, sont cependant complexes[207]. Cela peut nécessiter de dépasser les études de bioéquivalence pharmacocinétique standard. Dans de tels cas, les agences réglementaires pourraient exiger des études comparatives sur les critères d'évaluation cliniques ou pharmacodynamiques pour démontrer un effet thérapeutique similaire[207]. Par exemple, si l'effet du médicament peut être mesuré directement (critère d'évaluation pharmacodynamique), l'attention réglementaire pourrait se déplacer vers la démonstration que les deux voies d'administration produisent une réponse thérapeutique comparable à des doses appropriées.

d) Standardisation de l'administration sublinguale

L'EMA comme la FDA, impliquent des instructions d'administration sublinguale qui doivent être scrupuleusement respectées pendant l'étude[205,213] : ne pas avaler pendant une certaine période(EMA), veiller à ce qu'ils soient placés sous la langue jusqu'à dissolution(FDA) [205,213]. La directive de l'EMA mentionne également que les études de bioéquivalence pour les comprimés sublinguaux doivent être menées conformément à l'utilisation recommandée du produit, pour imiter l'utilisation réelle et clinique, de manière similaire aux comprimés orodispersibles et buccaux[209]. La FDA a également mis à jour son projet de directive sur les études de bioéquivalence avec des sections spécifiques sur les comprimés orodispersibles et les comprimés sublinguaux, recommandant des tests sans eau si l'étiquetage le permet[214].

e) Paramètres PK et critères statistiques d'acceptation

Les critères d'acceptabilité pour les paramètres pharmacocinétiques (AUC, C_{max}, T_{max}) utilisés par la FDA et l'EMA sont identiques : intervalle de confiance à 90 % de 80,00 à 125,00 % pour l'AUC et la C_{max} afin de démontrer la bioéquivalence[206,209].

L'EMA comme la FDA ont établi ces critères d'acceptation, basés sur des considérations statistiques des paramètres pharmacocinétiques, pour juger de la bioéquivalence. Ils garantissent l'équivalence thérapeutique malgré la variabilité d'absorption et exigent que tout écart de biodisponibilité entre les produits testé et de référence ne soit pas cliniquement significatif.

Cependant, pour les médicaments très variables (variabilité intra-sujet > 30 %), l'EMA peut, sur justification, envisager d'élargir la plage d'acceptation pour la C_{max} (approche d'échelonnement des limites d'acceptation)[205,215]. De la même manière, la FDA autorise, pour certains produits (ex. nitroglycérine) l'approche de bioéquivalence moyenne à échelle de référence pour tenir compte de la forte variabilité[206].

3) *Contrôle qualité et stabilité : EMA/FDA/ICH*

L'EMA comme la FDA appliquent les directives internationales harmonisées du Conseil International d'Harmonisation (ICH) pour les essais de qualité et de stabilité (série Q) aux formulations sublinguales afin de déterminer la durée de conservation et les conditions de stockage, garantissant ainsi le maintien de leur qualité et de leur teneur au fil du temps[216].

Les comprimés sublinguaux nécessitent des essais de qualité spécifiques qui reflètent leur voie d'administration unique. Ces essais de contrôle qualité spécifiques aux comprimés sublinguaux comprennent :

- f) les essais de désagrégation pour garantir une dispersion rapide dans la cavité buccale, généralement en quelques minutes[217]. Le temps de désagrégation représentant la vitesse à laquelle le médicament est libéré est un paramètre critique pour les comprimés sublinguaux.
- g) et les essais de dissolution pour évaluer la vitesse et l'étendue de la libération in vitro du médicament [218] : pour les formulations sublinguales, une dissolution rapide est requise pour faciliter l'absorption par la muqueuse buccale. Ces mesures peuvent aider à prédire la biodisponibilité in vivo.

L'EMA considère également l'acceptabilité par le patient (palatabilité, goût) comme un attribut de qualité important, notamment pour les traitements chroniques et chez les populations sensibles (pédiatriques, gériatriques), en raison de son impact significatif sur l'observance[219]. La FDA fournit également des directives spécifiques aux attributs de qualité pour les comprimés à croquer [220], qui partagent des similitudes avec les comprimés sublinguaux en termes d'administration orale et d'acceptabilité par le patient. Les essais de dissolution et les critères d'acceptation pour les formes posologiques solides orales à libération immédiate détaillés dans les directives de la FDA[221] sont également pertinents pour les comprimés sublinguaux[187].

4) *Procédure d'évaluation/d'approbation accélérée*

La procédure d'évaluation accélérée de l'EMA, tout comme le programme d'approbation accélérée de la FDA réduisent le délai d'examen pour les médicaments [222,223]. Côté FDA, un autre dispositif existe en plus de la procédure d'approbation accélérée : la désignation de "Breakthrough Therapy" (thérapie révolutionnaire) vise à accélérer le développement et l'examen des médicaments destinés à des affections graves ou potentiellement mortelles, lorsque des preuves cliniques préliminaires indiquent une amélioration substantielle par rapport aux thérapies existantes[224]. L'approbation accélérée est subordonnée à des essais de confirmation post-commercialisation pour vérifier le bénéfice clinique.

Ces procédures accélérées sont réservés aux médicaments présentant un intérêt majeur pour la santé publique et l'innovation thérapeutique[223], démontrant un avantage clinique significatif par rapport aux traitements existants[223], et destinés aux affections graves pour lesquelles il persiste un besoin médical non satisfait[222].

Grâce à leurs atouts – rapidité d'action, simplicité d'administration, meilleur biodisponibilité - les formulations sublinguales pourraient être susceptibles d'en bénéficier, lorsque ces caractéristiques se traduisent par une amélioration thérapeutique substantielle par rapport aux options existantes,

par exemple dans des indications où le temps est critique ou où le contournement du premier passage hépatique constitue un facteur majeur.

Les comprimés sublinguaux de Sanbexin (édaravone et dexbornéol) pour l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu, une affection urgente où le temps est critique, sont un exemple de médicaments sublinguaux ayant bénéficié d'une désignation de "Breakthrough Therapy" [224].

5) Efforts d'Harmonisation Internationale (ICH)

Le rôle du Conseil International d'Harmonisation (ICH) dans l'élaboration de directives harmonisées pour les réglementations pharmaceutiques vise à réduire la duplication des exigences réglementaires entre les différentes régions et à promouvoir le développement mondial de médicaments[225]. Les directives spécifiques de l'ICH pertinentes pour les médicaments par voie sublinguale comprennent celles relatives à la bioéquivalence [226], à la qualité [216] et à la stabilité[216]. L'EMA et la FDA participent activement au processus ICH et en adoptent les directives, ce qui conduit à un degré important d'harmonisation de leurs attentes réglementaires pour les médicaments sublinguaux, sur les essais de stabilité (série Q1) et la qualité (série Q)[225,227]. Cette harmonisation réduit la nécessité pour les entreprises de mener différents ensembles d'études ou de préparer une documentation distincte.

6) Perspectives et Défis Réglementaires Futurs

Les tendances futures potentielles dans la réglementation des médicaments sublinguaux par l'EMA et la FDA pourraient se concentrer sur des directives plus spécifiques pour les nouveaux systèmes d'administration sublinguale (par exemple, les films, les sprays, les poudres [228]) et sur une plus grande importance accordée aux résultats centrés sur le patient, tels que la palatabilité et la facilité d'utilisation, en particulier pour les populations pédiatriques et gériatriques[219]. L'élaboration de directives de bioéquivalence spécifiques aux produits devrait se poursuivre[229]. Les agences réglementaires devront adapter leurs directives pour fournir des voies claires pour l'approbation de ces produits, en veillant à ce que des aspects tels que la facilité d'utilisation et l'acceptabilité par le patient soient dûment pris en compte.

Les défis liés à la réglementation des nouvelles formulations et systèmes d'administration sublinguaux incluent la démonstration d'une libération et d'une absorption constantes et fiables du médicament à travers la muqueuse buccale, la résolution des problèmes potentiels liés au goût, à la sensation en bouche et à la variabilité de l'administration par le patient, ainsi que l'établissement de corrélations in vitro-in vivo (CIVIV) appropriées pour ces systèmes complexes[187]. Les agences réglementaires devront s'assurer que les demandeurs peuvent caractériser adéquatement la libération et l'absorption du médicament à partir de ces nouveaux systèmes et démontrer leur fiabilité et leur cohérence.

La poursuite des efforts par l'intermédiaire de l'ICH, en particulier dans des domaines tels que la bioéquivalence pour les formulations complexes, est cruciale à cet égard[208]. Une plus grande harmonisation des exigences réglementaires pour les médicaments sublinguaux sera essentielle pour promouvoir l'efficacité du développement des médicaments et garantir que les patients du monde entier puissent bénéficier de ces thérapies.

Conclusion

En résumé, les défis, les limites et les perspectives réglementaires liés aux médicaments par voie sublinguale dans le contexte international soulignent la nécessité d'une compréhension approfondie des exigences de l'EMA et de la FDA en matière d'enregistrement, d'études de bioéquivalence, de contrôle qualité et de procédures d'approbation accélérée. L'adhésion aux directives de l'EMA et de la FDA, ainsi que la mise à profit des efforts d'harmonisation internationale, sont essentielles pour le développement et l'enregistrement réussis des médicaments sublinguaux, garantissant ainsi la sécurité des patients et l'accès à des traitements efficaces par cette voie d'administration précieuse.

7) Propriétés et critères d'évaluation des comprimés sublinguaux

a) Désintégration

L'EMA et la FDA se réfèrent généralement aux directives de leurs pharmacopées respectives pour les tests de désintégration[230]. La Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) n'a pas d'exigence spécifique pour le temps de désintégration des comprimés sublinguaux[231].

À titre de repère, le délai est souvent de 30 minutes pour les comprimés non enrobés[232] et inférieur à 3 minutes pour les comprimés orodispersibles selon la Ph. Eur. [233]. Mais pour les comprimés sublinguaux, il est généralement encore plus court, souvent spécifié dans la monographie individuelle[232].

De nombreuses études utilisent et spécifient une limite d'acceptation de moins de 2 minutes pour les comprimés sublinguaux[234]. En effet, une proposition pour la Ph. Eur. suggère d'utiliser la méthode Ph. Eur. pour les comprimés et les gélules avec un critère d'acceptation de pas plus de 2 minutes pour les comprimés sublinguaux à libération immédiate [231].

La désintégration est complète lorsqu'il ne reste aucun résidu sur le tamis[231]. À la fin du délai spécifié dans la monographie individuelle, tous les comprimés doivent s'être complètement désintégrés[232].

b) Dureté

L'EMA et la FDA ne fournissent pas de directives spécifiques concernant les tests de dureté pour les comprimés sublinguaux. L'EMA se réfère généralement à la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) [230] et la FDA à la Pharmacopée des États-Unis(USP) [235].

La Pharmacopée Européenne et l'USP, décrivent le test de dureté des comprimés, également connu sous le nom de « Résistance à l'écrasement des comprimés », qui mesure la force nécessaire pour rompre/casser les comprimés par écrasement dans des conditions définies[236,237].

Aucune exigence spécifique de dureté n'est mentionnée pour les comprimés sublinguaux dans les extraits relatifs à la Ph. Eur. Des études ont rapporté des valeurs de dureté allant de 2,4 à 3,5 kg/cm² pour les comprimés sublinguaux[238]. Une dureté de comprimé d'environ 3 à 4 kg est souvent visé pour la stabilité mécanique des comprimés sublinguaux[234], tandis que des valeurs plus basses d'environ 2 kg/cm² peuvent être tolérées lorsque la désintégration très rapide est prioritaire[13].

La dureté souhaitée doit équilibrer la résistance mécanique et la nécessité d'une désintégration rapide[239]. Des comprimés trop durs pourraient ne pas se désintégrer rapidement, tandis que des comprimés trop mous pourraient se briser pendant la manipulation[239].

c) Friabilité

L'EMA et la FDA suivent également les directives de leurs pharmacopées respectives en matière de tests de friabilité, en raison de l'harmonisation des normes[230].

La Pharmacopée Européenne et l'USP, décrivent un test de friabilité harmonisé, qui détermine la résistance des comprimés aux chocs mécaniques en mesurant la perte de poids après un culbutage dans un friabilisateur (tambour rotatif) pendant un nombre spécifique de rotations [237,240].

Une perte de poids moyenne maximale ne dépassant pas 1,0 % est considérée comme acceptable pour la plupart des produits[240]. Des études sur les comprimés sublinguaux ont rapporté des valeurs de friabilité inférieures à 1 %, indiquant la conformité aux limites standard[234].

Ces critères d'évaluation de la désintégration, de la dureté et de la friabilité, tels que décrits dans les pharmacopées et les directives réglementaires, sont essentiels pour assurer la qualité, l'efficacité et la sécurité de ces formulations.

VIII. Formulations Sublinguales

Au fil du temps, des avancées technologiques significatives ont conduit au développement de diverses formulations sublinguales visant à améliorer la biodisponibilité, la facilité d'utilisation et l'acceptabilité par les patients [36].

Les choix galéniques (comprimés, films, sprays) présentent des attributs physico-chimiques, pharmacocinétiques et d'acceptabilité distincts, cruciaux pour l'optimisation thérapeutique.

1) Comprimés sublinguaux

Les comprimés sublinguaux à dissolution rapide ont été l'une des premières formes posologiques modernes, conçus pour se désintégrer rapidement au contact de la salive et libérer rapidement le médicament pour une absorption à travers la muqueuse sublinguale[190,238].

La formulation des comprimés sublinguaux joue un rôle essentiel dans leur vitesse de dissolution et la libération du principe actif [28,167,191]. La conception du comprimé sublingual, incluant le choix des excipients et le processus de fabrication, est donc critique pour obtenir une dissolution rapide et une absorption optimale du médicament. Ceci souligne l'importance de la technologie pharmaceutique pour maximiser l'efficacité de cette voie d'administration.

Les comprimés sublinguaux peuvent être fabriqués par diverses méthodes, dont le moulage, la compression directe, la lyophilisation. Ces méthodes de fabrication offrent différentes approches pour répondre aux exigences spécifiques des médicaments et des patients. La compréhension approfondie de ces aspects est fondamentale pour le développement réussi de comprimés sublinguaux dans le cadre de la recherche pharmaceutique et de la pratique clinique.

a. Moulage

Le moulage consiste à former des comprimés à partir d'une pâte (une masse de poudre humidifiée) ou d'une matrice fondue, souvent sous une pression inférieure à celle utilisée pour les comprimés compressés [169,191]. Ce procédé est avantageux pour les médicaments sensibles à la chaleur

b. Compression directe

La compression directe est une technique simple et économique, qui consiste à mélanger les ingrédients et à les compresser en comprimés sans nécessiter de granulation.

La désintégration et la dissolution dépendent principalement de la taille et de la dureté du comprimé[13]. La force de compression appliquée par la presse à comprimés influence la dureté du comprimé et le temps de désintégration[169].

Elle est considérée comme une méthode idéale pour les médicaments sensibles à l'humidité et à la chaleur et permet d'accommoder des doses élevées de médicament[167,241].

Les excipients couramment utilisés dans la compression directe peuvent comprendre des superdésintégrants, tels que la crospovidone, la croscarmellose sodique, le glycolate d'amidon sodique, la poudre d'enveloppe d'ispaghul, la gomme gellane et l'alginate de sodium, essentiels pour assurer une désintégration rapide[169,182,191]. Ils peuvent également comprendre les excipients tels que les agents solubles (lactose, dextrose, mannitol), et des agents mouillants peuvent favoriser une désintégration et une dissolution rapides dans le volume salivaire limité [28,182,191].

c. Lyophilisation

La lyophilisation, également connue sous le nom de cryodessiccation ou de séchage instantané, est un procédé qui consiste à abaisser la température du produit en dessous de son point de congélation puis à éliminer l'eau par sublimation sous vide élevé[169]. Cette sublimation des cristaux de glace laisse une matrice poreuse[242].

La lyophilisation est idéale pour les médicaments très sensibles nécessitant une dissolution rapide. Elle produit des comprimés légers et poreux permettant une dissolution ou une désintégration rapide[169]. La lyophilisation peut également conduire à une structure amorphe, augmentant encore la vitesse de dissolution[190]. La lyophilisation est fortement employée dans le développement de comprimés sublinguaux[13,243]. Elle présente un grand potentiel dans le domaine pharmaceutique non seulement comme technique de conservation des médicaments thermolabiles, mais aussi comme procédé technologique pour le développement de systèmes d'administration de médicaments à base de nanoparticules[193].

Le mannitol augmente la robustesse et procure une sensation de fonte en bouche[242]. Des cryoprotecteurs, tels que le mannitol et le sorbitol, préviennent les dommages induits par la congélation. Des agents de matrice, tels que la gélatine, les acides aminés, l'alcool polyvinylique, le dextrane, l'alginate, la gomme xanthane et l'hydroxyéthylcellulose, influencent la résistance et la taille des pores du comprimé. La maltodextrine peut créer un réseau poreux pour une dissolution rapide[244].

Elle est adaptée aux médicaments thermosensibles et instables[169]. La biodisponibilité peut être améliorée[96]. L'administration ne nécessite pas d'eau[38]. Les comprimés lyophilisés ont un temps de désintégration très court et une excellente sensation en bouche grâce à l'effet de fonte rapide[245].

Les inconvénients comprennent un processus coûteux et long [190], une faible résistance mécanique des comprimés [190], une mauvaise stabilité à des températures et une humidité élevées [190], une fragilité qui entrave le conditionnement conventionnel [13] et une stabilité médiocre dans des conditions défavorables[13]. L'administration de doses élevées n'est pas possible, et elle n'est pas appropriée pour les médicaments amers[38]. La conformité du patient peut être moindre[38].

2) Films

Plus récemment, les films orodispersibles sont apparus comme une forme posologique sublinguale innovante [246]. Ces films minces et flexibles, souvent la taille d'un timbre-poste (surface relativement grande), sont conçus pour se dissoudre rapidement dans la bouche sans nécessiter d'eau [246].

Les films offrent plusieurs avantages, notamment la facilité d'administration pour les patients gériatriques ou pédiatriques ayant des difficultés à avaler (dysphagie), un début d'action potentiellement plus rapide et la possibilité d'une administration personnalisée [247]. Les films, avec leur désintégration ultrarapide (cible < 60 secondes), visent à minimiser l'étape limitante de la dissolution, se positionnant favorablement en termes de vitesse d'absorption par rapport aux comprimés sublinguaux conventionnels[248].

Cependant, en raison de leur forte hygroscopicité, les films sublinguaux requièrent un conditionnement unidose dans des emballages protecteurs de l'humidité et de l'oxygène, afin d'éviter le ramollissement, le collage et la dissolution prématurée.

3) Sprays sublinguaux

Les sprays sublinguaux représentent une autre avancée technologique, permettant l'administration du médicament sous forme de fines gouttelettes dans la cavité buccale [36].

Cette forme posologique peut offrir un début d'action rapide en raison de la nature atomisée du médicament, ce qui permet une diffusion rapide à travers le réseau capillaire sous la langue [180].

Les sprays sont souvent associés à la cinétique la plus rapide. La dissolution est quasi-instantanée, puisque le principe actif est déjà étant pré-dissous en solution ou en suspension fine, contournant les étapes de désintégration et de dissolution et favorisant un transfert immédiat vers la muqueuse[180]. Cela peut potentiellement conduire à un Tmax plus court comparé aux formes solides nécessitant désintégration et dissolution.

Des exemples de médicaments disponibles sous forme de sprays sublinguaux incluent la nitroglycérine (pour l'angine) et le fentanyl (pour la douleur aiguë) [191].

Les sprays, en ne nécessitant pas d'eau ni d'avaler, sont également idéaux pour les patients gériatriques ou pédiatriques, ou ceux souffrant de dysphagie.

Ces différentes formulations sublinguales ont considérablement élargi l'applicabilité de cette voie d'administration pour une gamme plus large de médicaments et de patients.

IX. Innovations et Perspectives d'avenir

Après avoir couvert les formulations sublinguales établies, ce chapitre se penche sur les technologies qui visent à dépasser les frontières actuelles de cette voie. Pour administrer des molécules complexes, ou pour personnaliser les doses, des innovations de rupture sont nécessaires et explorées.

A) Nanovecteurs (Nanoparticules, micelles et liposomes)

Nous avons vu de nombreux défis majeurs qui résident pour les médicaments sublinguaux. Leur faible solubilité dans l'eau, peut entraver leur absorption à travers la muqueuse sublinguale et réduire leur efficacité thérapeutique[249]. De plus, il est essentiel de maintenir la stabilité de ces médicaments dans la formulation et lors de leur contact avec l'environnement buccal, caractérisé par la présence de salive, d'enzymes et de variations de pH, afin de garantir leur efficacité et d'éviter leur dégradation[170].

Les nanovecteurs tels que les nanoparticules, les micelles et les liposomes présentent des avantages significatifs en termes d'amélioration de la solubilité et de la stabilité des principes actifs, ainsi que de possibilité de libération contrôlée et de ciblage muqueux.

1) Amélioration de la solubilité

a) Nanoparticules :

Les nanoparticules, dont la taille varie de 1 à 100 nanomètres, constituent une classe polyvalente de systèmes d'administration de médicaments en raison de leurs propriétés manipulables telles que la taille et la composition[250].

o Mécanismes

Un mécanisme clé par lequel les nanoparticules améliorent la solubilité est la réduction de la taille des particules. La diminution de la taille des particules d'un médicament peu soluble augmente considérablement sa surface spécifique, ce qui entraîne une plus grande surface de contact avec l'environnement aqueux de la salive et améliore ainsi sa vitesse de dissolution[251].

De plus, les caractéristiques de surface des nanoparticules peuvent être modifiées pour améliorer leur mouillabilité et leur interaction avec la muqueuse sublinguale. Par exemple, les nanoparticules peuvent être recouvertes de polymères hydrophiles ou de tensioactifs pour faciliter leur dispersion dans la salive et favoriser la libération du médicament[252].

o Exemples

Des exemples tirés de la littérature scientifique illustrent l'application des nanoparticules dans l'administration sublinguale.

Une étude préclinique a montré que l'utilisation de nanoparticules de chitosane comme vecteur du kétorolac, administrées en spray sublingual, augmentait significativement l'absorption systémique chez le lapin, portant la biodisponibilité relative du kétorolac à 97% contre 70% avec une solution de référence[253].

Dans une autre étude, des nanoparticules d'alginate contenant de l'insuline avec du nicotinamide comme agent de perméation pour l'administration sublinguale chez des rats diabétiques, ont montré des résultats prometteurs en termes de biodisponibilité de l'insuline[254].

Des nanoparticules peptidiques sont également explorées pour leur capacité d'absorption transmuqueuse. L'exemple des BAPC® évalués par voie pulmonaire soulignent le potentiel des nanoparticules à base de peptides pour des applications d'administration muqueuse plus larges, qui pourraient être adaptées à une utilisation sublinguale[255].

b) Micelles :

Les micelles sont des structures colloïdales auto-assemblées formées par des molécules amphiphiles, telles que des tensioactifs ou des copolymères séquencés, dans des solutions aqueuses[250]. Leur architecture cœur-enveloppe, caractérisée par un cœur hydrophobe et une enveloppe hydrophile, offre un environnement unique pour solubiliser les médicaments lipophiles dans l'environnement aqueux de la cavité buccale[256].

o Exemples

Des micelles à cœur lipidique synthétisées à l'aide de Gelucire 44/14®, ont été mises au point pour l'administration buccale : chargées en rhodamine 123 (un médicament modèle peu soluble dans l'eau) et en insuline humaine, elles ont montré une efficacité d'encapsulation élevée et un potentiel de libération contrôlée, démontrant leur aptitude pour les médicaments peu solubles dans l'eau[256].

Des micelles auto-assemblées de sirolimus, un immunosuppresseur peu soluble dans l'eau, formulées avec des amphiphiles tels que le TPGS et le SPC, ont significativement amélioré la perméation muqueuse du sirolimus par rapport à la solution médicamenteuse, indiquant le potentiel des micelles à améliorer la solubilité et la perméabilité des médicaments peu solubles pour l'administration sublinguale[257].

Les micelles polymériques, formées par des copolymères séquencés amphiphiles, sont considérées comme plus stables que les micelles non polymériques et peuvent améliorer davantage la solubilité et la stabilité des médicaments dans le plasma[258].

c) Liposomes :

Les liposomes sont des vésicules sphériques composées d'une ou plusieurs bicouches phospholipidiques entourant un cœur aqueux[250]. Les liposomes sont reconnus comme des véhicules efficaces pour l'administration de médicaments, capables de transporter en toute sécurité

les médicaments dans l'organisme[255]. Leur biocompatibilité et leur biodégradabilité contribuent à leur utilisation répandue dans l'administration de médicaments[259].

o Mécanismes

Leur structure unique amphiphile, leur permet d'encapsuler à la fois des médicaments hydrophiles dans le cœur aqueux et des médicaments lipophiles dans la bicouche lipidique, ce qui en fait un outil polyvalent pour améliorer la solubilité des médicaments[259].

2) Stabilité

L'encapsulation dans des nanoparticules, des micelles ou des liposomes peut fournir une barrière protectrice pour les médicaments contre l'environnement agressif de la cavité buccale, y compris la dégradation par les enzymes salivaires[252]. Plusieurs stratégies ont été développées pour améliorer la stabilité de ces nanovecteurs dans l'environnement buccal.

a) Liposomes

Pour les liposomes, ces stratégies comprennent la modulation de la composition lipidique en utilisant des phospholipides avec des températures de transition de phase plus élevées pour créer des membranes plus rigides[260]. Le revêtement de surface avec des polymères comme le chitosane peut également protéger les liposomes de la dégradation enzymatique et augmenter leur temps de résidence en raison de leurs propriétés mucoadhésives[260]. L'utilisation de tensioactifs hydrophiles, tels que le PEG et le Tween 80, peut encore améliorer la stabilité des liposomes en empêchant l'agrégation et en assurant une stabilisation stérique[261].

b) Micelles

Les micelles polymériques présentent des avantages inhérents en termes de stabilité en raison de leur faible concentration micellaire critique (concentration minimale d'amphiphiles nécessaire pour que des micelles se forment et restent stables) et de la présence d'une enveloppe hydrophile, souvent composée de PEG, qui empêche l'agrégation et réduit l'adsorption de protéines, prolongeant ainsi le temps de circulation et protégeant le médicament encapsulé[258].

3) Comparaison des différents nanovecteurs selon solubilité et stabilité

Chacune de ces nanotechnologies offre des avantages et des limites uniques pour l'administration sublinguale de médicaments.

Les liposomes, bien que hautement biocompatibles et capables d'encapsuler une large gamme de médicaments, peuvent présenter une stabilité à long terme limitée par rapport à d'autres systèmes[262].

Les nanoparticules offrent une grande polyvalence en termes de personnalisation des matériaux et de la surface, permettant d'adapter les propriétés pour améliorer la solubilité et la stabilité de médicaments et de cibles spécifiques[255].

Les micelles polymériques se distinguent par leur stabilité améliorée dans les fluides biologiques et leur capacité à solubiliser efficacement les médicaments hydrophobes[258].

Le choix du nanovecteur le plus efficace dépend en fin de compte des propriétés physicochimiques spécifiques du médicament, du profil de libération souhaité et du site ciblé au sein de la muqueuse sublinguale.

4) Libération contrôlée

La libération contrôlée de médicaments à partir de systèmes nanoparticulaires sublinguaux vise à maintenir des concentrations thérapeutiques du médicament sur une période prolongée, améliorant ainsi l'efficacité et réduisant la fréquence d'administration[252]. Les nanovecteurs peuvent réaliser une libération contrôlée par divers mécanismes, notamment la diffusion du médicament à travers la matrice du vecteur, la dégradation ou l'érosion du matériau du vecteur, ou en répondant à des stimuli spécifiques présents dans la cavité buccale, tels que le pH ou les enzymes[254]. Par exemple, les échafaudages nanofibreux liposomaux ont montré un potentiel pour fournir une libération de médicament soutenue dans les applications buccales et sublinguales en combinant les capacités d'encapsulation de médicaments des liposomes avec les propriétés de libération contrôlée des nanofibres[263]. Les formulations mucoadhésives, incorporant souvent des nanoparticules ou des liposomes, peuvent prolonger le temps de résidence du médicament sur la muqueuse sublinguale, conduisant à un profil de libération plus contrôlé et soutenu[256].

5) Ciblage muqueux

a) Mécanismes

La muqueuse sublinguale, bien que hautement vascularisée et perméable par rapport à d'autres régions buccales, présente toujours des barrières à l'absorption efficace des médicaments. Ces barrières comprennent la couche de mucus recouvrant l'épithélium et les jonctions serrées entre les cellules épithéliales[170].

o Adhésion

La mucoadhésion, la capacité d'une formulation à adhérer à la couche de mucus, est un mécanisme crucial pour améliorer l'absorption des médicaments dans la région sublinguale. En prolongeant le temps de contact entre le nanovecteur chargé de médicament et la muqueuse, la mucoadhésion permet une perméation accrue du médicament[256].

o Pénétration, internalisation

Les nanoparticules peuvent pénétrer la muqueuse sublinguale par différentes voies, y compris la diffusion transcellulaire passive pour les médicaments lipophiles, le transport paracellulaire pour les molécules hydrophiles ou ionisées, et potentiellement la transcytose impliquant des mécanismes d'absorption cellulaire[252]. La petite taille des nanoparticules peut également faciliter leur absorption par les cellules muqueuses par endocytose.

b) Stratégies de fonctionnalisation des nanovecteurs

Pour améliorer le ciblage des nanovecteurs vers la muqueuse sublinguale, diverses stratégies de fonctionnalisation de surface peuvent être employées.

Le revêtement de nanoparticules, de micelles ou de liposomes avec des polymères mucoadhésifs, tels que le chitosane ou l'acide hyaluronique, peut améliorer considérablement leur adhérence à la couche de mucus, augmentant ainsi leur temps de résidence sur le site d'absorption[254].

Les stratégies de ciblage actif impliquent la fixation de ligands spécifiques, tels que des anticorps ou des peptides, à la surface du nanovecteur. Ces ligands peuvent se lier à des récepteurs surexprimés à la surface des cellules muqueuses, facilitant l'administration ciblée du médicament et améliorant potentiellement l'absorption cellulaire[252].

L'incorporation d'améliorateurs de perméation au sein ou à côté des nanovecteurs peut en outre faciliter le transport du médicament à travers la muqueuse sublinguale en perturbant

temporairement les jonctions serrées entre les cellules épithéliales ou en interagissant avec les composants lipidiques de la membrane cellulaire[170].

6) Études de l'efficacité de la libération contrôlée et du ciblage muqueux

Des études in vitro ont démontré la faisabilité d'obtenir une libération contrôlée de médicaments à partir de formulations sublinguales de nanovecteurs.

Par exemple, des micelles auto-assemblées chargées en sirolimus ont présenté un profil de libération prolongée sur une période étendue[257].

Des liposomes lyophilisés incorporés dans des comprimés sublinguaux mucoadhésifs ont montré une vitesse de libération des liposomes réhydratés plus lente que leur efficacité de perméation à travers une membrane biomimétique, indiquant une libération contrôlée à partir de la matrice du comprimé[193]. Des études in vivo ont validé davantage l'efficacité des stratégies de libération contrôlée et de ciblage muqueux. La biodisponibilité améliorée du kétorolac obtenue avec un spray sublingual de nanoparticules de chitosane chez le lapin [253] et la perméabilité améliorée du sirolimus à l'aide de micelles polymériques dans des études ex vivo [257] soulignent le potentiel de ces approches.

Des patchs mucoadhésifs délivrant des nanoparticules adjuvantes pour la vaccination sublinguale ont également montré des résultats prometteurs en matière de ciblage du système immunitaire muqueux[264].

B) Nouvelles applications cliniques : Administration de peptides/protéines et autres biomolécules

L'administration de peptides et d'autres biomolécules par voie sublinguale représente une alternative intéressante aux injections, compte tenu des défis associés à l'administration orale (faible stabilité, dégradation enzymatique, faible biodisponibilité)[170]. Des avancées récentes dans l'utilisation de nouveaux peptides et de nanovecteurs ont permis d'améliorer l'absorption sublinguale de protéines et de peptides tels que l'insuline et le sémaglutide[170]. Des données précliniques ont montré des réponses comparables avec des formulations peptidiques sublinguales par rapport aux injections sous-cutanées ou intraveineuses[265].

a) Insuline

L'insuline exogène est indispensable à la prise en charge du diabète de type 1 et joue un rôle complémentaire dans le traitement du diabète de type 2.

Les voies d'administration traditionnelles, telles que les injections sous-cutanées (SC) ou intraveineuses (IV), peuvent entraîner des effets indésirables significatifs, notamment la douleur, la lipodystrophie au site d'injection[266].

Afin de surmonter ces inconvénients, la recherche s'oriente vers l'administration sublinguale d'insuline. Cette voie permet également (comme la voie sous-cutané ou intraveineuse) d'éviter l'effet de premier passage hépatique et la dégradation gastro-intestinale, ce qui pourrait conserver une biodisponibilité pertinente tout en améliorant l'observance du traitement par les patients[266]. L'intérêt pour une administration d'insuline non invasive et indolore est largement partagé par les patients diabétiques[267].

Des études ont exploré la micronisation de l'insuline recombinante humaine en particules de moins de 50 microns afin d'améliorer sa solubilité et son absorption à travers les membranes biologiques et physiologiques du corps humain, ce qui pourrait se traduire par une meilleure biodisponibilité[266]. Dans une étude expérimentale, des comprimés sublinguaux d'insuline micronisée ont été conçus en utilisant la technique de compression directe avec de l'amidon 1500 et de la cellulose microcristalline. Ces comprimés ont démontré un temps de désintégration allant jusqu'à 45 secondes et une libération in vitro de l'insuline en moins de 15 minutes[266]. Les études de biodisponibilité in vivo menées sur des modèles animaux ont révélé une biodisponibilité relative de l'insuline à partir de ces comprimés sublinguaux optimisés de 81%[266]. Ce résultat est particulièrement prometteur car il se rapproche de la biodisponibilité de l'insuline à action rapide administrée par voie sous-cutanée, qui est d'environ 90%[266]. De plus, des essais cliniques de phase I/II sur ces comprimés sublinguaux d'insuline ont indiqué une biodisponibilité élevée (supérieure à 80%) et une efficacité comparable aux formulations d'insuline soluble régulière administrées par injection[266].

Bien que les résultats de la voie sublinguale pour l'insuline soient encourageants et qu'elle contourne l'environnement gastrique fortement dégradant, les propriétés intrinsèques de l'insuline – poids moléculaire élevé et hydrophilie – causant sa faible perméabilité épithéliale continuent de poser des défis pour une absorption efficace à travers la muqueuse sublinguale[268–275].

Pour surmonter la barrière de perméabilité, les chercheurs explorent l'utilisation de peptides de pénétration cellulaire(CPP)[275–279]. Une étude récente menée à l'Université de la Colombie-Britannique a mis au point des gouttes d'insuline pour administration sublinguale combinées à un CPP dérivé de sous-produits de poisson. Ce CPP rend les cellules plus poreuses, facilitant le passage de l'insuline dans la circulation sanguine[275–279]. Des tests précliniques sur des souris ont montré que l'insuline administrée par voie sublinguale avec ce CPP atteignait avec succès la circulation sanguine et contrôlait efficacement les niveaux de glucose dans le sang, de manière comparable aux injections d'insuline. Sans le CPP, l'insuline avait tendance à rester dans la muqueuse buccale[275–279]. L'équipe de l'UBC travaille actuellement à l'octroi de licences pour sa technologie de gouttes sublinguales à des partenaires commerciaux[275,276,279].

Un essai clinique précoce (1999) portant sur huit hommes diabétiques insulino-dépendants a montré que des doses sublinguales répétées d'insuline humaine soluble avaient un effet hypoglycémiant, atteignant un pic à 120 minutes sans effets secondaires signalés[280].

b) Vaccins

La recherche et le développement concernant l'administration sublinguale de vaccins connaissent un intérêt croissant en tant qu'alternative sans aiguille capable d'induire à la fois une immunité systémique et muqueuse[281]. Des études précliniques ont démontré la sécurité et l'efficacité des vaccins sublinguaux contre la grippe et d'autres agents pathogènes[281]. Des essais cliniques sont en cours pour évaluer davantage le potentiel de cette voie d'administration[282].

o Avantages

La vaccination sublinguale offre plusieurs avantages par rapport aux injections intramusculaires traditionnelles, notamment l'absence d'aiguille entraînant une observance élevée par le patient ainsi

qu'une possibilité d'auto-administration, le potentiel d'induire une immunité à la fois systémique et muqueuse, et un risque réduit de choc anaphylactique par rapport aux injections[36,166,281,283–291]. L'immunité muqueuse est particulièrement importante pour les agents pathogènes qui pénètrent par les surfaces muqueuses[286,288].

Les vaccins sublinguaux peuvent induire des réponses humorales et cellulaires[288]. Ils suscitent des réponses immunitaires non seulement localement, mais aussi au niveau de sites muqueux distants comme les voies respiratoires et génitales[284,285,287,288].

La vaccination sublinguale s'est également avérée plus sûre que la vaccination intranasale, qui peut potentiellement entraîner des effets indésirables sur le cerveau[284,285,289]. Il s'agit d'un avantage significatif car les deux voies offrent une administration sans aiguille et la possibilité de larges réponses immunitaires.

○ Défis

Cependant, l'immunogénicité des vaccins sublinguaux peut être inférieure à celle des vaccins intramusculaires. La barrière de mucine, et la dilution du vaccin par la salive peuvent entraver l'accès du vaccin aux cellules immunitaires [284,289]. Des adjuvants et des systèmes d'administration efficaces sont nécessaires pour surmonter ces défis.

De plus, le nombre d'essais cliniques explorant cette voie d'administration est encore limité par rapport à d'autres voies[281].

Les systèmes d'administration sublinguale de vaccins sont en cours d'amélioration pour renforcer la mucoadhérence et la pénétration [288], y compris l'utilisation de formes solides comme les comprimés ou de nanovecteurs comme les virosomes[287].

○ Exemples

Des essais cliniques ont montré l'efficacité du vaccin sublingual MV140 à réduire les infections urinaires récidivantes chez les femmes[292–297]. Des études rapportent des proportions de patientes sans récurrences allant d'environ 32% à 90%, ainsi qu'une baisse substantielle du nombre d'épisodes par rapport au placebo et même à une antibioprophylaxie[292,293,295–297].

Des vaccins sublinguaux pour d'autres maladies comme la grippe [284,289,290], la COVID-19 [285,289,298,299], la poliomyélite[300] sont en cours de développement, montrant une induction de réponses immunitaires muqueuses et systémiques dans les études précliniques[284,287,289,299].

C) Approche personnalisée et médecine de précision : Impression 3D pharmaceutique

La technologie d'impression tridimensionnelle (3D), ou fabrication additive, transforme la production pharmaceutique en passant d'une production de masse conventionnelle à une médecine personnalisée[301], ouvrant la voie à des systèmes d'administration de médicaments sur mesure[302].

Elle permet une production de médicaments à la demande avec des dosages précis, des profils de libération adaptés et des combinaisons médicamenteuses uniques qui répondent aux besoins individuels des patients[301].

L'impression 3D peut créer des formes pharmaceutiques sublinguales avec des dimensions, une forme et des taux de libération de médicament personnalisés[303]. Ceci est particulièrement avantageux pour les patients pédiatriques et gériatriques ou ceux souffrant de dysphagie[301].

a) Techniques

Différentes techniques d'impression 3D sont explorées pour les comprimés sublinguaux, telles que la modélisation par dépôt de fil fondu (FDM), l'impression à jet d'encre et le processus d'impression par solidification par fusion (MESO-PP)[304]. D'autres approches incluent la stéréolithographie (SLA), le frittage sélectif par laser (SLS), le jet de liant, ainsi que diverses méthodes d'extrusion telles que l'extrusion semi-solide (SSE) et l'extrusion directe de poudre (DPE).

Concernant la modélisation par dépôt de fil fondu (FDM), globalement, un modèle 3D numérique est d'abord conçu puis "tranché" en nombreuses couches via un logiciel, générant un fichier qui fournit des instructions précises pour les mouvements de l'imprimante et l'extrusion du matériau[305]. Pour créer les filaments chargés de médicament nécessaires à l'impression FDM, une technique courante employée est l'extrusion à chaud (HME), où le principe actif et un polymère thermoplastique sont fondus et mélangés pour former un filament homogène avec la concentration médicamenteuse souhaitée[302].

o Applications

En fonction des différentes techniques, l'impression 3D appliquée au sublingual permet de produire des formes à libération immédiate ou modifiée, jusqu'à ultra-rapide[306], avec une cinétique finement personnalisable[288]. Elles autorisent un dosage très précis[169], des formes complexes[169,288], une amélioration de la solubilité des composés peu solubles[306], et parfois la prise en charge de fortes doses de principe actif[288].

o Avantages

Selon le procédé, l'impression 3D offre plusieurs atouts : techniques souvent simples, économiques, polyvalentes, avec haute précision/résolution, bonne finition de surface [81], et faible gaspillage de matériau [81], ainsi que la possibilité d'imprimer sans structures de support nécessaires et avec une large gamme de matériaux[307].

o Inconvénients

En contrepartie, certains procédés ont comme inconvénients, des contraintes thermiques (risque de dégradation), une vitesse d'impression parfois lente, et d'une nécessité parfois d'étapes de post-traitement [169,307]. D'autres ne conviennent qu'aux faibles doses[169], présentent des limites de résolution[307], des coûts élevés[81], ou sont des technologies émergentes trop peu disponibles[306], ou encore restreignant le choix de matériaux[81].

b) Matériaux courants pour les formulations sublinguales imprimées

o Polymères

Les polymères à base de cellulose, tels que l'HPMC, l'HPC, l'éthylcellulose et l'acétate de cellulose, sont fréquemment utilisés en impression 3D pharmaceutique en raison de leur biocompatibilité et de leur capacité à moduler le profil de libération du médicament[308]. L'acide polylactique (PLA)

est un polymère biodégradable souvent utilisé dans l'impression 3D d'implants et de systèmes d'administration de médicaments à libération prolongée[309]. D'autres polymères tels que l'Eudragit, le PEO et le PCL permettent de conférer des caractéristiques de libération spécifiques aux formulations imprimées en 3D[310]. L'alcool polyvinylique (PVA) est un autre polymère couramment employé pour ses propriétés hydrosolubles, sa biocompatibilité et ses bonnes caractéristiques mécaniques, ce qui le rend adapté à la fabrication de formes posologiques orales, y compris les comprimés sublinguaux[308]. Les films à dissolution rapide sont composés de polymères tels que le PEO et le PVA ; ils offrent une alternative pratique pour les patients atteints de dysphagie et peuvent être adaptés pour une libération rapide du médicament[311]. Les films buccaux mucoadhésifs utilisent du PVA et de l'éthylcellulose pour une libération unidirectionnelle[312].

○ Excipients

Les excipients utilisés dans les comprimés sublinguaux imprimés en 3D comprennent des plastifiants, des lubrifiants et des agents solubles pour assurer une désintégration et une libération du médicament rapides[308]. Les alcools de sucre, tels que le mannitol, le maltitol et le xylitol, sont utilisés comme charges et pour améliorer la vitesse de dissolution, en particulier dans les formulations à dissolution rapide[313]. Les plastifiants, comme le PEG, le glycérol et le citrate de triéthyle, sont ajoutés pour améliorer l'imprimabilité des filaments et la flexibilité des films[314]. Les superdésintégrants, tels que la croscarmellose sodique et le glycolate d'amidon sodique, sont essentiels pour assurer une désintégration rapide des formulations sublinguales imprimées en 3D[303]. Les polymères mucoadhésifs, comme le chitosane et le carbopol, sont utilisés pour améliorer la rétention des formulations sur la muqueuse sublinguale, favorisant ainsi l'absorption du médicament[315].

Une étude a utilisé avec succès l'impression 3D (MESO-PP) pour créer des comprimés sublinguaux de nanocristaux de dompéridone avec des propriétés de solubilité et de dissolution améliorées[303].

c) Avantages

L'impression 3D offre des avantages considérables pour la personnalisation des doses de médicaments sublinguaux, permettant la production de médicaments avec des dosages précis et variables, adaptés aux besoins individuels des patients[302]. Cette technologie permet également la création de géométries complexes et de combinaisons de plusieurs médicaments au sein d'une même forme posologique[302]. Un autre avantage significatif est la possibilité d'une fabrication à la demande dans les pharmacies et les hôpitaux[316].

d) Applications spécifiques

○ Pédiatrie

L'administration de médicaments aux enfants présente des défis uniques, notamment les difficultés de déglutition, les préférences gustatives et la nécessité de doses faibles et précises[169]. L'impression 3D permet un ajustement précis des doses en fonction du poids, de l'âge et des besoins spécifiques de chaque enfant.[317]

Il est également possible de créer des formes, des saveurs et des textures adaptées aux enfants pour améliorer le goût et l'observance[318].

o Gériatrie

Les patients gériatriques sont souvent confrontés à des défis tels que la dysphagie, la polythérapie et les problèmes d'observance thérapeutique[318]. L'impression 3D peut créer des doses personnalisées et potentiellement combiner plusieurs médicaments en un seul "polypillule" pour simplifier les régimes complexes et améliorer l'observance[316].

La technologie permet également de créer des comprimés ou des films orodispersibles à dissolution rapide pour faciliter l'administration aux patients ayant des difficultés à avaler[318].

e) Exemples de "printlets" sublinguaux

Le développement de "printlets" sublinguaux contenant des nanocristaux de dompéridone à l'aide d'un procédé d'impression par solidification à l'état fondu (MESO-PP) a été rapporté pour améliorer la solubilité et la libération rapide du médicament[303].

Les "printlets" de dompéridone contiennent du PEG 1500, du propylène glycol, du glycolate d'amidon sodique, de la croscarmellose sodique et du citrate de sodium comme excipients pour une libération ultra-rapide[303].

Les "printlets" de dompéridone présentent un potentiel pour le traitement des nausées et des vomissements avec une solubilité améliorée et un délai d'action plus rapide grâce à l'administration sublinguale et à la technologie des nanocristaux[303].

f) Défis techniques liés à la fabrication

o Précision du dosage

Il est primordial de garantir un chargement précis du médicament et une uniformité de la dose dans chaque "printlet"[302]. Les erreurs potentielles dans le processus d'impression et la nécessité de mesures de contrôle qualité en ligne (par exemple, balances, caméras, spectroscopie NIR) doivent être prises en compte[319]. Il est également essentiel de calibrer les imprimantes 3D et de valider le processus d'impression pour garantir la précision de la dose[317].

o Vitesse de désintégration

Une désintégration rapide est cruciale pour une libération et une absorption rapides du médicament dans le volume limité de salive sous la langue[170].

i. Excipients

L'utilisation de superdésintégrants (par exemple, la croscarmellose sodique, le glycolate d'amidon sodique) dans les formulations sublinguales imprimées en 3D est une stratégie pour améliorer la vitesse de désintégration[303]. L'utilisation d'excipients hautement solubles (par exemple, les alcools de sucre) favorise une dissolution rapide[313].

ii. Design de la formulation

La conception du comprimé (par exemple, les canaux perforés, la structure poreuse, les motifs en maille dans les films) influence également le temps de désintégration[302].

D) Défis de la recherche et développement

1) Modélisation in silico de la perméation muqueuse

La modélisation in silico, qui utilise des simulations informatiques, est un outil précieux pour comprendre et prédire la perméation des médicaments à travers la muqueuse sublinguale. Ces modèles peuvent aider à optimiser la conception des formulations sublinguales et à prédire leur comportement in vivo, réduisant ainsi le besoin d'expérimentations animales et accélérant le développement de nouveaux médicaments[266].

Les modèles in silico de la perméation muqueuse sublinguale prennent en compte divers facteurs, notamment les propriétés physicochimiques du médicament (telles que la taille moléculaire, la lipophilie et la charge), les caractéristiques de la muqueuse (telles que l'épaisseur, la composition lipidique et la présence de mucus) et les mécanismes de transport (diffusion passive, transport actif)[270].

Plusieurs types de modèles in silico sont utilisés pour étudier la perméation muqueuse sublinguale :

a) Modèles basés sur les propriétés physicochimiques (QSAR/QSPR) :

Ces modèles établissent des relations quantitatives entre la structure chimique des médicaments et leur activité biologique ou leur perméabilité. Ils peuvent être utilisés pour prédire la perméabilité de nouvelles molécules en fonction de leurs descripteurs moléculaires.

b) Modèles mécanistiques :

Ces modèles tentent de simuler les processus physiques et chimiques impliqués dans la perméation des médicaments à travers la muqueuse, en tenant compte de la structure complexe de l'épithélium et des espaces extracellulaires[266]. Des modèles avancés intègrent la géométrie convoluée des espaces extracellulaires pour une prédiction plus précise[266].

c) Modèles basés sur la pharmacocinétique physiologique (PBPK) :

Ces modèles intègrent des données physiologiques (telles que le flux sanguin et la taille des organes) et les propriétés du médicament pour prédire son absorption, sa distribution, son métabolisme et son excrétion dans l'organisme, y compris l'absorption à travers la muqueuse sublinguale.

Malgré les progrès réalisés, la modélisation in silico de la perméation muqueuse sublinguale reste un défi en raison de la complexité de la muqueuse orale et des nombreux facteurs qui influencent le transport des médicaments[266]. Les modèles actuels peuvent avoir des limitations en termes de précision et de capacité à prédire la perméation d'une large gamme de médicaments[266]. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour développer des modèles plus sophistiqués et validés qui peuvent être utilisés de manière fiable dans le développement de médicaments sublinguaux.

2) Innovations brevetées/ brevets récents et innovations, Plateformes technologiques

Le domaine de la voie sublinguale a été marqué par des récentes innovations brevetées significatives, axées sur l'amélioration des formulations, des systèmes de délivrance et des applications thérapeutiques.

Par exemple, la technologie PharmFilm d'Aquestive Therapeutics, est une plateforme brevetée permettant de développer des films oraux à dissolution rapide pour une administration sublinguale, linguale ou buccale optimisée[168,320]. Cette technologie permet de personnaliser les propriétés du film pour améliorer la délivrance de divers principes actifs.

Elle se distingue par une dissolution plus rapide, un masquage du goût, une facilité d'administration et un dosage précis, et une absorption, une biodisponibilité, et un délai d'action améliorés[320,321]. Des produits tels que Suboxone Film (buprénorphine et naloxone) utilisent la technologie PharmFilm[322]. Anaphylm, film sublingual d'épinéphrine en développement, également basé sur la technologie PharmFilm, a présenté des résultats d'essais cliniques prometteurs pour le traitement de l'anaphylaxie [323],

TABMELT est un système breveté innovant d'administration sublinguale de médicaments développé par Vivera Pharmaceuticals[324]. TABMELT offre une dissolution plus rapide du comprimé sous la langue, un potentiel d'absorption plus rapide et plus précise, et peut conduire à une dose efficace inférieure[324].

La plateforme fait l'objet d'études cliniques en cours[324]. Et Vivera Pharmaceuticals a conclu un accord d'étude clinique avec Parexel pour évaluer la biodisponibilité de la technologie TABMELT[325].

BioNxt Solutions a également obtenu des brevets pour ses technologies de délivrance sublinguale ciblant des maladies auto-immunes, avec un accent sur une formulation de cladribine en film mince sublingual pour le traitement de la sclérose en plaques [326].

D'autres innovations brevetées comprennent des systèmes effervescents sublinguaux/buccaux conçus pour favoriser l'absorption des médicaments dans la cavité orale[327], des dispositifs d'aérosolisation de poudre sèche pour l'administration sublinguale[328] et des formulations utilisant des pro-drogues pour améliorer la perméabilité à travers la muqueuse[329].

Aspire Biopharma a déposé des demandes de brevet pour une plateforme d'administration sublinguale revendiquant une absorption rapide et un contournement du tractus gastro-intestinal. S'appuyant sur une formulation hautement soluble, cette technologie est envisagée notamment pour l'aspirine à forte dose en contexte d'urgences cardiologiques et pour la prise en charge de la douleur, avec l'objectif d'optimiser l'efficacité et le profil de sécurité[330,331].

Dans le champ des innovations sublinguales, l'attention se porte aussi sur les dispositifs d'administration, nécessitant d'être plus sûrs, plus sécurisés.

Un exemple est le dispositif SubEuro® développé par Europlaz, une cartouche à usage unique pour pulvérisation sublinguale. Ce dispositif est inviolable et conçu pour faciliter l'utilisation[332]. Sa conception met l'accent sur l'amélioration de la sécurité et de la commodité.

IDC (Industrial Design Consultancy) a développé un dispositif d'administration sublinguale de médicaments analgésiques opiacée, ergonomique et également inviolable. Ce dispositif est doté d'un verrouillage électromécanique intelligent pour le contrôle de la dose, ce qui démontre l'intégration de la technologie pour la gestion des médicaments puissants[333].

Pris ensemble, ces dispositifs traduisent une évolution vers une administration sublinguale standardisée — contrôle de dose, inviolabilité, ergonomie — et préfigurent l'essor de systèmes plus « intelligents » centrés sur le soutien à l'observance. À terme, certaines plateformes pourraient peut être intégrer des fonctions de suivi connecté de l'observance pour une meilleure gestion des patients.

Conclusion

Ces exemples illustrent l'effort continu d'innovation dans le domaine de la voie sublinguale, visant à surmonter les limites et à étendre les applications de cette voie d'administration précieuse.

Les nanovecteurs tels que les nanoparticules, les micelles et les liposomes présentent des avantages significatifs en termes d'amélioration de la solubilité et de la stabilité des principes actifs, ainsi que de possibilité de libération contrôlée et de ciblage muqueux. L'impression 3D pharmaceutique ouvre, quant à elle, la voie à la personnalisation des doses, en particulier pour les populations pédiatriques et gériatriques, et permet la création de formes posologiques innovantes telles que les "printlets" et les films sublinguaux.

Bien que des obstacles techniques subsistent, les progrès constants dans ces domaines, ainsi que l'émergence de plateformes technologiques brevetées, témoignent du potentiel de ces approches. La combinaison de ces innovations avec les tendances actuelles de recherche et développement, notamment les nouvelles applications cliniques émergentes comme l'administration de vaccins et de peptides, offre des perspectives prometteuses pour l'avancement des systèmes d'administration sublinguale et suggère un avenir où cette voie jouera un rôle de plus en plus important.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Au terme de cette analyse exhaustive, il apparaît que la voie sublinguale dépasse largement l'image réductrice de "voie d'urgence" à laquelle la nitroglycérine l'a longtemps associée. Notre objectif était de disséquer les fondements, les limites et les perspectives de cette voie d'administration pour en comprendre la place réelle et future. La thèse a démontré que la voie sublinguale est moins une solution universelle qu'une voie "de niche" à haute performance, dont le succès repose sur un équilibre complexe entre le principe actif, la formulation et le patient.

La première partie de notre étude a confirmé le potentiel pharmacocinétique exceptionnel de cette voie. Nous avons vu que ses atouts ne sont pas un mythe, mais le résultat direct de caractéristiques anatomiques précises : un épithélium non kératinisé extrêmement mince et une vascularisation dense en prise directe avec la circulation systémique. Ce "court-circuit" anatomique se traduit par l'avantage pharmacocinétique majeur de l'évitement du premier passage hépatique. Pour les molécules fortement métabolisées par le foie, comme la buprénorphine ou la nitroglycérine, le gain de biodisponibilité est considérable. Pour d'autres, comme le fentanyl, c'est la rapidité d'absorption, contournant la lenteur de la digestion, qui prime. La voie sublinguale s'impose ainsi comme un compromis idéal entre la rapidité de l'intraveineuse et la simplicité non invasive de la voie orale.

Cependant, la seconde partie de notre travail a tempéré cet enthousiasme en soulignant les défis considérables qui freinent son universalité. Le microenvironnement sublingual est un écosystème fragile et variable. Des facteurs comme l'hyposalivation (xérostomie) ou, à l'inverse, une sialorrhée, mais aussi les variations de pH ou l'état de la muqueuse (mucite, lésions) peuvent rendre l'absorption erratique et imprévisible, créant une forte variabilité interindividuelle. De plus, le médicament lui-même est soumis à des contraintes : la dose administrable reste faible et ses propriétés physicochimiques (lipophilie, pKa, poids moléculaire) doivent être optimales pour permettre le passage transmembranaire. Enfin, nous avons identifié un obstacle majeur à l'observance, en particulier pour les traitements chroniques : le goût. L'amertume de certains actifs, comme l'asénapine, peut conduire à un rejet du traitement par le patient.

Face à ce constat, l'avenir de la voie sublinguale ne réside plus seulement dans son anatomie, mais dans l'innovation galénique. Les défis que nous avons identifiés sont précisément les moteurs de la recherche actuelle. Pour surmonter le goût et la variabilité, les formulateurs ont développé des comprimés lyophilisés, des films orodispersibles mucoadhésifs et des sprays, qui améliorent l'acceptabilité et standardisent l'administration. Plus encore, la nanotechnologie (liposomes, micelles) promet de résoudre les problèmes de solubilité et de stabilité des actifs. L'impression 3D ouvre, quant à elle, la voie à une médecine personnalisée, avec des doses adaptées à la pédiatrie ou la gériatrie.

En définitive, la perspective la plus stimulante est le dépassement de la frontière des petites molécules. Des travaux très avancés sur l'administration sublinguale de peptides, comme l'insuline, ou de vaccins sont en cours. Cette dernière application pourrait révolutionner la vaccinologie en proposant une méthode sans aiguille, auto-administrable, capable d'induire une immunité à la fois systémique et muqueuse. La voie sublinguale, partie d'un savoir empirique, est devenue une plateforme technologique sophistiquée. Son histoire n'est pas terminée ; elle s'affirme aujourd'hui comme un vecteur d'avenir essentiel pour des thérapies plus efficaces, plus sûres et mieux acceptées par les patients.

Bibliographie

1. Sublingual administration: Significance and symbolism [Internet]. 2024 [cité 23 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.wisdomlib.org/concept/sublingual-administration>
2. A modern expansion in drug delivery system of mouth dissolving strip [Internet]. 2024 [cité 23 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.wisdomlib.org/science/journal/world-journal-of-pharmaceutical-research/d/doc1387169.html>
3. 本草纲目/谷之二 - 维基文库, 自由的图书馆 [Internet]. [cité 1 sept 2025]. Disponible sur: <https://zh.wikisource.org/zh-hans/%E6%9C%AC%E8%8D%89%E7%B6%B1%E7%9B%AE/%E7%A9%80%E4%B9%8B%E4%BA%8C>
4. Pole S. Ayurvedic Medicine: The Principles of Traditional Practice. Singing Dragon; 2013. 399 p.
5. Ansari A, Ahmed N, Ansari H, Arif M. Sublingual route of drug administration in unani medicine: A historical perspective. *Int J Unani Integr Med*. 1 avr 2019;03:19-20.
6. Avicenna. In: Wikipedia [Internet]. 2025 [cité 24 avr 2025]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Avicenna&oldid=1286627777>
7. Communications NW. NYU Dentistry. [cité 24 avr 2025]. Avicenna (Ibn Sina). Disponible sur: <https://dental.nyu.edu/content/nyudental/en/aboutus/rare-book-collection/16-c/avicenna-ibn-sina>
8. Nitroglycerin (medication). In: Wikipedia [Internet]. 2025 [cité 24 avr 2025]. Disponible sur: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Nitroglycerin_\(medication\)&oldid=1286421445](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Nitroglycerin_(medication)&oldid=1286421445)
9. Divakaran S, Loscalzo J. The Role of Nitroglycerin and Other Nitrogen Oxides in Cardiovascular Therapeutics. *JACC*. 7 nov 2017;70(19):2393-410.
10. Rahul S, Shikha DA. FORMULATION AND EVALUATION OF NITROGLYCERINE ORAL FILM. 2019;(8).
11. American Chemical Society [Internet]. [cité 24 avr 2025]. Nitroglycerin. Disponible sur: <https://www.acs.org/molecule-of-the-week/archive/n/nitroglycerin.html>
12. Narang N, Sharma J. SUBLINGUAL MUCOSA AS A ROUTE FOR SYSTEMIC DRUG DELIVERY. 2011;3.
13. Malpure M, Gudur A, Punathil R, Dharashivkar S. A Review on Sublingual Tablets: An Efficient Alternative for Drug Administration. *Int J Pharm Sci* [Internet]. 17 févr 2025 [cité 24 avr 2025]; Disponible sur:

<https://www.ijpsjournal.com/article/A+Review+on+Sublingual+Tablets+An+Efficient+Alternative+for+Drug+Administration>

14. Marsh N, Marsh A. A short history of nitroglycerine and nitric oxide in pharmacology and physiology. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* avr 2000;27(4):313-9.
15. Kim KH, Kerndt CC, Adnan G, Schaller DJ. Nitroglycerin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 24 avr 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482382/>
16. Oral administration. In: Wikipedia [Internet]. 2025 [cité 4 mai 2025]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Oral_administration&oldid=1285741804
17. Merck Manual Professional Edition [Internet]. [cité 6 mai 2025]. Drug Absorption - Clinical Pharmacology. Disponible sur: <https://www.merckmanuals.com/professional/clinical-pharmacology/pharmacokinetics/drug-absorption>
18. Drug routes of administration, their benefits, and risks [Internet]. [cité 4 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/routes-of-administration>
19. Abhang P, Momin M, Inamdar M, Kar S. Transmucosal Drug Delivery- An Overview. *Drug Deliv Lett.* 1 mai 2014;4.
20. Lam JKW, Cheung CCK, Chow MYT, Harrop E, Lapwood S, Barclay SIG, et al. Transmucosal drug administration as an alternative route in palliative and end-of-life care during the COVID-19 pandemic. *Adv Drug Deliv Rev.* 2020;160:234-43.
21. Brako F, and Boateng J. Transmucosal drug delivery: prospects, challenges, advances, and future directions. *Expert Opin Drug Deliv.* 3 avr 2025;22(4):525-53.
22. [www.wisdomlib.org. Transmucosal drug delivery system \[Internet\]. 2024 \[cité 4 mai 2025\]. Disponible sur: https://www.wisdomlib.org/science/journal/world-journal-of-pharmaceutical-research/d/doc1378106.html](https://www.wisdomlib.org/science/journal/world-journal-of-pharmaceutical-research/d/doc1378106.html)
23. Absorption enhancing excipients in systemic nasal drug delivery.pdf [Internet]. [cité 4 mai 2025]. Disponible sur: <https://neurelis.com/sites/default/files/pdf/Absorption%20enhancing%20excipients%20in%20systemic%20nasal%20drug%20delivery.pdf>
24. Muller G. Exploring Opportunities in Transmucosal Drug Administration: A Comprehensive Approach [Internet]. Amarin Technologies. 2023 [cité 4 mai 2025]. Disponible sur: <https://amarintech.com/exploring-opportunities-in-transmucosal-drug-administration-a-comprehensive-approach/>
25. Soar J, Standing J. Parenteral drug administration. In: Griffiths M, Courtenay M, éditeurs. *Medication Safety: An Essential Guide [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; 2009 [cité 4 mai 2025]. p. 97-112. Disponible sur:*

<https://www.cambridge.org/core/books/medication-safety/parenteral-drug-administration/B00E3CE7C00873D4114AA08E8B92DD86>

26. Bhalerao P, Gulave D, Jadhav B, Jangle M. Parenteral Preparation and Parenteral Routes of Administration: A Review of Parenteral Medications. *Int J Pharm Res Appl*. 1 mai 2024;09:810-7.
27. Ilhan M. Everything You Need to Know About Parenteral Drug Administration | Parenteral Administration [Internet]. Oakwood Labs. 2023 [cité 4 mai 2025]. Disponible sur: <https://oakwoodlabs.com/everything-you-need-to-know-about-parenteral-drug-administration/>
28. Nitrostat® (Nitroglycerin Sublingual Tablets, USP)pdf [Internet]. [cité 4 mai 2025]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021134s004lbl.pdf
29. Buprenorphine/Naloxone Toxicity: Background, Pathophysiology, Epidemiology. 15 avr 2025 [cité 4 mai 2025]; Disponible sur: <https://emedicine.medscape.com/article/1641147-overview?form=fpf>
30. Lim SCB, Schug S, Krishnarajah J. The Pharmacokinetics and Local Tolerability of a Novel Sublingual Formulation of Buprenorphine. *Pain Med*. 1 janv 2019;20(1):143-52.
31. PRODUCT MONOGRAPH LORAZEPAM SUBLINGUAL [Internet]. Disponible sur: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00043297.PDF
32. 022510Orig1s000ClinPharmR.pdf [Internet]. [cité 4 mai 2025]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022510Orig1s000ClinPharmR.pdf
33. Taylor DR. Single-dose fentanyl sublingual spray for breakthrough cancer pain. *Clin Pharmacol Adv Appl*. 24 juill 2013;5:131-41.
34. Nardi-Hiebl S, Ndieyira JW, Al Enzi Y, Al Akkad W, Koch T, Geldner G, et al. Pharmacokinetic Characterisation and Comparison of Bioavailability of Intranasal Fentanyl, Transmucosal, and Intravenous Administration through a Three-Way Crossover Study in 24 Healthy Volunteers. *Pain Res Manag*. 29 nov 2021;2021:2887773.
35. Labhade S, Malode C, Rawal V, Rupvate S. Review on Sublingual Drug Delivery System. *J Drug Deliv Ther*. 15 mai 2019;9(3):684-8.
36. Sublingual administration. In: Wikipedia [Internet]. 2024 [cité 24 avr 2025]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Sublingual_administration&oldid=1234452514
37. Sublingual Tablets - An Updated Review [Internet]. [cité 5 mai 2025]. Disponible sur: https://asianjpr.com/HTML_Papers/Asian%20Journal%20of%20Pharmaceutical%20Research__PID__2019-9-2-7.html
38. Vishal M, Trusha S, Ashok B. REVIEW OF SUBLINGUAL TABLET AND IT'S BENEFITS. 2023;10(4).

39. Stuti Gupta Singh*1, Ravindra Pal Singh2, Shivjee Kumar Gupta1, Renu Kalyanwat1, Sudhir Yadav1. Buccal Mucosa as a route for Drug Delivery: Mechanism, Design and Evaluation. *Res J Pharm Biol Chem Sci*.
40. Bava B, Sharma K, Yadav V. Intranasal Drug Delivery System: A Review. *Res J Sci Technol*. 8 mars 2024;16(1):51-8.
41. Mustak PA, Majaz Q, Khan GJ. Nasal Drug Delivery System. *Int J Pharm Sci* [Internet]. 22 mars 2024 [cité 4 mai 2025]; Disponible sur: <https://www.ijpsjournal.com/article/Nasal+Drug+Delivery+System>
42. Cozzi G, Chiappa S, La Fauci G, Calvi M, Castagno E, Tappi E, et al. Use of intranasal and sublingual analgesia in children and adolescents in the paediatric emergency department. *BMJ Paediatr Open*. 4 sept 2024;8(1):e002719.
43. Shanmugaavel A, Asokan S, Priya G, Raja T. Comparison of the Onset of Action and Behavioral Responses to Intranasal and Sublingual Routes of Midazolam Sedation in Children -A Randomized Controlled Trial. *Oral Health Dent Manag*. 1 nov 2015;14:360.
44. Papakyriakopoulou P, Valsami G, Kadoglou NPE. Nose-to-Heart Approach: Unveiling an Alternative Route of Acute Treatment. *Biomedicines*. janv 2024;12(1):198.
45. Hua S. Advances in Nanoparticulate Drug Delivery Approaches for Sublingual and Buccal Administration. *Front Pharmacol* [Internet]. 5 nov 2019 [cité 12 mai 2025];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2019.01328/full>
46. Exploring the Different Routes of Drug Administration: An In-Depth Guide | Power [Internet]. [cité 6 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.withpower.com/guides/exploring-the-different-routes-of-drug-administration>
47. Naimish S, Patel V, Devang P. SUBLINGUAL DELIVERY: A PROMISING APPROACH TO IMPROVE BIOAVAILABILITY. 1 avr 2013;
48. Oral Cavity, Pharynx, Esophagus, and Stomach | histology [Internet]. [cité 5 mai 2025]. Disponible sur: <https://histology.medicine.umich.edu/resources/oral-cavity-pharynx-esophagus-stomach>
49. Edmans JG, Clitherow KH, Murdoch C, Hatton PV, Spain SG, Colley HE, et al. Mucoadhesive Electrospun Fibre-Based Technologies for Oral Medicine. *Pharmaceutics* [Internet]. 2 juin 2020 [cité 15 nov 2025];12(6). Disponible sur: <https://www.mdpi.com/1999-4923/12/6/504>
50. Brizuela M, Winters R. Histology, Oral Mucosa. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 5 mai 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572115/>

51. Oral mucosa. In: Wikipedia [Internet]. 2025 [cité 5 mai 2025]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Oral_mucosa&oldid=1287759007
52. S Sangeetha^{1*}, D Nagasamy Venkatesh², , PN Krishan³ and R Saraswathi³, S Sangeetha^{1*}, D Nagasamy Venkatesh². Mucosa as a route for systemic drug delivery. Res J Pharm Biol Chem Sci.
53. Laird C Sheldahl PD. Histology of the oral mucosa. 2020 [cité 5 mai 2025]; Disponible sur: <https://openoregon.pressbooks.pub/histologyandembryology/chapter/chapter-3-histology-of-the-oral-mucosa/>
54. Scribd [Internet]. [cité 11 sept 2025]. Oral Mucosa Diagrams | PDF | Epithelium | Animal Anatomy. Disponible sur: <https://www.scribd.com/document/700158651/oral-mucosa-diagrams>
55. Oral Mucosa - Keratinized and Non-keratinized epithelium [Internet]. 2023 [cité 5 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?app=desktop&v=KXvv2B7KsJs>
56. Şenel S. An Overview of Physical, Microbiological and Immune Barriers of Oral Mucosa. Int J Mol Sci. janv 2021;22(15):7821.
57. Bhowmik D, Kumar KPS, Deb L. Buccal Drug Delivery System-A Novel Drug Delivery System. Res J Sci Technol. 2016;8(2):90.
58. Groeger S, Meyle J. Oral Mucosal Epithelial Cells. Front Immunol. 14 févr 2019;10:208.
59. Basement membrane. In: Wikipedia [Internet]. 2024 [cité 5 mai 2025]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Basement_membrane&oldid=1214751770
60. Themes UFO. Pocket Dentistry. 2015 [cité 5 mai 2025]. 12: Oral Mucosa. Disponible sur: <https://pocketdentistry.com/12-oral-mucosa/>
61. J Clin Med Res [Internet]. [cité 11 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.jocmr.org/tables/jocmr4841t.htm>
62. Mazzinelli E, Favuzzi I, Arcovito A, Castagnola R, Fratocchi G, Mordente A, et al. Oral Mucosa Models to Evaluate Drug Permeability. Pharmaceutics. 22 mai 2023;15(5):1559.
63. The Sublingual Gland - Structure - Vasculature - Innervation - TeachMeAnatomy [Internet]. [cité 5 mai 2025]. Disponible sur: <https://teachmeanatomy.info/head/organs/salivary-glands/sublingual/>
64. Muhammad Ashraf, PhD, senior quality reviewer, FDA, éditeur. Oral mucosal drug absorption. PLoS ONE. 1 nov 2011;6(11):e26973.
65. Sayed OM. Oral Mucosal Absorption: Mechanisms, Methods, and Challenges in Drug Delivery. Int J Clin Med Res. 25 août 2024;2(5):155-70.

66. Dotiwala AK, Samra NS. Anatomy, Head and Neck, Tongue. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 5 mai 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507782/>
67. Salivary gland. In: Wikipedia [Internet]. 2025 [cité 5 mai 2025]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Salivary_gland&oldid=1287526954
68. Anatomy & histology [Internet]. [cité 5 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/salivaryglandsnormalhistology.html>
69. www.wisdomlib.org. Review article on sublingual route drug delivery system [Internet]. 2024 [cité 5 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.wisdomlib.org/science/journal/world-journal-of-pharmaceutical-research/d/doc1366995.html>
70. Absorption des anti-infectieux mécanismes et localisation [Internet]. [cité 5 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI14/2014-JNI-EMB-site-billaud.pdf>
71. Paracellular transport. In: Wikipedia [Internet]. 2024 [cité 5 mai 2025]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Paracellular_transport&oldid=1193470780
72. Yu ASL. Paracellular transport and energy utilization in the renal tubule. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* sept 2017;26(5):398-404.
73. Citi S, Fromm M, Furuse M, González-Mariscal L, Nusrat A, Tsukita S, et al. A short guide to the tight junction. *J Cell Sci.* 7 mai 2024;137(9):jcs261776.
74. Zhao X, Zeng H, Lei L, Tong X, Yang L, Yang Y, et al. Tight junctions and their regulation by non-coding RNAs. *Int J Biol Sci.* 31 janv 2021;17(3):712-27.
75. Grewal JS, Bordoni B, Shah J, Ryan J. Anatomy, Head and Neck, Sublingual Gland. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 5 mai 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535426/>
76. Alhajj M, Babos M. Physiology, Salivation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 5 mai 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542251/>
77. Marxen E, Mosgaard MD, Pedersen AML, Jacobsen J. Mucin dispersions as a model for the oromucosal mucus layer in in vitro and ex vivo buccal permeability studies of small molecules. *Eur J Pharm Biopharm Off J Arbeitsgemeinschaft Pharm Verfahrenstechnik EV.* déc 2017;121:121-8.
78. Falavigna M, Stein PC, Flaten GE, di Cagno MP. Impact of Mucin on Drug Diffusion: Development of a Straightforward In Vitro Method for the Determination of Drug Diffusivity in the Presence of Mucin. *Pharmaceutics.* 17 févr 2020;12(2):168.

79. A Synthetic Model of the Mucosa for Oral Penetration Studies [Internet]. [cité 5 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2077-0375/13/12/905>
80. Kestenbaum MG, Vilches AO, Messersmith S, Connor SR, Fine PG, Murphy B, et al. Alternative Routes to Oral Opioid Administration in Palliative Care: A Review and Clinical Summary: Oral Opioid Alternatives in Palliative Care. *Pain Med.* juill 2014;15(7):1129-53.
81. Nayak BS, Sourajit S, Palo M, Behera S. SUBLINGUAL DRUG DELIVERY SYSTEM: A NOVEL APPROACH. 5(10).
82. Goswami T, li X, Jasti B. Effect of Lipophilicity and Drug Ionization on Permeation Across Porcine Sublingual Mucosa. *AAPS PharmSciTech.* 1 mars 2016;18.
83. Goswami T. Sublingual drug delivery: In vitro characterization of barrier properties and prediction of permeability. *Univ Pac Theses Diss.* 1 janv 2008;191.
84. Integral BioSystems [Internet]. [cité 5 mai 2025]. Sublingual Drug Delivery. Disponible sur: <https://integralbiosystems.com/cro-services/drug-delivery-routes/sublingual/>
85. Steyn J, Haasbroek-Pheiffer A, Pheiffer W, Weyers M, Niekerk S, Hamman J, et al. Evaluation of Drug Permeation Enhancement by Using In Vitro and Ex Vivo Models. *Pharmaceuticals.* 31 janv 2025;18:195.
86. Pawar P, Ghorpade H, Kokane B. Sublingual route for systemic drug delivery. *J Drug Deliv Ther.* 15 déc 2018;8:340-3.
87. absorption des médicaments [Internet]. [cité 5 mai 2025]. Disponible sur: <https://facmed.univ-constantine3.dz/wp-content/uploads/2022/10/absorption-2022-img.pdf>
88. Buccal Mucosa as a Route for Systemic Drug Delivery [Internet]. [cité 5 mai 2025]. Disponible sur: [https://sites.ualberta.ca/~csps/JPPS1\(1\)/A.Shojaei/buccalreview.htm](https://sites.ualberta.ca/~csps/JPPS1(1)/A.Shojaei/buccalreview.htm)
89. The Henderson-Hasselbalch Equation and pKa [Internet]. 2024 [cité 5 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=m9eaMGyRug0>
90. He S, Mu H. Microenvironmental pH Modification in Buccal/Sublingual Dosage Forms for Systemic Drug Delivery. *Pharmaceutics.* 14 févr 2023;15(2):637.
91. Mansoor A, Mahabadi N. Volume of Distribution. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 6 mai 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545280/>
92. Certara. Understanding Volume of Distribution [Internet]. Certara. 2010 [cité 6 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.certara.com/knowledge-base/understanding-volume-of-distribution/>
93. Merck Manual Professional Edition [Internet]. [cité 6 mai 2025]. Drug Distribution to Tissues - Clinical Pharmacology. Disponible sur:

<https://www.merckmanuals.com/professional/clinical-pharmacology/pharmacokinetics/drug-distribution-to-tissues>

94. Mansur AP, Avakian SD, Paula RS, Donzella H, Santos SRCJ, Ramires J a. F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propranolol in hypertensive patients after sublingual administration: systemic availability. *Braz J Med Biol Res.* mai 1998;31:691-6.
95. Buccal Absorption of Biopharmaceutics Classification System III Drugs: Formulation Approaches and Mechanistic Insights [Internet]. [cité 6 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/1999-4923/16/12/1563>
96. Khan AB, Kingsley T, Caroline P. Sublingual Tablets and the Benefits of the Sublingual Route of Administration. *J Pharm Res.* 1 sept 2017;16(3):257.
97. TeachMePhysiology [Internet]. [cité 5 mai 2025]. Secretion of Saliva - Modifications - Clinical Relevance. Disponible sur: <https://teachmephysiology.com/gastrointestinal-system/mouth/saliva-secretion/>
98. Saliva. In: Wikipedia [Internet]. 2025 [cité 5 mai 2025]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Saliva&oldid=1280854915>
99. Sublingual - wikidoc. Disponible sur: <https://www.wikidoc.org/index.php/Sublingual>
100. Mubaslat O, Fitzpatrick M, McLachlan AJ, Lambert T. Pharmacokinetics and Effects on Saliva Flow of Sublingual and Oral Atropine in Clozapine-Treated and Healthy Adults: An Interventional Cross-Over Study. *Psychiatry Clin Psychopharmacol.* 1 mars 2022;32(1):17-27.
101. Nitroglycerin – Pharmacokinetics [Internet]. [cité 6 mai 2025]. Disponible sur: <https://sepia2.unil.ch/pharmacology/drugs/nitroglycerin/>
102. Glyceryl trinitrate (PIM 247) [Internet]. [cité 18 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.inchem.org/documents/pims/pharm/glyceryl.htm>
103. Nitroglycerin [Internet]. [cité 6 mai 2025]. Disponible sur: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00727>
104. Drugs.com [Internet]. [cité 6 mai 2025]. Nitroglycerin Sublingual Tablet: Package Insert / Prescribing Info. Disponible sur: <https://www.drugs.com/pro/nitroglycerin-sublingual-tablet.html>
105. Long Acting Nitroglycerin [Internet]. [cité 18 sept 2025]. Disponible sur: <https://mobile.fpnotebook.com/CV/Pharm/LngActngNtrglycrn.htm>
106. Yeo J. Breakthrough pain and rapid-onset opioids in patients with cancer pain: a narrative review. *J Yeungnam Med Sci.* 30 juin 2023;41(1):22-9.
107. Lennernäs B, Hedner T, Holmberg M, Bredenberg S, Nyström C, Lennernäs H. Pharmacokinetics and tolerability of different doses of fentanyl following sublingual

- administration of a rapidly dissolving tablet to cancer patients: a new approach to treatment of incident pain. *Br J Clin Pharmacol.* févr 2005;59(2):249-53.
108. Attachment 1: Product information for AusPAR Abstral [Internet]. [cité 7 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-fentanyl-citrate-131030-pi.pdf>
 109. ACTIQ Fentanyl citrate - Therapeutic Goods Administration (TGA), [Internet]. [cité 10 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/foi-1299-02.pdf>
 110. Evidence-Based Oral Transmucosal Fentanyl Citrate (OTFC®) Dosing Guidelines | Pain Medicine | Oxford Academic [Internet]. [cité 7 mai 2025]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/painmedicine/article-abstract/6/4/305/1887629?redirectedFrom=PDF>
 111. Pharmacokinetics and Local Tolerability of a Novel Sublingual Formulation of Buprenorphine | Pain Medicine | Oxford Academic [Internet]. [cité 7 mai 2025]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/painmedicine/article-abstract/20/1/143/4788299?redirectedFrom=fulltext>
 112. Buprenorphine. In: Wikipedia [Internet]. 2025 [cité 7 mai 2025]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Buprenorphine&oldid=1288239071>
 113. Poliwoda S, Noor N, Jenkins JS, Stark CW, Steib M, Hasoon J, et al. Buprenorphine and its formulations: a comprehensive review. *Health Psychol Res.* 10(3):37517.
 114. Elkader A, Sproule B. Buprenorphine: clinical pharmacokinetics in the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(7):661-80.
 115. Ativan Label - [accessdata.fda.gov.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/017794s044lbl.pdf) [Internet]. [cité 8 mai 2025]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/017794s044lbl.pdf
 116. DESCRIPTION - [accessdata.fda.gov.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/017794s049lbl.pdf) [Internet]. [cité 8 mai 2025]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/017794s049lbl.pdf
 117. Lorazepam Intensol.pdf [Internet]. [cité 8 mai 2025]. Disponible sur: <https://docs.boehringer-ingenelheim.com/Prescribing%20Information/Pis/Roxane/Lorazepam/Lorazepam%20Intensol.pdf>
 118. nhs.uk [Internet]. 2023 [cité 19 sept 2025]. About lorazepam. Disponible sur: <https://www.nhs.uk/medicines/lorazepam/about-lorazepam/>
 119. lorazepam Tablets - [accessdata.fda.gov.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/017794s034s035lbl.pdf) [Internet]. [cité 8 mai 2025]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/017794s034s035lbl.pdf
 120. PRESCRIBING INFORMATION ATIVAN.

121. Marte F, Sankar P, Patel P, Cassagnol M. Captopril. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 8 mai 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535386/>
122. Ar S, Bl M, Da H, Tp G, Rf O. Antihypertensive effect and elimination kinetics of captopril in hypertensive children with renal disease. PubMed [Internet]. [cité 19 sept 2025]; Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6355421/>
123. Kaya A, Tatlisu MA, Kaplan Kaya T, Yildirimturk O, Gungor B, Karatas B, et al. Sublingual vs. Oral Captopril in Hypertensive Crisis. *J Emerg Med.* janv 2016;50(1):108-15.
124. Mousavi M, Razavianzadeh N, Armin M, Fadaei Dashti M. Sublingual Versus Oral Captopril for Decreasing Blood Pressure in Hypertension Urgency: A Randomized Clinical Trial. *Iran Red Crescent Med J* [Internet]. 27 mai 2018 [cité 8 mai 2025];20(6). Disponible sur: <https://archive.ircmj.com/article/20/6/ircmj-20-6-61606.pdf>
125. Captopril [Internet]. [cité 8 mai 2025]. Disponible sur: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01197>
126. Capoten tablets label - accessdata.fda.gov.pdf [Internet]. [cité 8 mai 2025]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/018343s0841bl.pdf
127. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 19 sept 2025]. Disponible sur: <https://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0246613.htm>
128. SciELO Brazil - Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propranolol in hypertensive patients after sublingual administration: systemic availability Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propranolol in hypertensive patients after sublingual administration: systemic availability [Internet]. [cité 19 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.scielo.br/j/bjmbr/a/ZSqvqyDHBNjBVjhWKQWV8qp/?lang=en>
129. Valdez A, de Guia E, Navarrete E, Abad SJ, Gonzales E, Casison L. Sublingual propranolol: An alternative to intravenous betablockers in the management of acute supraventricular tachyarrhythmias. [cité 19 sept 2025]; Disponible sur: <https://www.herdin.ph/index.php/herdin-home?view=research&cid=28674>
130. Rn) OR for N (Open. 1.3 Absorption. 2020 [cité 6 mai 2025]; Disponible sur: <https://wtcs.pressbooks.pub/pharmacology/chapter/1-3-absorption/>
131. Fentanyl. In: Wikipedia [Internet]. 2025 [cité 6 mai 2025]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Fentanyl&oldid=1288640046>
132. Nitrostat, NitroQuick (nitroglycerin sublingual) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more [Internet]. [cité 6 mai 2025]. Disponible sur: <https://reference.medscape.com/drug/nitrostat-nitroquick-nitroglycerin-sublingual-342280>
133. Fentanyl Sublingual Spray: MedlinePlus Drug Information [Internet]. [cité 6 mai 2025]. Disponible sur: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a613041.html>

134. ABSTRAL® (fentanyl) sublingual tablets CII [Internet]. [cité 6 mai 2025]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022510s000lbl.pdf
135. Gu M, Li A, Mak W, Dong F, Xu N, Zhang J, et al. Population pharmacokinetics of buprenorphine and naloxone sublingual combination in Chinese healthy volunteers and patients with opioid use disorder: Model-based dose optimization. *Front Pharmacol* [Internet]. 19 janv 2023 [cité 5 mai 2025];14. Disponible sur: <https://www.frontiersin.orghttps://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2023.1089862/full>
136. Buprenorphine [Internet]. [cité 7 mai 2025]. Disponible sur: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00921>
137. Kumar R, Viswanath O, Saadabadi A. Buprenorphine. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 24 avr 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459126/>
138. Suboxone.pdf [Internet]. [cité 7 mai 2025]. Disponible sur: https://registrasiobat.pom.go.id/files/assesment-reports/obat_baru/Suboxone.pdf
139. Dalal S, Chitneni A, Berger AA, Orhurhu V, Dar B, Kramer B, et al. Buprenorphine for Chronic Pain: A Safer Alternative to Traditional Opioids. *Health Psychol Res*. 9(1):27241.
140. sublingual tablet - accessdata.fda.gov.pdf [Internet]. [cité 8 mai 2025]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020733s007s008lbl.pdf
141. Bicycle Health [Internet]. [cité 7 mai 2025]. What Is the Bioavailability of Suboxone? Disponible sur: <https://www.bicyclehealth.com/suboxone-faq/what-is-the-bioavailability-of-suboxone>
142. prescribing-information.pdf [Internet]. [cité 8 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.suboxone.com/pdfs/prescribing-information.pdf>
143. Lorazepam [Internet]. [cité 8 mai 2025]. Disponible sur: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00186>
144. Lorazepam - Medical Countermeasures Database - CHEMM [Internet]. [cité 8 mai 2025]. Disponible sur: https://chemm.hhs.gov/countermeasure_lorazepam.htm
145. Captopril. In: *Wikipedia* [Internet]. 2025 [cité 8 mai 2025]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Captopril&oldid=1285587800>
146. Gökel Y, Satar S, Paydaş S. A Comparison of the Effectiveness of Sublingual Losartan, Sublingual Captopril and Sublingual Nifedipine in Hypertensive Urgency.
147. Karakiliç E, Büyükcam F, Kocalar G, Gedik S, Atalar E. Same effect of sublingual and oral Captopril in hypertensive crisis.

148. Illinois YMH PharmD Assistant Professor of Pharmacy Practice Chicago State University College of Pharmacy Chicago, Illinois Antoine T Jenkins, PharmD, BCPS Assistant Professor of Pharmacy Practice Chicago State University College of Pharmacy Chicago. Hypertensive Crises: Urgencies and Emergencies [Internet]. [cité 8 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.uspharmacist.com/article/hypertensive-crises-urgencies-and-emergencies>
149. Mayo Clinic [Internet]. [cité 5 mai 2025]. Buprenorphine (buccal mucosa route, sublingual route). Disponible sur: <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/buprenorphine-buccal-mucosa-route-sublingual-route/description/drg-20074237>
150. Agha AD, Abdul-Hak M, Albasher A, Bakkour M. Managing severe oral mucositis using a novel combination of photobiomodulation therapy and pilocarpine hydrochloride: a case report. *Explor Med.* 14 nov 2024;5(6):843-51.
151. Kuip EJM, Oldenmenger WH, Oomen-de Hoop E, Verduijn GM, Thijs-Visser MF, De Bruijn P, et al. Pharmacokinetics of Sublingually Delivered Fentanyl in Head and Neck Cancer Patients Treated with Curatively Aimed Chemo or Bioradiotherapy. *Cancers.* nov 2018;10(11):445.
152. Finn AL, Hill WC, Tagarro I, Gever LN. Absorption and tolerability of fentanyl buccal soluble film (FBSF) in patients with cancer in the presence of oral mucositis. *J Pain Res.* 1 sept 2011;4:245-51.
153. Oral lichen planus - Diagnosis and treatment - Mayo Clinic [Internet]. [cité 5 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/oral-lichen-planus/diagnosis-treatment/drc-20350874>
154. A Pivotal Study of the Bioequivalence of Oral Viagra® and a Test Sublingual Sildenafil Wafer | Clinical Research Trial Listing [Internet]. [cité 5 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.centerwatch.com/clinical-trials/listings/NCT02850718/a-pivotal-study-of-the-bioequivalence-of-oral-viagrar-and-a-test-sublingual-sildenafil-wafer/a-pivotal-study-of-the-bioequivalence-of-oral-viagrar-and-a-test-sublingual-sildenafil-wafer>
155. Mayo Clinic [Internet]. [cité 5 mai 2025]. Apomorphine (sublingual route). Disponible sur: <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/apomorphine-sublingual-route/description/drg-20489659>
156. Healthline [Internet]. 2017 [cité 12 mai 2025]. About Sublingual and Buccal Medication Administration. Disponible sur: <https://www.healthline.com/health/sublingual-and-buccal-medication-administration>
157. Jr GS, Washington NB, Brahm NC. An ulcerated mouth lesion following one dose of sublingual asenapine. *Ment Health Clin.* NaN/NaN/NaN;5(4):180-3.
158. Buccal administration. In: Wikipedia [Internet]. 2024 [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Buccal_administration&oldid=1254885502

159. Bilbault T, Taylor ,Simon, Walker ,Robin, Grundy ,Starr L, Pappert ,Eric J, and Agro A. Buccal Mucosal Irritation Studies of Sublingual Apomorphine Film (APL-130277) in Syrian Golden Hamsters. *Ther Deliv.* 1 sept 2016;7(9):611-8.
160. Sublingual Drug Delivery [Internet]. Integral BioSystems. [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://integralbiosystems.com/cro-services/drug-delivery-routes/sublingual/>
161. Unlocking Efficiency: Benefits of Sublingual Drug Administration [Internet]. [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.zimlab.in/blog-posts/unlocking-efficiency-exploring-the-benefits-of-sublingual-drug-administration>
162. Wyndly [Internet]. 2025 [cité 5 mai 2025]. How to Increase Sublingual Absorption 2025. Disponible sur: <https://www.wyndly.com/blogs/learn/increase-sublingual-absorption-rate>
163. Kim J, De Jesus O. Medication Routes of Administration. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 5 mai 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568677/>
164. Dogterom P, Greef R, Peeters P. The effect of food on the high clearance drug asenapine after sublingual administration to healthy male volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1 janv 2015;71:65-74.
165. Bartlett JA, van der Voort Maarschalk K. Understanding the Oral Mucosal Absorption and Resulting Clinical Pharmacokinetics of Asenapine. *AAPS PharmSciTech.* 31 août 2012;13(4):1110-5.
166. GoodRx [Internet]. [cité 12 mai 2025]. Sublingual Administration Guide: Examples and Definition. Disponible sur: <https://www.goodrx.com/drugs/medication-basics/sublingually-administered-medication>
167. Thulluru A, Mahammed N, Madhavi C, Nandini K, Sirisha S, Spandana D. Sublingual Tablets-An Updated Review. *Asian J Pharm Res.* 2019;9(2):97.
168. Dodou K. *The Pharmaceutical Journal.* 2012 [cité 4 mai 2025]. Research and developments in buccal and sublingual drug delivery systems. Disponible sur: <https://pharmaceutical-journal.com/article/feature/research-and-developments-in-buccal-and-sublingual-drug-delivery-systems>
169. Chivte Deshpande D, Chivte V, Sutar V, Sutar V, Student. SUBLINGUAL DRUG DELIVERY SYSTEM: A DETAILED REVIEW. 12 déc 2024;11:284.
170. Singh MP, Pawaiya A, Kaur G. A Review on Sublingual Drug Delivery System for Better Bioavailability. *Int J Pharm Sci* [Internet]. 15 avr 2025 [cité 8 mai 2025]; Disponible sur: <https://www.ijpsjournal.com/article/A+Review+on+Sublingual+Drug+Delivery+System+for+Better+Bioavailability+>

171. Joshi D, Choudhary NK. A Review on Sublingual Drug Delivery: Enhancing Bioavailability and Therapeutic Outcomes. *Int J Newgen Res Pharm Healthc*. 31 déc 2024;243-50.
172. Wada S, Iwamoto K, Okumura H, Hida H, Hiraoka S, Kamei A, et al. Sensory evaluation of the bitterness of asenapine using D-sorbitol pretreatment: single-blind, placebo-controlled, crossover trial. *BMC Psychiatry*. 14 mars 2023;23:159.
173. Sohi H, Sultana ,Yasmin, and Khar RK. Taste Masking Technologies in Oral Pharmaceuticals: Recent Developments and Approaches. *Drug Dev Ind Pharm*. 1 janv 2004;30(5):429-48.
174. Rahul Sanjay L, Krupali Ashokbhai M, Ghatole S, Roy S, Punam Kashinath K, Kaity S. Strategies for beating the bitter taste of pharmaceutical formulations towards better therapeutic outcomes. *RSC Pharm*. 2025;2(1):59-81.
175. Mennella JA, Spector AC, Reed DR, Coldwell SE. The Bad Taste of Medicines: Overview of Basic Research on Bitter Taste. *Clin Ther*. août 2013;35(8):1225-46.
176. PhD BAD. Patient Compliance Through Drug Delivery Systems [Internet]. *Vici Health Sciences*. 2024 [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://vicihealthsciences.com/patient-compliance-through-drug-delivery-system/>
177. Dyal BW, Powell-Roach KL, Robison J, Campbell B, Yoon SL, Wilkie DJ. Sublingual Versus Swallowed Morphine: A Comparison. *Cancer Nurs*. 2021;44(1):E13-22.
178. THE PCCA BLOG | The Art of Flavoring: How to Mask the Taste of Different Medicines [Internet]. [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.pccarx.com/Blog/the-art-of-flavoring-how-to-mask-the-taste-of-different-medicines>
179. Madhukar GP, Shivaji MG. Taste Masking Techniques for Bitter drugs. A Review. 2024;9(6).
180. Sublingual spray: a new technology oriented formulation with multiple benefits [Internet]. [cité 24 avr 2025]. Disponible sur: <https://ijrps.com/home/article/view/2832/10791>
181. Challener C. Using Taste-Masking and Appearance to Address Patient-Specific Needs. 6 mai 2024;48:14-7.
182. 57. SUBLINGUAL DRUG DELIVERY SYSTEM: A NOVEL APPROACH.
183. Jaini K. Patel *, Het Patel, Divykant Patel, Ghanshyam Patel, Priyanka Yadav and Dhruvi Panchal. REVIEW-SUBLINGUAL ROUTE FOR SYSTEMIC DRUG DELIVERY. *Int J Pharmacogn*. 10(2).
184. Davies A, Mundin G, Vriens J, Webber K, Buchanan A, Waghorn M. The Influence of Low Salivary Flow Rates on the Absorption of a Sublingual Fentanyl Citrate Formulation for Breakthrough Cancer Pain. *J Pain Symptom Manage*. mars 2016;51(3):538-45.

185. Cleveland Clinic [Internet]. [cité 5 mai 2025]. Saliva. Disponible sur: <https://my.clevelandclinic.org/health/body/saliva>
186. Morsi NM, Abdelbary ,Ghada A., Elshafeey ,Ahmed H., and Ahmed MA. Engineering of a novel optimized platform for sublingual delivery with novel characterization tools: in vitro evaluation and in vivo pharmacokinetics study in human. *Drug Deliv.* 1 janv 2017;24(1):918-31.
187. Sayeed V, Ashraf M. Considerations in Developing Sublingual Tablets—An Overview. 2 nov 2014 [cité 12 mai 2025];38. Disponible sur: <https://www.pharmtech.com/view/considerations-developing-sublingual-tablets-overview>
188. Di Prima G, Angellotti G, Scarpaci AG, Murgia D, D’agostino F, Campisi G, et al. Improvement of Resveratrol Permeation through Sublingual Mucosa: Chemical Permeation Enhancers versus Spray Drying Technique to Obtain Fast-Disintegrating Sublingual Mini-Tablets. *Pharmaceutics.* sept 2021;13(9):1370.
189. Revar NS, Sawant SB, Rupwate SD. Sublingual Dosage Form. *Int J Pharm Sci* [Internet]. 23 sept 2023 [cité 12 mai 2025]; Disponible sur: <https://www.ijpsjournal.com/article/Sublingual-Dosage-Form>
190. Dhangar RSR, Patil ST, Pawar SP. Sublingual: A Route for Systemic Drug Delivery System. *Jun I.* 2017;3(2).
191. Formulation Aspects of Sublingual Technology | ZIM Labs [Internet]. [cité 4 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.zimlab.in/blog-posts/formulation-aspects-of-sublingual-technology>
192. Saha P, Verma S, Das P. SUBLINGUAL DRUG DELIVERY: AN INDICATION OF POTENTIAL ALTERNATIVE ROUTE. *Int J Curr Pharm Res.* 14 nov 2017;9:5.
193. De Jesús Valle MJ, Zarzuelo Castañeda A, Maderuelo C, Cencerrado Treviño A, Loureiro J, Coutinho P, et al. Development of a Mucoadhesive Vehicle Based on Lyophilized Liposomes for Drug Delivery through the Sublingual Mucosa. *Pharmaceutics.* 19 juill 2022;14(7):1497.
194. Weinberg D, Inturrisi C, Reidenberg B, Moulin D, Nip T, Wallenstein S, et al. Sublingual absorption of selected opioid analgesics. *Clin Pharmacol Ther.* 1 oct 1988;44:335-42.
195. Bioavailability. In: Wikipedia [Internet]. 2024 [cité 5 mai 2025]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Bioavailability&oldid=1259752332>
196. Noonan PK, Benet LZ. Incomplete and delayed bioavailability of sublingual nitroglycerin. *Am J Cardiol.* 1 janv 1985;55(1):184-7.
197. Davies A, Finn A, Tagarro I. Intra- and interindividual variabilities in the pharmacokinetics of fentanyl buccal soluble film in healthy subjects: a cross-study analysis. *Clin Drug Investig.* 2011;31(5):317-24.

198. Wang Y, Wang Z, Zuo Z, Tomlinson B, Lee BTK, Bolger MB, et al. Clinical Pharmacokinetics of Buffered Propranolol Sublingual Tablet (Promptol™)—Application of a New “Physiologically Based” Model to Assess Absorption and Disposition. *AAPS J.* 19 avr 2013;15(3):787-96.
199. EMA–FDA joint Q&As on Quality and GMP aspects of PRIME/Breakthrough therapy applications.
200. Obtaining an EU marketing authorisation, step-by-step | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2019 [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/obtaining-eu-marketing-authorisation-step-step>
201. Abdus-Samad LJ. Drug Product Nomenclature.
202. Affairs O of R. CPG Sec 430.100 Unit Dose Labeling for Solid and Liquid Oral Dosage Forms [Internet]. FDA; 2020 [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cpg-sec-430100-unit-dose-labeling-solid-and-liquid-oral-dosage-forms>
203. Federal Register [Internet]. 2015 [cité 12 mai 2025]. Determination That SUBUTEX (Buprenorphine Hydrochloride) Sublingual Tablets, Equivalent 2 Milligrams Base and Equivalent 8 Milligrams Base, Were Not Withdrawn From Sale for Reasons of Safety or Effectiveness. Disponible sur: <https://www.federalregister.gov/documents/2015/02/13/2015-03001/determination-that-subutex-buprenorphine-hydrochloride-sublingual-tablets-equivalent-2-milligrams>
204. 020733s007s008lbl.pdf [Internet]. [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020733s007s008lbl.pdf
205. Asenapine sublingual tablets 5 and 10 mg product-specific bioequivalence guidance.
206. Nitroglycerin_sublingual_tab_21134_RC02-11.pdf [Internet]. [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Nitroglycerin_sublingual_tab_21134_RC02-11.pdf
207. García-Arieta A, Gordon J. Bioequivalence Requirements in the European Union: Critical Discussion. *AAPS J.* 24 juill 2012;14(4):738-48.
208. ICH_M13A_Step2_InformationalPresentation_2023_0120_0.pdf [Internet]. [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_M13A_Step2_InformationalPresentation_2023_0120_0.pdf
209. guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf [Internet]. [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf

210. admin. INTRAORAL DELIVERY - Utilization of Intraoral Administration for Enablement & Enhancement of Drug Delivery – Highlights of Recent Commercial Products [Internet]. Drug Development and Delivery. 2014 [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://drug-dev.com/intraoral-delivery-utilization-of-intraoral-administration-for-enablement-enhancement-of-drug-delivery-highlights-of-recent-commercial-products/>
211. From Oral to Sublingual: A Redefined Avanafil Tablet with a Breakthrou | DDDT [Internet]. [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.dovepress.com/from-oral-to-sublingual-a-redefined-avanafil-tablet-with-a-breakthroug-peer-reviewed-fulltext-article-DDDT>
212. Qureshi I, Lovegren M, Wirtz V, Larouche R, Tanguay M, Anderson MS, et al. A Pharmacokinetic Bioequivalence Study Comparing Sublingual Riluzole (BHV-0223) and Oral Tablet Formulation of Riluzole in Healthy Volunteers. Clin Pharmacol Drug Dev. mai 2020;9(4):476-85.
213. Wang R. Bioequivalence Studies for Generic Drug Development.
214. Taylor NP. FDA shares advice on bioequivalence studies for different dosage forms | Fierce Pharma [Internet]. 2021 [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.fiercepharma.com/drug-delivery/fda-shares-advice-bioequivalence-studies-for-different-dosage-forms>
215. Overview of Comments Received on Draft Guideline on the Investigation of Bioequivalence.
216. ICH releases overhauled stability guideline for consultation [Internet]. [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2025/4/ich-releases-overhauled-stability-guideline-for-co>
217. Guidance for Industry.
218. Sandoz D. Public Assessment Report Scientific discussion.
219. Ranmal SR, Walsh J, Tuleu C. Poor-tasting pediatric medicines: Part 1. A scoping review of their impact on patient acceptability, medication adherence, and treatment outcomes. Front Drug Deliv. 22 avr 2025;5:1553286.
220. FDA/CDER/"Purdie FP. Quality Attribute Considerations for Chewable Tablets Guidance for Industry. 2018;
221. FDA/CDER/"Yeaton A. Dissolution Testing and Acceptance Criteria for Immediate-Release Solid Oral Dosage Form Drug Products Containing High Solubility Drug Substances Guidance for Industry. 2018;
222. Research C for DE and. Accelerated Approval – Expedited Program for Serious Conditions [Internet]. FDA; 2024 [cité 12 mai 2025]. Disponible sur:

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/accelerated-approval-expedited-program-serious-conditions>

223. Accelerated assessment | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2016 [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/accelerated-assessment>
224. www.ushealthconnect.com H. FDA Grants Breakthrough Therapy Designation to Sublingual Treatment for Acute Ischemic Stroke - PracticalNeurology [Internet]. US HealthConnect; [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://practicalneurology.com/news/fda-grants-breakthrough-therapy-designation-to-sublingual-treatment-for-acute-ischemic-stroke/2470572/>
225. In-Depth Look at the Differences Between EMA and FDA [Internet]. Mabion. [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.mabion.eu/science-hub/articles/similar-but-not-the-same-an-in-depth-look-at-the-differences-between-ema-and-fda/>
226. [ich-m9-biopharmaceutics-classification-system-based-biowaivers-step-5_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m9-biopharmaceutics-classification-system-based-biowaivers-step-5_en.pdf) [Internet]. [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m9-biopharmaceutics-classification-system-based-biowaivers-step-5_en.pdf
227. ICH Official web site : ICH [Internet]. [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
228. ICH M13A Guideline on bioequivalence for immediate-release solid oral dosage forms_Step 5.
229. Sullivan JO, Blake K, Berntgen M, Salmonson T, Welink J. Overview of the European Medicines Agency's Development of Product-Specific Bioequivalence Guidelines. *Clin Pharmacol Ther.* sept 2018;104(3):539-45.
230. EMA publishes Considerations regarding the Implementation of ICH M13A on Bioequivalence - ECA Academy [Internet]. [cité 11 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/ema-publishes-considerations-regarding-the-implementation-of-ich-m13a-on-bioequivalence>
231. Weda M, van Riet-Nales D, Aalst P, Kaste D, Lekkerkerker frits. Disintegration of sublingual tablets: proposal for a validated test method and acceptance criterion. *Pharmeuropa Sci Notes.* 1 déc 2006;2006:41-4.
232. [q02_pf_ira_31_2_2005.pdf](https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/harmonization/gen-method/q02_pf_ira_31_2_2005.pdf) [Internet]. [cité 11 mai 2025]. Disponible sur: https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/harmonization/gen-method/q02_pf_ira_31_2_2005.pdf
233. Brniak W, Jachowicz R, Pelka P. The practical approach to the evaluation of methods used to determine the disintegration time of orally disintegrating tablets (ODTs). *Saudi Pharm J SPJ.* sept 2015;23(4):437-43.

234. Prajapati ST, Patel MV, Patel CN. Preparation and evaluation of sublingual tablets of zolmitriptan. *Int J Pharm Investig.* 2014;4(1):27-31.
235. Research C for DE and. Drug Quality Sampling and Testing Programs. FDA [Internet]. 2 nov 2025 [cité 11 mai 2025]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/drug-quality-sampling-and-testing-programs>
236. quality-control-tablet (1).pdf [Internet]. [cité 11 mai 2025]. Disponible sur: [https://copharm.uobaghdad.edu.iq/wp-content/uploads/sites/6/uploads/2017/lectuer/5th%20stage/industrial/quality-control-tablet%20\(1\).pdf](https://copharm.uobaghdad.edu.iq/wp-content/uploads/sites/6/uploads/2017/lectuer/5th%20stage/industrial/quality-control-tablet%20(1).pdf)
237. European-Pharmacopoeia-10.0.pdf [Internet]. [cité 11 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.pharmaceutical-networking.com/wp-content/uploads/2020/06/European-Pharmacopoeia-10.0.pdf>
238. SlideShare [Internet]. 2018 [cité 10 mai 2025]. Sublingual tablets. Disponible sur: <https://www.slideshare.net/slideshow/sublingual-tablets/94746916>
239. (PDF) SUBLINGUAL TABLET-ADVANCEMENT IN TABLET DOSAGES FORM [Internet]. [cité 10 mai 2025]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/355183520_SUBLINGUAL_TABLET-ADVANCEMENT_IN_TABLET_DOSAGES_FORM
240. TABLET FRIABILITY [Internet]. [cité 11 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/harmonization/excipients/m99935.pdf>
241. A REVIEW ON FORMULATION AND EVALUATION OF SUBLINGUAL TABLETS USING SUBLIMATION TECHNIQUE. *Int J Biol Pharm Allied Sci* [Internet]. 1 oct 2021 [cité 10 mai 2025];10(10). Disponible sur: https://ijbpas.com/pdf/2021/October/MS_IJBPAS_2021_OCT_SPCL_1004.pdf
242. The Medicine Maker [Internet]. 2017 [cité 10 mai 2025]. Melt in the Mouth. Disponible sur: <https://themedicinemaker.com/discovery-development/melt-in-the-mouth>
243. Kanade T. Review on Sublingual Tablets-A Promising Formulation for Instant Action.
244. Saad I, Shamma R, Shoukri R. Development and optimization of lyophilized orally disintegrating tablets using factorial design. *Pharm Dev Technol.* 22 nov 2011;18.
245. Parkash V, Maan S, Deepika, Yadav SK, Hemlata, Jogpal V. Fast disintegrating tablets: Opportunity in drug delivery system. *J Adv Pharm Technol Res.* 2011;2(4):223-35.
246. Ferlak J, Guzenda W, Osmałek T. Orodispersible Films—Current State of the Art, Limitations, Advances and Future Perspectives. *Pharmaceutics.* févr 2023;15(2):361.
247. Özden ÇAKMAKYAPAN FNTD. Preliminary Study on the Development of Orodispersible Film Containing Desloratadine [Internet]. *Turkish Journal of Pharmaceutical*

Sciences; 2025 [cité 24 avr 2025]. Disponible sur: <https://turkjps.org/articles/preliminary-study-on-the-development-of-orodispersible-film-containing-desloratadine/doi/tjps.galenos.2024.46116>

248. Jacob S, Boddu SHS, Bhandare R, Ahmad SS, Nair AB. Orodispersible Films: Current Innovations and Emerging Trends. *Pharmaceutics*. 11 déc 2023;15(12):2753.
249. Boudovitch D, Sakaya A, Uzundurukan A, Leroux JY, Fuoco D. Review of commercially available nano-drugs and nano-delivery systems: challenges and perspectives. *4open*. 2023;6:9.
250. Bahrami K, Lee E, Morse B, Lanier OL, Peppas NA. Design of nanoparticle-based systems for the systemic delivery of chemotherapeutics: Alternative potential routes via sublingual and buccal administration for systemic drug delivery. *Drug Deliv Transl Res*. mai 2024;14(5):1173-88.
251. Kumari L, Choudhari Y, Patel P, Gupta GD, Singh D, Rosenholm JM, et al. Advancement in Solubilization Approaches: A Step towards Bioavailability Enhancement of Poorly Soluble Drugs. *Life*. 27 avr 2023;13(5):1099.
252. Egwu CO, Alope C, Onwe KT, Umoke CI, Nwafor J, Eyo RA, et al. Nanomaterials in Drug Delivery: Strengths and Opportunities in Medicine. *Molecules*. janv 2024;29(11):2584.
253. Baltzley S, Malkawi A, Alsmadi M, Al-Ghananeem A. Sublingual Spray Drug Delivery of Ketorolac Loaded Chitosan Nanoparticles. *Drug Dev Ind Pharm*. 2 avr 2018;44:1-23.
254. Patra JK, Das G, Fraceto LF, Campos EVR, Rodriguez-Torres M del P, Acosta-Torres LS, et al. Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. *J Nanobiotechnology*. 19 sept 2018;16:71.
255. Phoreus Biotech [Internet]. [cité 11 mai 2025]. Drug Delivery Systems and Types of Drug Delivery Technologies | Phoreus. Disponible sur: <https://phoreusbiotech.com/drug-delivery/>
256. Drug-Loaded Lipid-Core Micelles in Mucoadhesive Films as a Novel Dosage Form for Buccal Administration of Poorly Water-Soluble and Biological Drugs [Internet]. [cité 11 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/1999-4923/12/12/1168>
257. Türkmen Ö, Baloglu E. Development and characterization of self-assembling sirolimus-loaded micelles as a sublingual delivery system. *J Drug Deliv Sci Technol*. 1 sept 2022;76:103836.
258. Naqvi S, Panghal A, Flora SJS. Nanotechnology: A Promising Approach for Delivery of Neuroprotective Drugs. *Front Neurosci* [Internet]. 9 juin 2020 [cité 11 mai 2025];14. Disponible sur: <https://www.frontiersin.orghttps://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2020.00494/full>
259. Liposomes vs. Lipid Nanoparticles Which Is Best for Drug Delivery Biopharma PEG.

260. He H, Lu Y, Qi J, Zhu Q, Chen Z, Wu W. Adapting liposomes for oral drug delivery. *Acta Pharm Sin B*. janv 2019;9(1):36-48.
261. Sopyan I, Kurniawansyah I, Gozali D. A Review: A Novel of Efforts to Enhance Liposome Stability as Drug Delivery Approach. 5 juin 2020;2020.
262. Nanoparticles for Cardiovascular Disease Treatment - CD Bioparticles [Internet]. [cité 11 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.cd-bioparticles.net/nanoparticles-for-cardiovascular-disease-treatment>
263. Abboud HA, Zelkó R, Kazsoki A. A systematic review of liposomal nanofibrous scaffolds as a drug delivery system: a decade of progress in controlled release and therapeutic efficacy. *Drug Deliv*. déc 2025;32(1):2445259.
264. Monge C, Ayad C, Paris AL, Rovera R, Colomb E, Verrier B. Mucosal Adjuvants Delivered by a Mucoadhesive Patch for Sublingual Administration of Subunit Vaccines. *Int J Mol Sci*. janv 2022;23(21):13440.
265. Read 3 Min. BioSpace. 2024 [cité 12 mai 2025]. Revolo Shares New Preclinical Data Showcasing the Potential of Sublingual ‘1104 in Allergic Disease. Disponible sur: <https://www.biospace.com/press-releases/revolo-shares-new-preclinical-data-showcasing-the-potential-of-sublingual-1104-in-allergic-disease>
266. Kassab M. Development of Sublingual Recombinant Human Insulin Drug Delivery System by Bioinformatics. *J Adv Pharm Res*. 1 janv 2023;7(1):66-76.
267. Heinemann L, Jacques Y. Oral Insulin and Buccal Insulin: A Critical Reappraisal. *J Diabetes Sci Technol Online*. mai 2009;3(3):568-84.
268. URS A, Bhargav P, Shanbhog S, Danda M, S N. Oral Insulin: Challenges and Potential Solutions with a Case Study of Pharmaceutical Company Ventures. *Int J DRUG Deliv Technol*. 25 sept 2024;14:1745-8.
269. Limenh LW. A review on oral novel delivery systems of insulin through the novel delivery system formulations: A review. *SAGE Open Med*. 18 janv 2024;12:20503121231225319.
270. Zijlstra E, Heinemann L, Plum-Mörschel L. Oral Insulin Reloaded. *J Diabetes Sci Technol*. mai 2014;8(3):458-65.
271. Brayden DJ. The Centenary of the Discovery of Insulin: An Update on the Quest for Oral Delivery. *Front Drug Deliv* [Internet]. 15 sept 2021 [cité 12 mai 2025];1. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/drug-delivery/articles/10.3389/fddev.2021.726675/full>
272. Versatile Oral Insulin Delivery Nanosystems: From Materials to Nanostructures [Internet]. [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/6/3362>

273. Wong CYJ, Martinez J, Dass C. Oral delivery of insulin for treatment of diabetes: status quo, challenges and opportunities. *J Pharm Pharmacol*. 30 juin 2016;68.
274. Paprikar A. DEVELOPMENT, EVALUATION AND APPLICATION OF INSULIN SOLUTION AND FILM DOSAGE FORMS FOR SUBLINGUAL ADMINISTRATION.
275. Irving M. New Atlas. 2024 [cité 12 mai 2025]. Oral insulin drops under the tongue could replace diabetes injections. Disponible sur: <https://newatlas.com/medical/oral-insulin-drops-tongue-diabetes-injections/>
276. UBC-developed oral insulin drops offer relief for diabetes patients [Internet]. UBC News. 2024 [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://news.ubc.ca/2024/06/ubc-developed-oral-insulin-drops/>
277. Columbia U of B. News-Medical. 2024 [cité 12 mai 2025]. Oral insulin drops offer needle-free alternative for diabetes management. Disponible sur: <https://www.news-medical.net/news/20240605/Oral-insulin-drops-offer-needle-free-alternative-for-diabetes-management.aspx>
278. Carlson B. Taking insulin by mouth may soon be an option for people with diabetes [Internet]. Parsemus Foundation. 2024 [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.parsemus.org/2024/08/taking-insulin-by-mouth-may-soon-be-an-option-for-people-with-diabetes/>
279. ScienceDaily [Internet]. [cité 12 mai 2025]. Oral insulin drops offer relief for diabetes patients [UPDATED 2024-06-07]. Disponible sur: <https://www.sciencedaily.com/releases/2024/06/240605162742.htm>
280. al-Waili NS. Sublingual human insulin for hyperglycaemia in type I diabetes. *JPMA J Pak Med Assoc*. juill 1999;49(7):167-9.
281. Shim BS, Choi Y, Cheon IS, Song MK. Sublingual Delivery of Vaccines for the Induction of Mucosal Immunity. *Immune Netw*. juin 2013;13(3):81-5.
282. Uromune MV140 Urinary Tract Infection (UTI) Vaccine — Vax-Before-Travel [Internet]. [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.vax-before-travel.com/vaccines/uromune-mv140-urinary-tract-infection-uti-vaccine>
283. Kraan H, Vrieling H, Czerkinsky C, Jiskoot W, Kersten G, Amorij JP. Buccal and sublingual vaccine delivery. *J Controlled Release*. 28 sept 2014;190:580-92.
284. Safety Assessment of a Sublingual Vaccine Formulated with Poly(I:C) Adjuvant and Influenza HA Antigen in Mice and Macaque Monkeys: Comparison with Intranasal Vaccine [Internet]. [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2076-393X/13/3/261>
285. Sallard E, Aydin M. Cutting-edge research frontiers in oral cavity vaccines for respiratory diseases: a roadmap for scientific advancement. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 26 juin

- 2024 [cité 12 mai 2025];14. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-and-infection-microbiology/articles/10.3389/fcimb.2024.1388222/full>
286. Trincado V, Gala RP, Morales JO. Buccal and Sublingual Vaccines: A Review on Oral Mucosal Immunization and Delivery Systems. *Vaccines*. 14 oct 2021;9(10):1177.
287. Full article: Sublingual antigen delivery: a solution for needle-free HIV vaccination [Internet]. [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14760584.2021.1951249>
288. Paris AL, Colomb E, Verrier B, Anjuère F, Monge C. Sublingual vaccination and delivery systems. *J Control Release Off J Control Release Soc*. 10 avr 2021;332:553-62.
289. Molecular Events in Immune Responses to Sublingual Influenza Vaccine with Hemagglutinin Antigen and Poly(I:C) Adjuvant in Nonhuman Primates, Cynomolgus Macaques [Internet]. [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2076-393X/12/6/643>
290. Song JH, Nguyen HH, Cuburu N, Horimoto T, Ko SY, Park SH, et al. Sublingual vaccination with influenza virus protects mice against lethal viral infection. *Proc Natl Acad Sci*. 5 févr 2008;105(5):1644-9.
291. Singh S, Yang G, Schluns KS, Anthony SM, Sastry KJ. Sublingual Vaccination Induces Mucosal and Systemic Adaptive Immunity for Protection against Lung Tumor Challenge. *PLOS ONE*. 5 mars 2014;9(3):e90001.
292. Christina Bookwalter P. Unlocking Hope: The MV140 Vaccine for Recurrent Urinary Tract Infections. 20 mai 2024 [cité 12 mai 2025];13. Disponible sur: <https://www.pharmacytimes.com/view/unlocking-hope-the-mv140-vaccine-for-recurrent-urinary-tract-infections>
293. Nickel JC, Kelly KL, Griffin A, Elterman S, Clark-Pereira J, Doiron RC. MV140 sublingual vaccine reduces recurrent urinary tract infection in women. *Can Urol Assoc J*. févr 2024;18(2):25-31.
294. Sánchez-Ramón S, Fernández-Paredes L, Saz-Leal P, Diez-Rivero CM, Ochoa-Grullón J, Morado C, et al. Sublingual Bacterial Vaccination Reduces Recurrent Infections in Patients With Autoimmune Diseases Under Immunosuppressant Treatment. *Front Immunol* [Internet]. 4 juin 2021 [cité 12 mai 2025];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.675735/full>
295. Nickel JC, Doiron RC. An Effective Sublingual Vaccine, MV140, Safely Reduces Risk of Recurrent Urinary Tract Infection in Women. *Pathogens*. 21 févr 2023;12(3):359.
296. Lorenzo-G#243, Mez M, Fernanda A, Foley S, Nickel JC, Padilla-Fern#225, et al. Sublingual vaccination with MV140 for reducing healthcare burden associated to recurrent urinary tract infections: a randomized placebo-controlled trial. *Cont Elsevier* [Internet]. 2021 [cité 12 mai 2025]; Disponible sur: <https://www.ics.org/2021/abstract/96>

297. A Novel Sublingual Vaccine for Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections in Women - J. Curtis Nickel [Internet]. [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.urotoday.com/video-lectures/lower-urinary-tract-conditions/video/2314-a-novel-sublingual-vaccine-for-prevention-of-recurrent-urinary-tract-infections-in-women-j-curtis-nickel.html>
298. jhollister. ImmunityBio Announces Positive Interim Phase I Safety Data of hAd5 T-Cell COVID-19 Vaccine Candidate in Oral and Sublingual Formulations [Internet]. ImmunityBio. 2021 [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://immunitybio.com/immunitybio-announces-positive-interim-phase-i-safety-data-of-had5-t-cell-covid-19-vaccine-candidate-in-oral-and-sublingual-formulations/>
299. SARS-CoV-2 sublingual vaccine with RBD antigen and poly(I:C) adjuvant: Preclinical study in cynomolgus macaques | Biology Methods and Protocols | Oxford Academic [Internet]. [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/biomethods/article/8/1/bpad017/7266774>
300. White JA, Blum JS, Hosken NA, Marshak JO, Duncan L, Zhu C, et al. Serum and mucosal antibody responses to inactivated polio vaccine after sublingual immunization using a thermoresponsive gel delivery system. *Hum Vaccines Immunother.* 1 janv 2014;10(12):3611-21.
301. The Future of Medicine: How 3D Printing Is Transforming Pharmaceuticals [Internet]. [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/1999-4923/17/3/390>
302. Henry S, Vanhoorne V, Vervaeet C. Fused Deposition Modeling (FDM) of Pharmaceuticals. In 2023. p. 45-96.
303. Lopez-Vidal L, Paredes A, Palma S, Real JP. Design and Development of Sublingual Printlets Containing Domperidone Nanocrystals Using 3D Melting Solidification Printing Process (MESO-PP). *Pharmaceutics.* 10 mai 2023;15.
304. Afsana null, Jain V, Haider N, Jain K. 3D Printing in Personalized Drug Delivery. *Curr Pharm Des.* 2018;24(42):5062-71.
305. Mwema FM, Akinlabi ET. Basics of Fused Deposition Modelling (FDM). *Fused Depos Model.* 30 mai 2020;1-15.
306. Buprenorphine/naloxone. In: Wikipedia [Internet]. 2025 [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Buprenorphine/naloxone&oldid=1277934827>
307. 3D Printing in Personalized Drug Delivery [Internet]. [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/573677-3D-Printing-in-Personalized-Drug-Delivery/>
308. Abaci A, Gedeon C, Kuna A, Guvendiren M. Additive Manufacturing of Oral Tablets: Technologies, Materials and Printed Tablets. *Pharmaceutics.* 25 janv 2021;13(2):156.

309. Huanbutta K, Burapapadh K, Sriamornsak P, Sangnim T. Practical Application of 3D Printing for Pharmaceuticals in Hospitals and Pharmacies. *Pharmaceutics*. juill 2023;15(7):1877.
310. Siamidi A, Tsintavi E, Rekkas D, Vlachou M. 3D-Printed Modified-Release Tablets: A Review of the Recent Advances. In 2020.
311. Ehtezazi T, Algellay M, Islam Y, Roberts M, Dempster NM, Sarker SD. The Application of 3D Printing in the Formulation of Multilayered Fast Dissolving Oral Films. *J Pharm Sci. avr* 2018;107(4):1076-85.
312. Chen H, Li X, Gong Y, Bu T, Pan H. Unidirectional drug release from 3D printed personalized buccal patches using FDM technology. *Int J Pharm.* 1 sept 2023;645:123382.
313. Extrusion-Based 3D Printing of Pharmaceuticals—Evaluating Polymer (Sodium Alginate, HPC, HPMC)-Based Ink’s Suitability by Investigating Rheology [Internet]. [cité 11 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2072-666X/16/2/163>
314. Three-Dimensional Printing Technologies in Oral Films Manufacturing—A Minireview [Internet]. [cité 11 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2227-9717/11/9/2628>
315. Patel R. Nanoparticles loaded sublingual film as an Effective Treatment of Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting.
316. Iqbal H, Fernandes Q, Idoudi S, Basineni R, Billa N. Status of Polymer Fused Deposition Modeling (FDM)-Based Three-Dimensional Printing (3DP) in the Pharmaceutical Industry. *Polymers*. janv 2024;16(3):386.
317. Basit AW, Basit SJT author AW. 3D printing of pharmaceuticals and the role of pharmacy [Internet]. *The Pharmaceutical Journal*. 2022 [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://pharmaceutical-journal.com/article/research/3d-printing-of-pharmaceuticals-and-the-role-of-pharmacy>
318. Ianno V, Vurpillot S, Prillieux S, Espeau P. Pediatric Formulations Developed by Extrusion-Based 3D Printing: From Past Discoveries to Future Prospects. *Pharmaceutics*. 22 mars 2024;16(4):441.
319. Markarian J. Moving Forward with GMP 3D Printing for Drug Products. 3 déc 2022;46:24-7.
320. PharmFilm® Drug Differentiation by Design [Internet]. 2019 [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=r55O2A63LYo>
321. PharmFilm_Flashcard_Final-96b79244e92e943da69df458655c8366.pdf [Internet]. [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: https://purpledayeveryday.org/wp-content/uploads/2021/04/PharmFilm_Flashcard_Final-96b79244e92e943da69df458655c8366.pdf

322. Dodou K. Research and developments in buccal and sublingual drug delivery systems [Internet]. The Pharmaceutical Journal. 2012 [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://pharmaceutical-journal.com/article/feature/research-and-developments-in-buccal-and-sublingual-drug-delivery-systems>
323. Read 10 Min. BioSpace. 2025 [cité 12 mai 2025]. Aquestive Therapeutics to Present New Findings on Anaphylm™ (Epinephrine Sublingual Film) at the 2025 AAAAI Annual Meeting. Disponible sur: <https://www.biospace.com/press-releases/aquestive-therapeutics-to-present-new-findings-on-anaphylm-epinephrine-sublingual-film-at-the-2025-aaaai-annual-meeting>
324. Inc VP. Vivera Expands TABMELT Global Licensing Reach with Grant of Israel Patent [Internet]. [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.prnewswire.com/news-releases/vivera-expands-tabmelt-global-licensing-reach-with-grant-of-israel-patent-301714172.html>
325. Marino D. Vivera Pharmaceuticals Enters Agreement Clinical Study Agreement With Parexel Biotech [Internet]. Drug Development and Delivery. 2019 [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://drug-dev.com/vivera-pharmaceuticals-enters-agreement-clinical-study-agreement-with-parexel-biotech/>
326. BioNxt Solutions [Internet]. [cité 4 mai 2025]. BioNxt Solutions Expands Patent Protection for Drug Delivery Innovations Backed by Positive IPRP. Disponible sur: <https://bionxt.com/bionxt-solutions-expands-patent-protection-for-drug-delivery-innovations-backed-by-positive-iprp/>
327. Sublingual buccal effervescent - Patent US-6974590-B2 - PubChem [Internet]. [cité 4 mai 2025]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/patent/US6974590>
328. Steiner SS, Brown C, Pohl R, Poole T, Steiner E. Sublingual drug delivery device [Internet]. US7658721B2, 2010 [cité 4 mai 2025]. Disponible sur: <https://patents.google.com/patent/US7658721B2/en>
329. Pharmaceutical formulation for sublingual or buccal delivery of epinephrine or a pro-drug thereof - Patent US-11021437-B2 - PubChem [Internet]. [cité 4 mai 2025]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/patent/US-11021437-B2>
330. BioSpace [Internet]. 2025 [cité 4 mai 2025]. Aspire Biopharma Holdings, Inc., Provides Update on Recently Filed U.S. Patent Applications for Its Sublingual Drug Delivery Platform. Disponible sur: <https://www.biospace.com/press-releases/aspire-biopharma-holdings-inc-provides-update-on-recently-filed-u-s-patent-applications-for-its-sublingual-drug-delivery-platform>
331. Read 6 Min. BioSpace. 2025 [cité 12 mai 2025]. Aspire Biopharma Holdings, Inc., Provides Update on Recently Filed U.S. Patent Applications for Its Sublingual Drug Delivery Platform. Disponible sur: <https://www.biospace.com/press-releases/aspire-biopharma-holdings-inc-provides-update-on-recently-filed-u-s-patent-applications-for-its-sublingual-drug-delivery-platform>

332. Medical Devices - Design & Manufacture [Internet]. Europlaz. [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://europlaz.co.uk/our-work/sublingual-drug-delivery-device/>
333. IDC UK [Internet]. [cité 12 mai 2025]. Sublingual Drug Delivery Device. Disponible sur: <https://www.idc.uk.commedical/case-studies/sublingual-drug-delivery/>

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2025/2026

Nom : SARIGUL
Prénom : Umit

Titre de la thèse : La Voie Sublinguale : Potentialités et Défis

Mots-clés : Voie Sublinguale ; Absorption ; Biodisponibilité ; Contournement du premier passage hépatique ; Pharmacocinétique ; Potentialités ; Défis

Résumé :

L'administration de médicaments par voie sublinguale, qui consiste à déposer le principe actif sous la langue pour une absorption directe, représente une stratégie thérapeutique de premier plan visant à optimiser le rapport bénéfice/risque par rapport aux voies per os et intraveineuse. La première partie de cette étude confirme le potentiel pharmacocinétique de la voie sublinguale, résultant de ses fondements anatomiques : une muqueuse sublinguale non kératinisée, extrêmement mince, et richement vascularisée. Ce « court-circuit » anatomique permet d'atteindre la circulation systémique rapidement, d'où une absorption rapide, et, de manière cruciale, le contournement du premier passage hépatique. Cet avantage se traduit par une biodisponibilité souvent accrue, rendant cette voie précieuse pour les molécules fortement métabolisées par le foie. La seconde partie aborde les défis majeurs qui limitent l'expansion de cette voie. L'absorption sublinguale est soumise à une forte variabilité inter- et intra-individuelle due à l'écosystème buccal. De plus, le médicament est contraint par une faible dose administrable, un besoin d'un équilibre physicochimique précis, et un problème d'observance lié au goût désagréable. L'avenir de la voie sublinguale réside dans l'innovation galénique pour surmonter ces contraintes. Les formulations modernes améliorent l'acceptabilité et standardisent l'administration, tandis que la nanotechnologie promet de résoudre les problèmes de solubilité et de stabilité des actifs. Ces avancées permettent d'explorer de nouvelles applications. La perspective la plus stimulante concerne le dépassement de la frontière des petites molécules, avec des travaux très avancés sur l'administration non-invasive de peptides, comme l'insuline, et de vaccins. En conclusion, la voie sublinguale est une plateforme technologique sophistiquée, appelée à jouer un rôle croissant dans l'arsenal thérapeutique.

Membres du jury :

Président : Monsieur **Karrout Youness**, Maître de Conférences des Universités, HDR, Docteur en pharmacie, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Assesseur : Monsieur **Gervois Philippe**, Maître de Conférences des Universités, HDR, Docteur en pharmacie, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Membre extérieur : Monsieur **Cohen Rodolphe**, Docteur en pharmacie, Titulaire, Vincennes

Membre extérieur : Madame **Hazar Rano**, Docteur en pharmacie, Lille