

Ministère de l'enseignement supérieur
Et de la recherche scientifique
Université Mouloud MAMMERRI
FACULTÉ DE MÉDECINE
TIZI OUZOU
Département de Pharmacie



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة مولود عمري كلية الطب
تيزي - وزو

PROJET DE FIN D'ÉTUDES

N° D'ORDRE :

Présenté et soutenu publiquement

Le : 19 juin 2018

En vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème :

CONTROLE QUALITÉ D'UN ANTISEPTIQUE DE FABRICATION LOCALE ÉTUDE DE CAS : SOLUTION DE DAKIN

◆ Réalisé par : CHABLA Younes
DAHOUS Oualid
LAGUEL Sofiane

◆ Encadré par : Dr F.KESSAL

◆ Composition du jury :

TOUZOUIRT Saida	MCB	Faculté des Sciences	UMMTO	Présidente du jury
KESSAL Fetta	MAHU	Faculté de Médecine	UMMTO	Promotrice
MOUHOUB Latifa	MAHU	Faculté de Médecine	UMMTO	Examinatrice



DEDICACES :

Nos parents pour leur soutien inconditionnel

Nos frères et sœurs

Nos familles

Nos amis

Ainsi que toutes celles et tous ceux qui nous ont aidé à
réaliser ce mémoire.

Oualid, Sofiane, Younes



REMERCIEMENTS

on commence par remercier Dieu le tout puissant de m'avoir donner le courage, la volonté, l'amour du savoir et surtout la patience pour pouvoir produire ce modeste travail.

Je tiens à présenter mes vifs remerciements à :

Tous ce qui m'ont aidé et pris en charge théoriquement et pratiquement.

Notre promotrice kessal Fetta qui nous a dirigées tout au long de notre travail avec ses précieux conseils et son assistance.

SOMMAIRE

Sommaire.....	i
Liste des abréviations	iii
Liste des tableaux	v
Liste des figures	vi
Introduction générale et problématique	01
Objectifs.....	03

Partie I : Partie bibliographique

Chapitre I : étude bibliographique sur les antiseptiques	05
Rappel anatomique sur la peau.....	06
Historique sur les antiseptiques.....	07
Généralités sur les antiseptiques.....	09
Classification et monographies des antiseptiques.....	10
Les antiseptiques majeurs.....	11
Les antiseptiques mineurs et intermédiaires.....	19
Les antiseptiques à déconseiller.....	25
Produits considérés à tort comme des antiseptiques.....	28
Spectre d'activité des antiseptiques.....	29
Interactions médicamenteuses avec les antiseptiques	30
Pharmacologies des antiseptiques.....	31
Toxicité des antiseptiques.....	32
Critères de choix d'un bon antiseptique.....	32
Facteurs influençant l'activité des produits antiseptiques.....	33
Pratiques de soins et bon usage des antiseptiques.....	34
Chapitre II : Etude de cas de la solution de Dakin.....	36
Historique de la solution de Dakin.....	37
Définitions.....	38
Caractéristiques.....	38
Préparation de la solution de Dakin.....	41

Etudes des composants de la solution de Dakin.....	42
L'hypochlorite de sodium.....	42
Le permanganate de potassium.....	43
Etiquetage de la solution de Dakin.....	44
Chapitre III: Le contrôle de la qualité	46
Introduction.....	47
L'évaluation pharmaceutique.....	48
Le contrôle pharmaceutique.....	48
Définition de la qualité :.....	49
Le Contrôle.....	49
Objectif du contrôle de la qualité	49
Contrôle de la qualité d'un médicament.....	50
Contrôles microbiologiques.....	50
Evaluation et analyse Physico-chimiques.....	57

Partie II : Partie expérimentale

Introduction.....	59
Echantillonnage	61
Matériels et méthodes	64
Mesure du pH.....	67
Contrôle de la concentration des bases.....	70
Contrôle de l'agent actif	75
Contrôle des ions chlorures.....	78
Contrôle des ions permanganate	81
Etude de stabilité.....	84
Effet du temps sur l'évolution de la teneur en chlore actif.....	85
Effet du temps sur l'évolution du pH.....	86
Résultats	87
Etiquetage et mentions légales.....	88
Conditionnement et aspect.....	88
Mesure du pH	89

Contrôle de la concentration des bases.....	90
Contrôle de l'agent actif : l'ion hypochlorite.....	96
Contrôle des ions chlorure	98
Contrôle des ions permanganate.....	100
Tableau récapitulatif des échantillons de la solution de Dakin.....	103
Etude de stabilité.....	103
Discussions.....	106
Conclusion générale.....	110
Références bibliographique.....	112
Résumé.....	116

LISTE DES ABREVIATIONS

CEN/TC : Comité Européen technique de normalisation

PVP-I: Povidone-iodine

AFNOR : Association Française de Normalisation

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATP : adénosine triphosphate

AES : accident d'exposition au sang

CClin : Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales

RCP : Résumés des caractéristiques des produits

ISO : l'Organisation internationale de normalisation

OMS : organisation mondial de santé

Mo : micro-organisme

UFC : unité formant colonie

EPPI : eau pour préparation injectable

ZAC : Zones Atmosphère Contrôlées

BPF : bonnes pratique de fabrication

Aq : Aqueuse

°C : Degré Celsius

Ca, Va : Concentration et volume d'acide chlorhydrique

C_b, V_b : Concentration et volume de base

C_B, V_B : Concentration et volume carbonate de sodium

C_{IO3}, V_{IO3} : Concentration et volume d'iodate de potassium

C_{Kcl}, V_{Kcl} : Concentration et volume de chlorure de potassium

V_d : volume de la solution d'eau Dakin diluée

C_{thio}, V_{thio} : Concentration et volume en thiosulfate

C_{aox}, V_{aox} : Concentration et volume de l'acide oxalique

C_{clo} : Concentration du chlore actif

C_{com} : Concentration commerciale

C_{exp} : Concentration expérimentale

C_{th} : Concentration théorique

C_m : concentration massique

m_{Cl₂} : masse du dichlore

n : nombre de mole

N : Normalité

nm : nanomètre

Ppm : partie par million

A : Absorbance

UV : Ultraviolet

λ : Longueur d'onde

SGH : système général harmonisé

CIRC : Centre international de recherche sur le cancer

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les oxydants et les colorants.....	28
Tableau 2 : Spectre d'activité théorique des principaux antiseptiques.....	29
Tableau 3 : Principales interactions médicamenteuses rencontrées avec les antiseptiques..	30
Tableau 4 : les effets indésirables de la solution de Dakin.....	41
Tableau 5 : Caractéristiques des échantillons de la solution de Dakin.....	61
Tableau 6 : Réactifs utilisés.....	64
Tableau 7 : pH des solutions de Dakin.....	89
Tableau 8 : Résultat de l'étalonnage de l'acide chlorhydrique.....	91
Tableau 9 : Résultats du titrage pH métrique des solutions de Dakin.....	95
Tableau 10 : Résultat de l'étalonnage de la solution de thiosulfate de sodium.....	96
Tableau 11 : Résultat du dosage des ions hypochlorite.....	97
Tableau 12 : Résultat de l'étalonnage de la solution de nitrate d'argent.....	98
Tableau 13 : Résultat du dosage par argentimétrie des chlorures.....	99
Tableau 14 : Résultat de l'étalonnage de la solution de permanganate de potassium.....	100
Tableau 15 : Absorbance maximal des étalons de permanganate de potassium.....	101
Tableau 16 : Absorbance maximale des solutions de Dakin.....	102
Tableau 17 : Concentration en ion permanganate dans les solutions du dakin.....	102
Tableau 18 : Tableau récapitulatif de nos résultats.....	103
Tableau 19 : La concentration des ions hypochlorite après un mois d'ouverture.....	103
Tableau 20 : Les valeurs du pH après un mois d'ouverture.....	104

LISTE DES FIGURES :

Fig 1 : Anatomie de la peau.....	06
Fig 2 : La structure chimique de polyvidone.....	13
Fig 3 : La structure chimique de Chlorhexidine.....	15
Fig 4 : La structure chimique de noxytioline.....	18
Fig 5 : La structure chimique de chlorure de benzalkonium.....	19
Fig 6 : La structure chimique de Triclocarban.....	20
Fig 7 : La structure chimique de l'Hexamidine.....	22
Fig 8 : La structure chimique de l'Hexetidine.....	23
Fig 9 : La structure chimique des dérivés mercuriel.....	25
Fig 10 : La structure chimique du métacrésol.....	27
Fig 11 : La structure chimique du bisphénol.....	27
Fig 12 : Formule qualitative et quantitative de la solution de Dakin stabilisé.....	39
Fig 13 : Modèle d'étiquetage type.....	45
Fig 14 : Mesure de Ph avec du papier pH.....	67
Fig 15 : Quelques palettes d'indicateur coloré.....	68
Fig 16 : Mesure du pH par pH mètre.....	68
Fig. 17: pH mètre (METTLER TOLEDO).....	69
Fig 18 : Diagramme de distribution des carbonates en fonction de ph.....	70
Fig 19 : Diagramme de distribution des sels phosphorique en fonction de ph.....	71
Fig 20 : Protocole de dosage ph-métrique des bases.....	73
Fig 21: Principe du dosage du chlore actif.....	74
Fig 22 : Changement de couleur pendant le dosage du chlore actif.	77

Fig 23 : Dosage argentimétrique des ions chlorure.....	78
Fig 24 : Changement de couleur pendant le dosage par AgNO ₃	80
Fig 25 : Principe de dosage.....	81
Fig 26 : Etalonnage du KMnO ₄	81
Fig 27 : Spectrophotomètre (BIOMATE3)	84
Fig 28 : Echantillon 8.....	88
Fig 29 : Comparaison ph des solutions de Dakin.....	90
Fig 30 : Courbe de titrage de l'échantillon 1.....	92
Fig 31 : Courbe de titrage de l'échantillon 2.....	92
Fig 32 : Courbe de titrage de l'échantillon 3.....	93
Fig 33 : Courbe de titrage de l'échantillon 4.....	93
Fig 34 : Courbe de titrage de l'échantillon 5.....	93
Fig 35 : Courbe de titrage de l'échantillon 6.....	94
Fig 36 : Courbe de titrage de l'échantillon 7.....	94
Fig 37 : Courbe de titrage de l'échantillon 8.....	94
Fig 38 : Courbe de titrage Ph-métrique $ph=f(V_E)$	95
Fig 39 : Spectre d'absorption du permanganate de potassium et d'une solution de Dakin...	101
Fig 40 : Courbe d'étalonnage $A=f(c)$	101

INTRODUCTION GENERALE ET PROBLEMATIQUE

L'antisepsie et la désinfection ont toujours joué un rôle important dans la lutte contre les maladies infectieuses ; c'est surtout à partir de la fin du XIXème siècle, avec les progrès de la chimie, de la pharmacie et de la microbiologie qu'ont été établis les concepts et rédigées les règles d'utilisation en médecine et en chirurgie des antiseptiques et des désinfectants. L'antiseptique est un médicament d'usage externe agissant au niveau des tissus vivants (peau et muqueuse) sur les microorganismes présents au moment de l'opération de l'antisepsie en l'éliminant.

L'enjeu au niveau de la santé publique que représente les antiseptiques nécessite de nombreuses réglementations strictes et contraignantes qui ont pour préoccupations premières d'assurer la qualité, la sûreté, l'efficacité des produits.

Devant l'incidence croissante des infections nosocomiales et le développement des souches bactériennes résistantes aux antibiotiques, mais aussi à certains antiseptiques, l'harmonisation des pratiques d'asepsie s'avère nécessaire.

La problématique soulevée lors de notre travail dans le cadre de notre mémoire de fin d'étude est formulé sous forme d'une question posée par deux parties majeures, d'un côté les professionnels de santé et de l'autre les patients « Est ce que les antiseptiques utilisés sont vraiment d'une qualité correspondant aux indications sur l'étiquetage ? » ce qui met le patient et les professionnels de santé devant une réelle situation de flou.

La qualité a pris une importance considérable au cours de l'histoire dans l'industrie pharmaceutique, à tel point que des outils spécifiques ont été créés pour permettre son management et son amélioration continue. Les entreprises pharmaceutiques, doivent se conformer à un système de contrôle qualité strict pour être aux normes et répondre aux exigences en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité.

Notre travail reprend les définitions, les bases fondamentales, et les différentes classes d'antiseptiques, un rappel est donné sur les critères de choix, les recommandations d'utilisation et de gestion de l'antisepsie en pratique courante, De par son importante utilisation, cette étude se consacre précisément à « la solution de Dakin » Connue aussi comme « liqueur de Dakin » ou « Eau de Dakin » un produit antiseptique de couleur rose et d'une odeur caractéristique d'eau de javel trouvé dans les officines, non soumis à la prescription médicale.

Dans le but d'un contrôle de qualité, la partie pratique de notre travail est mise sous forme d'une approche analytique, visant à quantifier les paramètres relatifs à la conformité de huit (08) échantillons de solutions de Dakin de laboratoires différents sélectionnées dans des officines et des villes différentes.

A l'issue de notre protocole expérimental on aboutit à des résultats qui seront sujet de discussions et d'interprétations.

Ce travail comprend deux parties principales subdivisées en chapitres :

Partie bibliographique :

- **Le premier chapitre** : une étude bibliographique et un aperçu global sur les antiseptiques.
- **Le deuxième chapitre** : se consacre plus précisément à la solution de Dakin.
- **Le troisième chapitre** : traite la partie « contrôle de la qualité » et constitue une transition vers la partie expérimentale de notre étude.

Partie expérimentale :

Sous forme d'un protocole expérimental, formulant toute la méthodologie et le matériel utilisé dans cette étude, ainsi que les principes sur lesquels reposent ces méthodes d'analyse de la plupart des constituants de la solution de Dakin.

Une présentation des résultats obtenus suivie d'interprétations et de discussions. Enfin, une conclusion générale résumera l'ensemble du travail accompli.

OBJECTIFS

1. Objectif principal :

Contrôle de la qualité d'un antiseptique d'usage externe de fabrication locale, en effectuant des essais physicochimiques, en vue d'une évaluation et d'une vérification des indications portées sur l'étiquetage des produits contrôlés.

2. Objectifs secondaires :

- Effectuer une étude comparative sur la qualité des différents échantillons sélectionnés.
- Etudier la stabilité de l'ensemble des échantillons contrôlés.
- Mettre en exergue l'importance de la vérification de la qualité des antiseptiques mis entre les mains du patient.
- Instaurer une sensibilisation sur l'analyse de tout produit surtout en matière d'antiseptise, une tranche de produits d'importance capitale mais qui n'est pas toujours sous la veille des organismes de contrôle et bénéficie d'une attention mineure par rapport aux autres médicaments en Algérie.

PARTIE I

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE.



CHAPITRE I

ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES
ANTISEPTIQUES.

I. Chapitre I : Etude bibliographique sur les antiseptiques.

1- Rappel anatomique sur la peau :

1.1 La peau :

La peau est l'organe de revêtement externe du corps. Chez l'adulte, elle couvre une surface de 1,5 m² et pèse environ 5kg. Elle est riche en vaisseaux sanguins et reçoit environ un tiers du volume total en circulation. [1]

La température de la peau est de 32 à 33°C, mais peut varier avec des zones froides (30°C au niveau de la plante des pieds) ou chaudes (34 à 35°C au niveau des aisselles et de l'abdomen), le pH est acide, cette acidité résulte de la sécrétion de la sueur et de la présence d'acide gras.

La peau est constituée de trois couches fondamentales :

L'épiderme ; le derme ; l'hypoderme. [1]

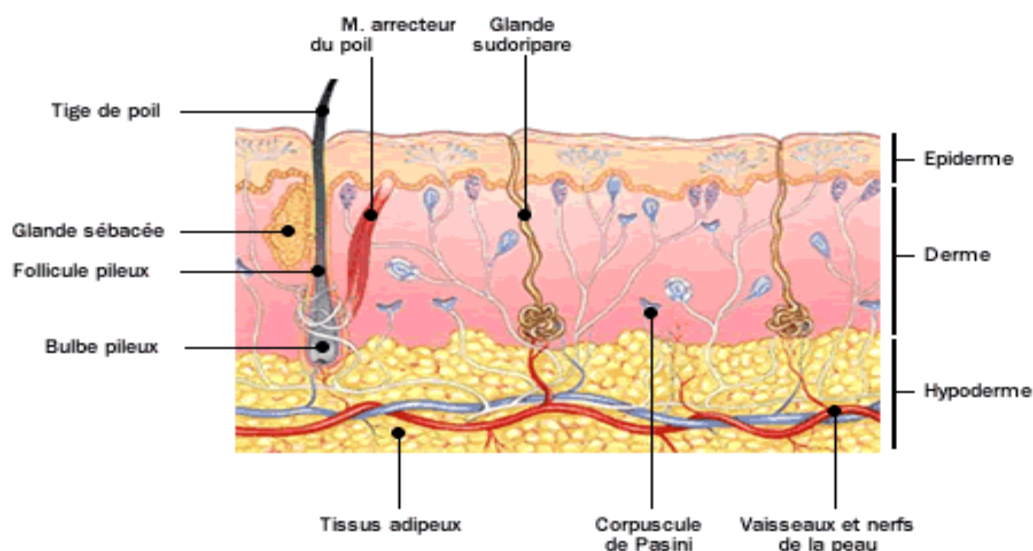


Fig 1 : Anatomie de la peau.

Et elle a principalement 5 fonctions :

- Une fonction protectrice.
- Une fonction de régulation de la température corporelle.
- Une fonction sécrétrice.
- Une fonction sensorielle.
- Une fonction productrice de vitamine. [1]

1.2. La muqueuse :

Membrane qui tapisse la totalité du tube digestif (de la bouche au rectum), l'appareil respiratoire, l'appareil urinaire, les appareils génitaux ainsi que la face postérieure des paupières et la face antérieure du globe oculaire (conjonctive). [2]

Toute muqueuse se compose de :

- Un épithélium (tissu de revêtement)
- Glandes
- Un tissu conjonctif de soutien qui assure la nutrition des éléments.

L'épithélium varie selon sa localisation :

- Epithélium malpighien pluristratifié (bouche, œsophage, vagin)
- Epithélium cylindrique cilié (muqueuse respiratoire)
- Epithélium cylindrique (voies biliaires, endomètre)

Les muqueuses sécrètent du mucus, ce qui assure l'humidité et la lubrification des organes qu'elles tapissent. La nature des glandes et leur sécrétion varient d'une muqueuse à l'autre, en correspondance avec la fonction physiologique particulière à chacun des tissus.[2]

2. L'historique :

La lutte contre les maladies infectieuses transmissibles a été depuis les temps immémoriaux une préoccupation majeure de tous ceux qui, à des titres divers dans les sociétés humaines, étaient en charge de la santé.

On sait aujourd'hui que ce combat incessant s'appuie sur des méthodes préventives et curatives telles que les vaccinations et la chimiothérapie (antibiothérapie) ; l'antisepsie et la désinfection se classent parmi les méthodes préventives même si l'utilisation thérapeutique des antiseptiques trouve des indications cliniques. [3]

- Dès l'**Antiquité**, de nombreuses substances (épices, essences, huiles végétales, vins, vinaigres, miel) étaient utilisées pour empêcher la putréfaction des plaies et l'infection des blessures ; Le soufre et le mercure étaient déjà employés comme désinfectant dans la Chine, l'Inde et l'Égypte antiques. [4]

- Ainsi, au cours du temps, les traitements empiriques intuitifs et parfois surnaturels ont évolués pour atteindre des bases scientifiques à la fin du **XIV^{ème} siècle**. Mais, c'est en fait au **XVIII^{ème} siècle** que le mot antiseptique fut employé par PRINGLE. [5]
- Au **IV^{ème} siècle** après Jésus Christ, les chirurgiens indiens nettoyaient leurs instruments et utilisaient des fumigations dans la salle d'opérations.
- **1300- 1368**, Guy de Chauliac, préconisa l'emploi de mercure en application locale tout en connaissant les effets secondaires du traitement.
- Au **XV^{ème} siècle**, Paracelse introduisit les autres métaux lourds en thérapeutique.
Lorsque les premiers cas de syphilis apparurent en Europe, le mercure fut à nouveau prescrit.
- En **1537**, le chirurgien français Ambroise PARÉ abandonne l'huile bouillante etpanse les plaies avec un mélange de jaune d'œuf, d'huile de rosat et de térébenthine.[6]
- En **1676** Van Leeuwenhoek, qui fut le premier à observer des bactéries, remarqua l'action létale sur celles-ci du vinaigre de vin. Cette découverte fut confirmée par King en 1693.
- En **1750**, le médecin militaire Anglais, Pr. Ingle décrivit et classa un certain nombre de substances qu'il dénomma antiseptiques (le camphre, les acides, les alcalis, le sel).
- En **1774**, Scheele chimiste suédois découvrit le chlore.
- En **1789** le chimiste français Claude Berthollet découvre l'eau de Javel, Ce n'est qu'en 1793 que le chirurgien-major Pierre François Percy utilisera des dérivés du chlore contre la pourriture à l'hôpital.[3]
- En **1811** Bernard Courtois chimiste français isola l'iode à partir de cendres de plantes marines ,tandis qu'à la même période le chimiste français Louis Jacques Thenard découvre l'eau oxygénée.[4]
- En **1825**, Labarraque utilisa l'hypochlorite de calcium dans les hôpitaux, les latrines, les étables, les prisons et les bateaux ; il obtient aussi des résultats lors de l'épidémie de choléra de 1832 ; [7]
- En **1860**, L'allemand Kuchenneister et le français Lemaire, employaient le phénol comme antiseptique.
- En **1867**, Joseph Lister utilise l'acide phénique pour prévenir l'infection à la suite d'une fracture ouverte de jambe, La mortalité baisse de 60% à 15%. [3]
- En **1881**, Robert Koch, fût le premier à réaliser une évaluation systématique de l'action sporicide de plus de 70 composés chimiques à différentes concentrations, dans des solutions aqueuse, huileuse ou alcoolique .[4]

- Au début du **20^{ième} siècle**, pendant la première guerre mondiale, le médecin chimiste Henry DAKIN met au point un antiseptique (à base de chlore) pour les plaies ouvertes ou infectées [4]
- **En 1929**, Lugol, médecin français, utilisa l'iode dans le traitement des maladies scrofuleuses ; (adénopathies cervicales chroniques) ; La teinture d'iode a été utilisée en 1839 contre la goutte, l'anthrax, le panaris, puis largement employée pour traiter les blessures de guerre.
- **En 1950**, Rose et Swain synthétisent la Chlorhexidine suivit de près par H. Shelanski et Cantor qui réussissent à complexer l'iode dans un polymère : la polyvinyl pyrrolidone iodé.
- A partir **de 1970**, l'élaboration par l'AFNOR. (Association française de normalisation) de protocoles normalisés d'étude a permis une meilleure connaissance des propriétés anti-microbiennes des antiseptiques et désinfectants. A la même période, la pharmacopée française introduit en Juillet 1985 une note pro pharmacopée sur les préparations antiseptiques. La monographie en vigueur actuellement date de 1990.[4]
Progressivement furent élaborés deux concepts répondant à des considérations pratiques évidentes : Antisepsie et antiseptique. Désinfection et désinfectants.

3. Généralités sur les antiseptiques :

3.1 Antisepsie et désinfection :

• Normes AFNOR :

L'antisepsie est "une opération au résultat momentané permettant, au niveau des tissus vivants, dans la limite de leur tolérance, d'éliminer ou de tuer tous les microorganismes et / ou d'inactiver les virus en fonction des objectifs fixés. Le résultat de cette opération est limité aux micro-organismes et / ou aux virus présents au moment de l'opération".[5]

La désinfection est "une opération au résultat momentané permettant d'éliminer ou de tuer tous les micro-organismes et / ou d'inactiver les virus indésirables portés par des milieux inertes contaminés, en fonction des objectifs fixés. Le résultat de cette opération est limité aux micro-organismes et / ou aux virus présents au moment de l'opération".[5]

• Comité Européen de Normalisation :

Pour le Comité Européen de Normalisation CEN/TC 216, le terme d'antisepsie devrait être réservé au cas où l'opération est destinée au traitement d'une infection, le terme de désinfection désignant une opération visant à prévenir une infection. On parle ainsi de la désinfection de la peau saine, de désinfection des mains mais d'antisepsie de la plaie.[5]

3.2. Antiseptique et désinfectant :

- **Normes AFNOR :**

Les antiseptiques sont des "produits ou procédés utilisés pour l'antiseptie dans des conditions définies. Si le produit ou le procédé est sélectif, ceci doit être précisé ; ainsi un antiseptique ayant une action limitée aux champignons est désigné par : antiseptique à action fongicide".

Les désinfectants (biocides) sont des "produits ou procédés utilisés pour la désinfection dans des conditions définies. Si le produit ou le procédé est sélectif, ceci doit être précisé. Ainsi un désinfectant ayant une action limitée aux champignons est désigné par : désinfectant à action fongicide".[5]

- **La Pharmacopée française :**

Les antiseptiques sont des substances chimiques ayant la propriété d'éliminer ou de tuer les micro-organismes ou d'inactiver les virus sur les tissus vivants (peau saine, muqueuses et plaie) ; Elles sont présentées dans leur forme d'utilisation et sont utilisées telles quelles sauf exception justifiée et autorisée .[4]

4. Classification et monographies des antiseptiques

Les produits antiseptiques peuvent être classés par :

- Famille chimique (halogénés : dérivés iodés, chlorés ...)
- Indications (antiseptie de la peau saine, peau lésée ou plaie, Muqueuses...)
- Spectre d'activité.

Au cours de notre étude nous avons opté pour la classification selon le spectre d'activité.

Les antiseptiques se répartissent en quatre catégories principales :

- **Les antiseptiques majeurs**
- **Les antiseptiques mineurs et intermédiaires**
- **Les antiseptiques déconseillés**
- **Les produits considérés à tort comme antiseptiques**

4.1 Les antiseptiques majeurs :

4.1.1. Composés chlorés :

Jusqu' à un titre de cinq degrés chlorométriques (15850 ppm) les produits chlorés sont des Antiseptiques, au-delà ils sont irritants pour la peau et sont utilisés comme désinfectants. [8]

- Le degré chlorométrique français (ou degré Gay-Lussac) :

Correspond au nombre de litres de chlore gazeux mesurés à 0° sous une pression de 760 mm de mercure dégagés par un litre de solution d'hypochlorite ou par un kilogramme (kg), dans le cas de chlorure de chaux solide en présence d'un acide. [8]

« 1° chlorométrique français correspond à 3,177g de chlore actif. »

- Le degré chlorométrique anglais (mode d'expression maintenant retenu par les pays européens) correspond au nombre de grammes de chlore actif dégagé par 100g d'hypochlorite

« 1° chlorométrique anglais = 1° chlorométrique français x 3,177 / 10 » [8]

◆ Principaux produits et présentation :

Les solutions suivantes sont des solutions d'hypochlorite de sodium (NaClO, NaCl, H₂O) :

- Le soluté de Dakin ou liqueur de Dakin est à 1,5° chlorométriques
- Solution aqueuse isotonique d'hypochlorite de sodium et chlorure de sodium (Amukine®) est à 0.18° chlorométriques.
- L'hypochlorite de sodium sous forme d'Eau de Javel.
- La liqueur de Labarraque est à 2° chlorométrique.[6]

◆ Mode d'action :

Le chlore est le type même de l'agent bactéricide, son action est rapide lorsqu'il est utilisé sous forme d'hypochlorite, elle est plus lente sous forme de composé organique.

L'effet létal est le résultat direct de l'action oxydante du chlore sur certains constituants de la cellule comme le cytoplasme et le système enzymatique.

L'attaque de la membrane, des protéines et des enzymes cellulaires serait due à la forme non dissociée de l'acide hypochloreux essentiellement.

Le chlore possède une action sporicide en endommageant les parois sporales empêchant ainsi le processus de germination.[4]

◆ Indications :

- L'antisepsie de la peau, des muqueuses en particulier des plaies superficielles et le traitement d'appoint de certaines affections dermatologiques.
- L'utilisation particulière en cas d'accident d'exposition au sang (AES).[7]

◆ Contre-indications :

- Hypersensibilité connue à la substance active ou l'un d'excipient.
- Ne pas appliquer dans l'œil. [3]

◆ Effets indésirables :

- Possibilité de sensations subjectives de brûlure ou d'irritation uniquement sur peau lésée (plaies importantes, chirurgie gynécologique), ne justifiant habituellement pas l'arrêt du traitement.[9]

◆ Précautions d'emploi :

- Ne pas utiliser sur une plaie souillée de sang et de pus car les matières organiques diminuent l'efficacité de l'hypochlorite.
- Conserver les solutions dans les récipients d'origine qui doivent être fermés et gardés à l'abri de la lumière et de la chaleur.
- En cas d'ingestion, l'antidote est le bicarbonate de sodium.[3]

4.1.2. Composé Iodés :**◆ Principaux produits et présentation :****• L'iode et ses dérivés :**

-Les solutions alcooliques d'iode :

- Alcool iodé à 1%
- Teinture d'iode à 5%

-Les solutions aqueuses d'iode :

- Solution de Lugol à 1%
- Solution de Tarnier à 0,15%

• Les iodophores :

Elles sont des combinaisons d'iode et de complexes organiques, A l'heure actuelle le produit le plus utilisé est la PVPI en raison de sa plus faible toxicité. [10]

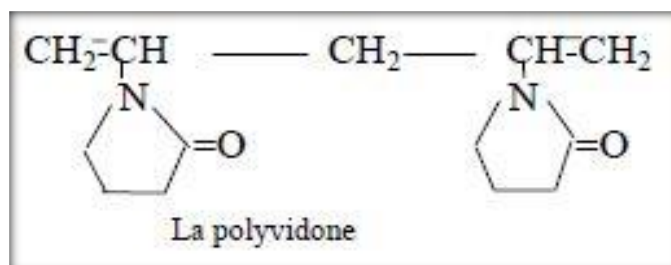


Fig 2 : La structure chimique de polyvidone.

Elles se présentent sous de nombreuses formes pharmaceutiques (gel à 10 % pour application cutanée, solution à 10 % pour bains de bouche, solution vaginale à 10 %, ovule à 250 mg, compresses imprégnées à 350 mg, solution pour irrigation oculaire à 5 %, solution alcoolique à 5 % pour applications cutanées, solution à 10 % pour applications cutanées et locales). [10]

◆ **Mode d'action :**

L'iode sous sa forme moléculaire pénètre la paroi des micro-organismes très rapidement. Puis il réagit avec :

- Les enzymes de la chaîne respiratoire
- Les acides aminés des protéines de la membrane cellulaire du micro-organisme
- Les protéines cytoplasmiques [4]

◆ **Indications :**

- Antisepsie des Plaies ou brûlures superficielles et peu étendues
- Traitement d'appoint des affections de la peau (et des muqueuses) primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter
- Antisepsie de la peau du champ opératoire
- Traitement local d'appoint des infections vaginales à germes sensibles
- Antisepsie préopératoire en chirurgie ophtalmique.[9]

◆ Contre-indication :

- Contre-indications générales communes à tous les produits :
 - Antécédent d'allergie à l'un des constituants, en particulier la povidone .
 - Nouveau-né de moins d'un mois (cause de maturation thyroïdienne) .
 - Utilisation de façon prolongée pendant les 2e et 3e trimestres de la grossesse .
 - Allaitement, en cas de traitement prolongé, (risque de dysfonctionnement thyroïdien).
- Contre-indications propres aux spécialités à usage oculaire :
 - Ne pas administrer en injection intraoculaire et péri-oculaire
 - Ne pas administrer de façon concomitante à des topiques à usage ophtalmique contenant des conservateurs mercuriels. [6]
- Contre-indication propres aux spécialités à usage vaginal :
 - Association à des produits spermicides avec des antiseptiques dérivés du mercure.[6]

◆ Effets indésirables :

- Coloration brune de la peau éliminée facilement à l'eau.
- En cas d'administrations répétées et prolongées, il peut se produire une surcharge en iode susceptible d'entraîner un dysfonctionnement thyroïdien, notamment chez le prématuré, le nourrisson et le grand brûlé.
- Exceptionnellement, des réactions d'hypersensibilité : urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique, réaction anaphylactoïde.
- En cas d'application sur de larges surfaces, des effets systémiques ont été observés : trouble de la fonction rénale avec acidose métabolique.
- Les antiseptiques gynécologiques peuvent contrecarrer l'action contraceptive des spermicides (ammoniums quaternaires). [9]

◆ Précautions d'emploi :

- Utilisation avec prudence chez le nouveau née de 1 à 30 mois ;
- Exploration de la fonction thyroïdienne, dysfonctionnement thyroïdien ;
- Ne pas utiliser sur les muqueuses avant l'âge de 5 ans ;
- Précautions d'emploi chez les sujets brûlés : >à 10% de la surface corporelle brûlée.[3]

4.1.3. Biguanides :

Les biguanides sont utilisés généralement sous forme de di-gluconate ou de di-acétate de Chlorhexidine.

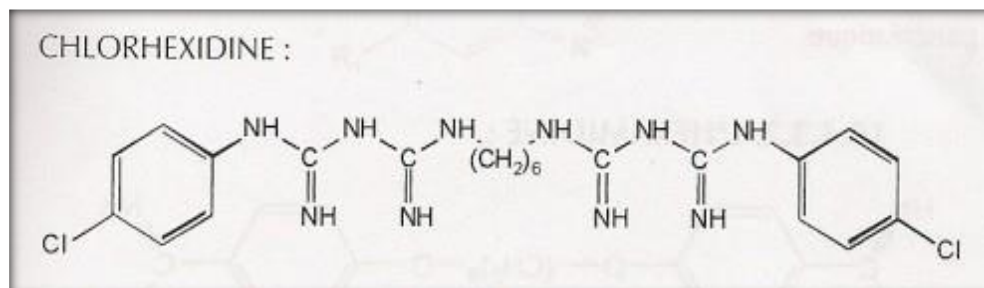


Fig 3 : la structure chimique de Chlorhexidine.

◆ Principaux produits et présentation :

- Solutions moussantes contenant un tensio-actif.
- Solutions aqueuses.
- Solutions alcooliques.
- Autres produits : Spécialités pharmaceutiques contenant de la Chlorhexidine : collyres, collutoires, bains de bouche, produits anti-plaque dentaire. [4]

◆ Mode d'action :

La Chlorhexidine exerce son action par le biais d'interactions de ses deux groupements biguanides avec les phospholipides des membranes cellulaires.

- A faible concentration, les composés à faible poids moléculaire (ions potassium et phosphore) s'échappent. Cette fuite est responsable de l'effet bactéricide.
- A forte concentration, les protéines et les acides nucléiques précipitent et l'A.T.P est inhibé, induisant ainsi un effet bactéricide.[4]

◆ Indications :

- Solutions moussantes :
 - Nettoyage et antiseptie de la peau lésée et des muqueuses (gynécologie)
 - Traitement d'appoint des affections dermatologiques primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter.

- Solutions aqueuses :
 - Antiseptie des plaies superficielles et peu étendues.
- Solutions alcooliques :
 - Solution Antiseptie de la peau saine avant acte de petite chirurgie.
 - Antiseptie de la peau du champ opératoire (avec colorants). [6]

◆ **Contre-indications :**

Hypersensibilité connue pour l'un des constituants de la spécialité :

- Ne doit pas être mise en contact avec le cerveau, les méninges et l'œil, ni pénétrer dans le conduit auditif en cas de perforation tympanique.
- Ne doit pas être utilisée sur les muqueuses, notamment génitales (risque de balanite ou de vaginite érosive).
- Ne doit pas être utilisée pour la désinfection du matériel médicochirurgical. [6]

◆ **Effets indésirables :**

- Quelques rares cas d'idiosyncrasie (choc anaphylactique) ont été observés ;
- Possibilité d'eczéma allergique de contact. [6]

◆ **Précautions d'emploi :**

- Éviter les badigeons étendus et les bains prolongés et concentrés.
- Limiter l'utilisation pour les prématurés et les nourrissons.
- Neurotoxique : pas de contact avec le cerveau, les méninges, le tympan (ni même conduit auditif en cas de tympan perforé) et dans ce cadre contre indiqué pour la chirurgie de l'oreille moyenne.
- La présence d'un excipient tensio-actif contre-indique l'usage dans les cavités internes.
- La Chlorhexidine est irritante pour les muqueuses, si la concentration est supérieure à 0,02 %. [5]

4.1.4. Alcools :

Les alcools sont des agents bactéricides pouvant être utilisés comme antiseptiques ou désinfectants ; Ils sont peu coûteux et sont relativement peu toxiques lorsqu'ils sont utilisés localement.

◆ Principaux produits et présentation :

- L'éthanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$).
- L'isopropanol ($\text{CH}_3\text{-CHOH-CH}_3$) et le 1-propanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$).
- Le chlorobutanol (1,1,1-trichloro-2-méthyl-2-propanol).
- L'alcool benzylique.[6]

◆ Mode d'action :

L'alcool agit par dénaturation des protéines. C'est un processus qui nécessite la présence d'eau. De ce fait l'alcool absolu est peu actif et on a avantage à préparer des solutions diluées. De plus l'éthanol diminue les tensions de surface.[4]

◆ Indications :

Antisepsie de la peau saine, des sites d'injection et de prélèvements sanguins.

- Sauf : hémoculture, cathétérisme, ponction artérielle et les actes nécessitant une asepsie chirurgicale). [8]

◆ Contre-indications :

- Ne pas appliquer sur les muqueuses et les plaies,
- Ne pas employer comme antiseptique pour dosage de l'alcoolémie,
- Ne pas utiliser sur des surfaces cutanées étendues des nourrissons de moins de 30mois, en raison des risques d'intoxications alcooliques.
- Tout antécédent d'hypersensibilité au colorant tartrazine.
- Ne convient pas à la désinfection du matériel médico-chirurgical.[6]

◆ Effets indésirables :

- Il peut se révéler irritant quand il est associé à des agents dénaturants ou à la suite d'usages fréquents.
- Il peut se former un coagulum, sous lequel les bactéries pourront continuer à se développer.
- Risque de convulsion chez les nourrissons et chez l'enfant.
- Possibilité d'agitation et de convulsion chez les sujets âgés. [9]

◆ Précautions d'emploi :

- Incompatibilité avec les savons ;
- Très inflammable et volatil ;
- Ne pas utiliser sur des grandes surfaces ;
- Ne pas appliquer sur les seins en cas d'allaitement .[9]

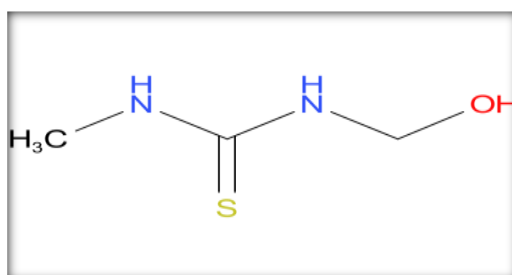
4.5. Noxytioline :

Fig 4 : La structure chimique de noxytioline.

◆ Mode d'action :

La noxytioline agirait en libérant lentement du formaldéhyde, qui agit par dénaturation des protéines enzymatiques et structurales et alkylation des acides nucléiques.[7]

◆ Indications :

Noxytioline est utilisée dans le traitement local ou la prévention de diverses infections.[7]

◆ Précautions d'emploi :

Il existe une incompatibilité entre la noxytioline et certains antiseptiques (polyvidone iodée, mercurobutol) il faut donc éviter de les associer.[7]

4.2. Les antiseptiques mineurs et intermédiaires :**4.2.1. Ammoniums quaternaires :****◆ Principaux produits et présentation :**

- Le Chlorure de benzalkonium :

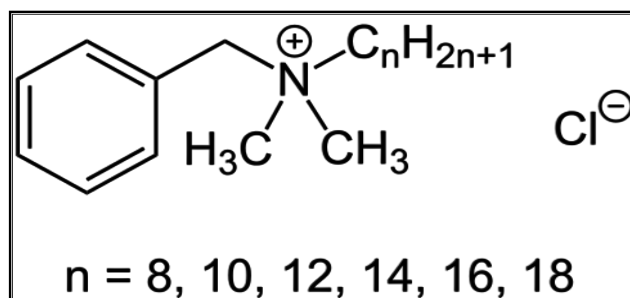


Fig 5 : La structure chimique de chlorure de benzalkonium.

◆ Mode d'action :

Ces composés s'adsorbent au niveau des groupements carboxyliques chargés négativement des surfaces cellulaires. Selon la concentration du produit, cela provoque :

- Soit une désorganisation et une destruction de la paroi bactérienne ainsi que de la membrane cytoplasmique avec libération du contenu cellulaire.
- Soit une dénaturation des protéines par dépolymérisation.
- Soit une inactivation des enzymes respiratoires et de la glycolyse, même à des très hautes dilutions.
- Fixation au niveau des ribosomes avec arrêt de la synthèse protéine.[4]

◆ Indications :

- Traitement d'appoint des affections dermatologiques.
- Antisepsie et nettoyage de la peau saine et des muqueuses.
- Ils auraient cependant une action spermicide.

◆ Contre-indications :

- Hypersensibilité.
- Ne pas utiliser sur les muqueuses.
- Ne pas utiliser sous pansement occlusif sur de grandes surfaces.[5]

◆ Effets indésirables :

- Les ammoniums quaternaires dissolvent la kératine qui fait office de barrière ce qui peut entraîner des lésions cutanées de type nécrotique ou d'éruption bulleuse à des concentrations supérieures à 10%.
- Le chlorure de benzalkonium entraînerait un retard à l'épithélialisation des plaies et à la cicatrisation.
- Les accidents hypersensibilisation avec dermatite et conjonctivite sont les plus fréquents par suite d'utilisation répétée.[4]

◆ Précautions d'emploi :

- Ne pas utiliser sous pansement occlusif,
- Ne pas avaler, ils sont hémolytiques et curarisants par voie orale,
- Les solutions aqueuses d'ammoniums quaternaires se contaminent très facilement. Elles doivent être conservées dans leur flacon d'origine au maximum 8 jours après ouverture.
- Ne pas utiliser avec les composés anioniques,
- Ils précipitent en présence de solutions iodo-iodurées, iodo-mercurate de potassium, de sels d'or.

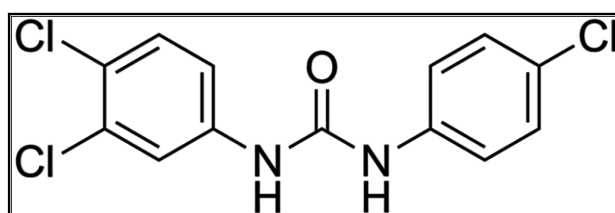
4.2.2. Les carbanilides :**Triclocarban :**

Fig 6 : La structure chimique de Triclocarban

◆ Mode d'action :

Le Triclocarban agirait en inhibant la croissance des bactéries (surtout les Gram positifs), c'est un antiseptique bactériostatique. [9]

◆ Indications :

Deux spécialités inscrites au Vidal Edition 2016 renferment du triclocarban :

- Cutisan® poudre pour application cutanée, utilisée dans le traitement d'appoint des intertrigos digitoplantaires de l'adulte.
- Solubacter®, solution pour application locale indiquée pour le nettoyage et le traitement d'appoint des affections de la peau et des muqueuses primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter, ainsi que pour le traitement local d'appoint des infections vaginales à germes sensibles.[10]

◆ Contre-indications :

- Hypersensibilité à l'un des composants (ou sensibilisation de groupe).

Cette solution ne doit pas être utilisée :

- Pour l'antisepsie avant prélèvement (ponction et injection).
- Pour tout geste invasif nécessitant une antisepsie de type chirurgical.
- Pour la désinfection du matériel médicochirurgical. [9]

◆ Effets indésirables :

- Risque de photosensibilisation rémanente. [9]

◆ Précaution d'emploi :

- La chaleur dégrade le triclocarban, entraînant la libération de chloraniline responsable de cas de méthémoglobinémies, en conséquence, ne pas diluer dans l'eau chaude (plus 50 C°) et conserver à l'abri de la chaleur.
- Ne doit pas être utilisé avant l'accouchement pour la toilette vaginale, ni chez le nouveau-né en raison de passage cutané.
- Utiliser aux dilutions recommandées.
- Toujours rincer abondamment après l'emploi.
- Les antiseptiques gynécologiques peuvent inactiver les spermicides locaux et entraver leur activité contraceptive.[9]

4.2.3. Autres ammoniums quaternaires :

- Cetrimide
- Chlorure de benzéthonium
- Bromure de céthéxonium
- Chlorure de cétylpyridinium
- Chlorure de déqualinium

4.2.4 Les diamidines :

L'Hexamidine

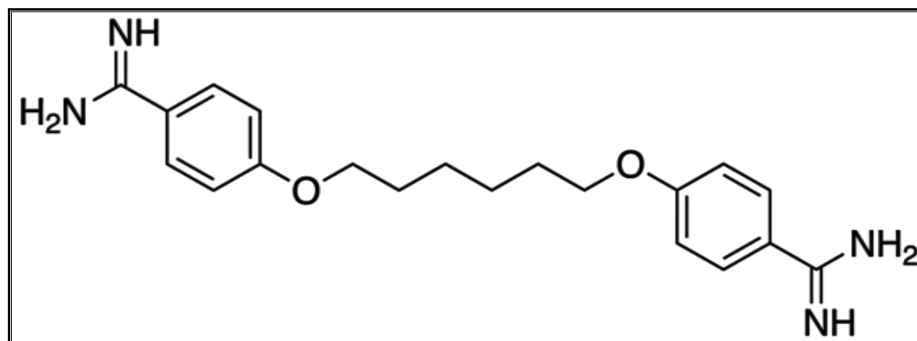


Fig 7 : La structure chimique de l'Hexamidine.

◆ Mode d'action :

- Hexamidine se comporte comme un agent antibactérien cationique et présente des propriétés tensio-actives.
- Elle a la particularité de ne pas être inhibée par le pus, le sérum et les débris organiques. [3]

◆ Indications :

- Traitement d'appoint des affections primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter ;
- Traitement d'appoint des affections dermatologiques.
- Hexamidine transcutanée est utilisée pour les folliculites staphylococciques et les perionyxis pyococciques.
- Seule, la poudre en solution locale aqueuse peut être utilisée sur les muqueuses.[3]

◆ Contre-indications :

- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Antisepsie avant prélèvement (ponction, injection).
- Tout geste invasif nécessitant une antisepsie de type chirurgical (ponction lombaire, voie centrale veineuse).
- Désinfection du matériel médicochirurgical.
- Ne pas appliquer sur les muqueuses et sur les plaies ouvertes.[9]

◆ Effets indésirables :

- Hexamidine est susceptible d'entraîner une sensibilisation.
- Sensation de picotements, démangeaisons, brûlure, sècheresse cutanée. [9]

◆ Précautions d'emploi :

- Dès l'ouverture du conditionnement d'une préparation à visée antiseptique, une contamination microbienne est possible.
- Veiller à ne pas garder trop longtemps un flacon d'antiseptique entamé.
- Ne pas utiliser sur les muqueuses et sur les plaies ouvertes.
- Ne pas rincer après utilisation.[9]

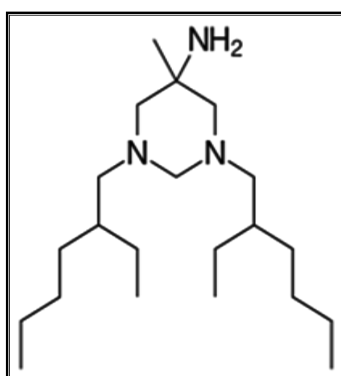
4.2.5. HEXETIDINE :

Fig 8 : La structure chimique de l'Hexetidine.

Produit de synthèse qui fut d'abord sélectionné pour sa propriété d'inhiber la glycolyse et de s'adsorber sur des substances de nature protéinique ; l'hexétidine est un antiseptique qui entre dans la composition des préparations à usage bucco-dentaire et pharyngé.[10]

◆ **Mode d'action :**

L'hexétidine agit sur le métabolisme bactérien ; elle entraîne un découplage de la phosphorylation oxydative et empêche la synthèse d'ATP. [9]

◆ **Contre-indications :**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Enfant de moins de 6 ans.[9]
-

◆ **Effets indésirables :**

- Hypersensibilité ;
- Agueusie, dysgueusie ;
- Toux dyspnée ;
- Bouche sèche, dysphagie, nausées, vomissement .[5]

4.2.6. Les dérivés métalliques :

◆ **Principaux produits et indications :**

● **Nitrate d'argent :**

Solutions aqueuses et crayons à 0,5%, 1%, et 2%. Utilisé pour l'antisepsie des plaies (en particulier dans le cas d'eczémas suintants) ; il a en outre, un pouvoir asséchant et cicatrisant.

● **Protéinate d'argent à 1%, 2% et 5% :**

Antisepsie des muqueuses dans les infections nasales ou de la gorge ou en gynécologie.

● **Sulfates de cuivre et de zinc :**

Traitement d'appoint des affections dermatologiques primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter.

● **Argent – sulfadiazine :**

Crème à 1% ou imprégné dans les compresses ou bandages. Son indication principale est le traitement des brûlures et en dermatologie pour le traitement des ulcères. [7]

◆ **Mode d'action :**

L'ion métallique, forme, même à de très faibles concentrations, des complexes avec les protéines contenant des groupements thiols, carboxyles, phosphates, hydroxyles, amines, imidazoles ou indoles et avec les bases des acides nucléiques. [7]

4.3. Les antiseptiques à déconseiller :

4.3.1. Dérivés mercuriels :

◆ **Principaux produits et présentation :**

Les sels et les oxydes de mercure ont été des antiseptiques très largement employés et sont actuellement abandonnés en raison de leur toxicité, il reste trois molécules encore employées.

- Merbromine ;
- Thiomersal .
- Mercurbutol.

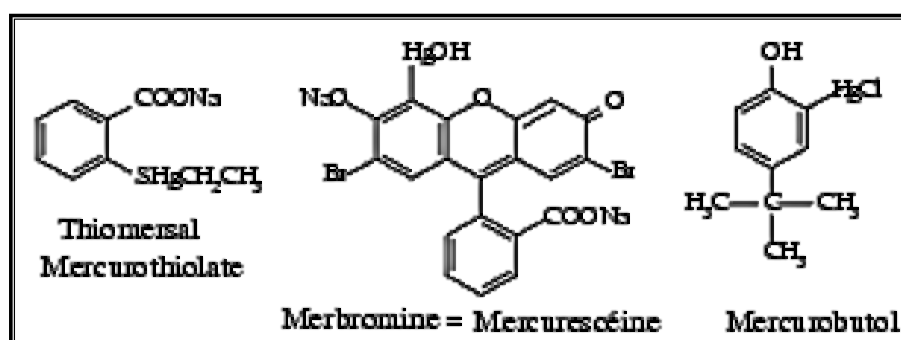


Fig 9 : La structure chimique des dérivés mercuriel.

◆ **Mode d'action :**

Le mécanisme d'action de dérivés mercurielles est en rapport avec la propriété que possède le mercure ionisé (Hg⁺⁺) de se fixer sur les radicaux SH (groupements thiols) des protéines chez les microorganismes. La fixation du mercure entraîne leur altération et le blocage des fonctions de la cellule, voir sa destruction.[10]

◆ Indications :

Les dérivés mercuriels sont de moins en moins utilisés en thérapeutique. Compte tenu de leur absence d'effet bactéricide, ils ont des indications très limitées.

- Le mercurothiolate ou thiomersal a été largement utilisé comme conservateur et antiseptique dans la préparation de divers vaccins.
- Le mercurobutol et la merbromine étaient utilisés comme antiseptiques mais ils ne sont plus commercialisés : les médicaments qui en contenaient ont parfois gardé le même nom alors que leur composition a changé, le mercure étant remplacé par un autre antiseptique.
- Le thiomersal est encore présent dans un collyre, le VITASEPTOL*.[11]

◆ Effets indésirables :

Les dérivés organomercuriels sont efficaces. Toutefois, ils sont aujourd'hui de moins en moins utilisés en raison, d'une part, de la nécessité de respecter l'environnement et, d'autre part, de leur toxicité potentielle (néphrotoxicité, hypertension artérielle, accidents neurologiques, syndrome acrodynique).[11]

◆ Précautions d'emploi :

- Ne pas associer aux antiseptiques contenant de l'iode (formation de composés caustiques).
- Ils doivent être conservés à l'abri de la chaleur et de la lumière dans des flacons bien bouchés.
- Ne doivent pas être utilisés chez l'enfant moins de 30 mois en raison du rapport surface poids.[8]

4.3.2. Les composés phénoliques :

Actuellement, le phénol et ses dérivés sont peu utilisés comme antiseptiques mis à part quelques composés comme le métacrésol. [3]

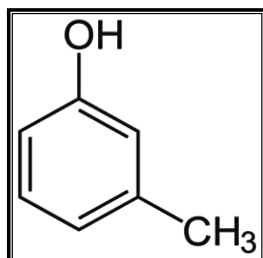


Fig 10 : La structure chimique du métacrésol.

D'autres comme les bisphénols (hexachlorophène) et leurs dérivés qui étaient très utilisés autrefois, le sont de moins en moins du fait de leur toxicité et leur spectre limité surtout aux bactéries à Gram positive. [3]

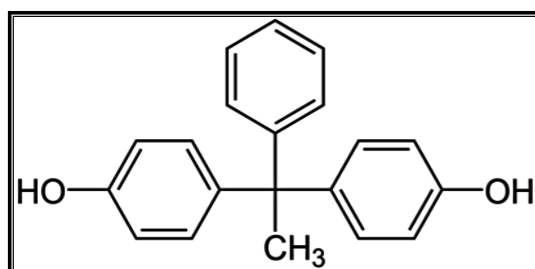


Fig 11 : La structure chimique du bisphénol

◆ Mode d'action :

Les phénols agissent par dénaturation des protéines cellulaires et de la membrane cytoplasmique. Si la concentration utilisée est insuffisante, elle sera seulement inhibitrice des systèmes enzymatiques. [3]

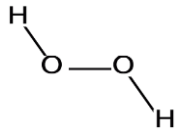
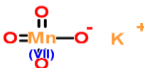
◆ Précautions d'emploi :

- A forte concentration les phénols, sont corrosifs pour les métaux et de nombreux matériaux

- Les phénols sont faiblement voire non biodégradables, Ils sont adsorbés par le caoutchouc.
- Les dérivés phénoliques, peuvent être irritants.
- L'altération de la peau et l'augmentation de la perméabilité cutanée entraînent un passage dans le sang, à l'origine d'intoxications graves (des cas d'ictères ont été observés chez les nouveaux nés à la suite de l'utilisation des composés phénoliques dans les maternités).[3]

4.4. Les produits considérés à tort comme antiseptiques :

Tableau 1 : Les oxydants et les colorants.

Familles chimiques	Noms des principes actifs	Indications	Précautions d'emploi
Oxydants	Peroxyde d'hydrogène ou eau oxygénée à 3% 	-Effet hémostatique précédant l'utilisation d'un antiseptique -Action mécanique de nettoyage par l'effervescence	- Éviter le contact avec l'œil - L'eau oxygénée est caustique à partir de 20 volumes
	Permanganate de potassium dilué 	-Nettoyage de la peau des plaies, des muqueuses	-KMnO4 colore la peau et le linge en violet. -Ne pas l'associer au Nitrate ou à l'eau oxygénée.
Colorants	Eosine aqueux	-Action desséchante Affection de la peau notamment érythème fessier du nourrisson	-Privilégier les monodoses pour éviter La contamination de la solution.

- Spectre d'activité des antiseptiques :

Tableau 2 : Spectre d'activité théorique des principaux antiseptiques.

Antiseptique	Bactéries	Bactéries	Champignons	Spores	VE	VN et Pox V
	Gram +	Gram -				
Biguanides Chlorhexidine	+++	++	+	0	+/-	0
Halogénés Dérivés iodés Dérivés chlorés	+++ +++	+++ +++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++
Alcools	++	++	+	0	+	+/-
Ammoniums quaternaires	+++	+	+	0	?	0
Diamidine	+	0	+	0	0	0
Carbanilides	++	+/-	0	?	?	0
Dérivés métalliques	+/-	+/-	0	0	0	0
Dérivés mercuriels	+	+	+	0	0	0
Oxydants	+	++	+/-	+	+/-	0
Colorants	+/-	+/-	0	0	0	0

Activité létale forte : +++

Activité moyenne : ++

Activité faible : +

Activité nulle : 0

Activité non précisée : ?

VE = virus enveloppés

VN = virus nus

Pox V = Poxvirus

5. Interactions médicamenteuses avec les antiseptiques :

Les interactions médicamenteuses sont classées en :

- Associations synergiques.
- Associations antagonistes.

1. Les associations synergiques : On parle d'association synergique lorsqu'il y a une compatibilité (complémentarité d'action) et une potentialisation d'action entre les différents composants.

2. Les associations antagonistes :

On parle d'association antagoniste lorsque les composants sont incompatibles entre eux. L'un ou les autres pourraient inhiber l'action de l'autre ou des autres ou alors faire du mélange un allergène ou un produit toxique. [6]

Tableau 3 : Principales interactions médicamenteuses rencontrées avec les antiseptique

Principales familles d'antiseptiques	Interactions
Halogénés	<ul style="list-style-type: none"> • Composés iodés : Instabilité en milieu alcalin Inactivation par le thiosulfate de sodium (antidote possible) Effet amoindri en présence de matières organiques Dérivés mercuriels (formation d'un dérivé toxique) Les produits spermicides (pour les soins vaginales) • Composés chlorés : Inactivation par le thiosulfate de sodium Inactivation par le bicarbonate de sodium (antidote en cas d'ingestion) Effet amoindri en présence de matières organiques
Biguanides	<ul style="list-style-type: none"> • Inactivation avec de nombreux surfactifs anioniques ou non ioniques, avec des savons et en milieu alcalin. • Adsorption sur polyéthylène basse densité, cellulose, tanins du liège • Effet amoindri en présence de matières organiques.
Ammoniums quaternaires	<p>Incompatibilité physico-chimique avec les surfactifs anioniques et les savons. Inactivés en présence de fibres de cellulose et de coton. Adsorption sur latex, liège, eau dure (baisse de l'activité) La fluorescéine, le nitrate de pilocarpine, les sels d'argent, l'acide borique,</p>
Oxydants	<p>Instabilité en milieu alcalin, en présence de dérivés métalliques, de composés réducteurs, de certains oxydants, de lumière et de chaleur</p>
Dérivés mercuriels	<p>Incompatibles avec les dérivés iodés en raison de la formation d'iodure de mercure irritant.</p>

6. Pharmacologies des antiseptiques :

L'absorption cutanée des antiseptiques dépend des propriétés physico-chimiques de la peau ; l'état physiologique de la peau est l'élément prédominant à considérer. La peau saine, intacte, constitue une barrière naturelle à la pénétration des substances exogènes. L'importance de la barrière varie avec l'âge.

Elle est moindre chez les sujets jeunes et les vieillards. Cet aspect doit toujours être considéré pour les jeunes enfants en particulier les nouveau-nés et surtout les prématurés. Chez eux, l'absorption des antiseptiques est due non seulement à la fragilité de cette barrière cutanée, mais aussi au fait qu'on les applique sur une grande surface (fesses, ventre, dos...) et à la fréquence à laquelle on renouvelle cette application.

- **Grossesse :**

L'antiseptie chez la femme enceinte et le nouveau-né est très délicate. Pour cette raison le choix de l'antiseptique est très rigoureux et son utilisation bien suivie. A titre d'exemple, les antiseptiques iodés ne doivent pas être utilisés en obstétrique lors de l'accouchement, car ils provoquent chez le nouveau-né une modification transitoire du fonctionnement de la thyroïde qui fausse les tests de dépistage d'hyperthyroïdisme congénital.

- **Allaitement :**

Cet effet est très marqué chez les enfants qui sont nourris au sein, et dont les mères sont traitées par l'antiseptique iodé. Toute altération de la peau par agression mécanique, chimique ou physique (escarres, brûlures, grosses lésions, plaies) facilite le passage de l'antiseptique vers les structures cutanées profondes et le compartiment sanguin systémique.

- **Élimination :**

L'élimination des antiseptiques absorbés est en générale rénale. Peu de travaux ont été réalisés sur l'absorption percutanée des antiseptiques. Leur passage à travers la peau n'a pas été recherché car leur action, a priori locale, ne nécessitait pas une formulation permettant une augmentation d'absorption.

L'objectif est de maintenir l'antiseptique sur son site d'action au niveau de l'épiderme ou du derme, à une concentration thérapeutique, en évitant sa résorption dans les tissus et capillaires sanguins environnants.[8, 1]

7. Toxicité des antiseptiques :

Les antiseptiques sont des médicaments à usage externe qui généralement ne sont pas toxiques, mais peuvent le devenir si :

- Leur utilisation est trop prolongée.
- Ils sont utilisés sur une très grande surface de la peau ou de la muqueuse.
- Ils sont sûrs dosés.
- Leurs principes de dilution ne sont pas respectés.
- Ils sont utilisés en excès dans certaines populations (les prématurés, les nouveau-nés, les nourrissons, les jeunes, enfants et les vieillards).

Après ingestion accidentelle, on peut observer des troubles graves conduisant parfois à la mort.[1]

8. Critères de choix d'un bon antiseptique :

Le choix de l'antiseptique doit intégrer plusieurs éléments :

- Nature de la cible microbienne : préférer un antiseptique de large spectre,
- Intensité de l'action antimicrobienne : effet bactéricide préférable en particulier sur les plaies et chez les sujets fragilisés,
- Délai d'action, intérêt d'une action rémanente,
- Terrain d'application, tenir compte de la fragilité, du pH (il doit être le plus proche possible de celui de la préparation), de la surface (petite, large, profonde) et le terrain peut être septique ou aseptique ;
- Stabilité et solubilité du produit
- Qualité du conditionnement
- Tolérance
- Propriétés annexes de la formulation : action détergente, desséchante
- Coût [7]

9. Facteurs influençant l'activité des produits antiseptiques :

Ces produits vont réagir avec certaines parties de ces micro-organismes (la paroi cellulaire, le noyau, ...) par une réaction chimique afin d'obtenir la mort de la bactérie, du virus, du champignon... Cette réaction chimique sera modifiée en fonction de différents éléments. [7]

9.1. La concentration :

Le produit utilisé doit être à la bonne concentration pour avoir une activité microbiologique. Si ce produit est trop dilué, il y aura une diminution de son activité. On pourra obtenir une action bactériostatique, virostatique ou fongistatique, voire nulle. A l'inverse, s'il est trop concentré, il sera agressif, irritant pour les tissus vivants ; ou corrosif et pourra abîmer le matériel et les surfaces. [7]

9.2. La température

Les micro-organismes se multiplient plus ou moins vite suivant la température. Une chaleur importante peut même entraîner leur mort. A l'inverse, on conserve les aliments à basse température dans un réfrigérateur pour limiter le développement microbien. [7]

9.3. Le temps de contact :

Comme pour toute réaction chimique, il faut un temps de contact minimum entre le produit chimique et le micro-organisme pour le tuer.

Si le temps de contact est trop bref, le produit chimique n'a pas le temps d'agir, il n'aura alors qu'une action bactériostatique, virostatique ou fongistatique, voire nulle.

A l'inverse, si le temps de contact est plus long que celui préconisé par le laboratoire, le produit chimique pourra être agressif, irritant pour les tissus vivants ; ou corrosif pour le matériel, les surfaces et pourra abîmer le matériel, les surfaces. [7]

9.4. L'acidité, le pH :

Ce facteur intervient principalement sur la croissance et la survie des micro-organismes.

Suivant son acidité, un antiseptique sera plus ou moins actif. [7]

9.5. Les substances interférentes :

- Les ions (Calcium, Magnésium, Iode, Mercure, ...)

Ils agissent au niveau de la dureté de l'eau, selon la concentration des ions calciques et magnésiques, un produit chimique sera plus ou moins actif. Certains ions lorsqu'ils sont en présence, peuvent précipiter et former un composé très agressif pour les tissus. [7]

- Les matières organiques biologiques :

Les protéines contenues dans ces matières organiques biologiques entraînent une réaction chimique qui diminue la concentration du produit chimique, donc son activité en sera affaiblie.

10. Pratiques de soins et bon usage des antiseptiques :

Le Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (CClin) a émis des recommandations concernant l'administration des antiseptiques [3].

Recommandations :

En pratique, il faut :

- Préférer l'utilisation des petits conditionnements ou de doses unitaires stériles ;
- Limiter les références d'antiseptiques disponibles dans le but d'harmoniser les pratiques et d'éviter les confusions d'emploi. [7]
- Température de conservation ambiante inférieure à 25 °C.

◆ La manipulation des flacons obéit à certaines règles :

- Réaliser une friction des mains avant toute manipulation
- Vérifier la date de péremption indiquée par le laboratoire
- Noter la date d'ouverture sur les flacons multi-doses et respecter le délai d'utilisation après ouverture
- Ne pas toucher l'orifice du flacon ou le bouchon réducteur avec les doigts ou avec des objets souillés
- Ne pas reconditionner, ni transvaser, ni compléter un flacon déjà ouvert
- Après utilisation, reboucher les flacons multi-doses et en nettoyer l'extérieur par essuyage humide avec un détergent désinfectant
- Eliminer les doses unitaires immédiatement après utilisation. [7]

◆ En matière de stockage, il convient de :

- conserver les flacons à l'abri de la lumière et loin des sources de chaleur
- respecter les règles de rotation des stocks (principe du "premier entré, premier sorti). [7]

◆ Avant toute administration dans le cadre des soins, il est indispensable de tenir compte des antécédents d'intolérance ou d'hypersensibilité d'un patient aux antiseptiques. [7]

L'intolérance locale à un produit est favorisée par :

- la persistance d'humidité (antiseptique sans alcool) ;
- l'utilisation d'une quantité excessive ;
- le contact prolongé (ne pas utiliser de pansement occlusif). [7]

◆ Au cours d'un même soin, il convient de ne pas mélanger ou ne pas employer successivement deux antiseptiques de gammes différentes.

◆ Les formulations doivent être utilisées telles qu'elles sont commercialisées, ni mélange ni dilution, sauf en cas d'indication particulière prévue dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP) des spécialités pour lesquelles l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est posée (par exemple, la dilution pour les bains des patients brûlés). Aussi, en cas de dilution, celle-ci est réalisée au moment du soin, dans un contenant stérile, avec de l'eau stérile, selon les recommandations du fabricant, la préparation devant être éliminée immédiatement après. [7]

◆ Le rinçage des savons antiseptiques est effectué indifféremment à l'eau stérile ou au sérum physiologique stérile. [7]

◆ L'antiseptique doit être appliqué sur une peau ou une muqueuse propre.

◆ Sur peau saine, il faut privilégier l'usage d'un antiseptique alcoolique.

◆ La procédure d'utilisation des antiseptiques doit être appliquée en fonction du niveau de risque lié à l'acte de soins (quatre temps avec une ou deux applications, deux temps ou un temps). [7]

◆ Le temps de contact et le séchage spontané de l'antiseptique doivent être respectés afin d'observer le délai d'action du produit.

◆ Des compresses stériles sont impérativement utilisées pour réaliser l'antiseptie. [7]

CHAPITRE II

CAS DE LA SOLUTION DE DAKIN.



Chapitre II : Cas de la solution de Dakin :

1. HISTORIQUE DU DAKIN :

Au cours des batailles de la Première Guerre mondiale (1914 – 1918), le nombre de blessés s'élevait à 21 millions, les infections étaient largement rependues dans un contexte d'hygiène qui était difficilement maîtrisable compte tenu de l'urgence, du nombre de blessés de toute sorte et des conditions de soins difficiles qui en découlent. Ces infections sont redoutables et affaiblissent d'autant plus les blessés, les rendant particulièrement vulnérables à la mortalité due aux gangrènes. Ainsi, des progrès dans l'antiseptie apparaissent absolument nécessaires. Alexis Carrel un chirurgien français (prix Nobel en 1912) pionnier de la transplantation d'organe et la chirurgie vasculaire a souligné la nécessité de l'asepsie rigoureuse pendant les interventions chirurgicales, malgré le peu d'études et de recherches montrant les variations quantitatives des bactéries pathogènes quand des agents antiseptiques ont été employés. En collaboration avec Le chimiste britannique Henry Drysdale Dakin (Membre de la Royal Society) ont développé la méthode de Carrel-Dakin qui sauva la vie de nombreux blessés avant le développement des antibiotiques.

Après de longs essais (plus de 200 substances testées) visant à mettre au point une solution à la fois avec un pouvoir stérilisant et une toxicité minimale. Cette solution antiseptique a été développée par Henry Drysdale Dakin appliquée (Solution de Dakin) est devenue l'antiseptique par excellence pendant la guerre avec une efficacité bactéricide sur les plaies et les blessures des soldats sans causer d'irritations. Les travaux de Henry Drysdale Dakin ont méticuleusement démontré ses résultats avec la mesure quantitative de l'action germicide de sa solution antiseptique tout en neutralisant l'excès d'alcalinité du soluté d'hypochlorite pour diminuer l'action irritante. Il utilisait pour cette neutralisation l'acide borique à raison d'environ 4 g par litre. Par la suite, Daufresne remplaça l'acide borique par le bicarbonate de sodium, mais c'est la formule dite du Val de Grace publiée vers 1930 qui fut inscrite à la pharmacopée, sous le nom de soluté dit de DAKIN. [12]

2. Définitions du dakin :

2.1 Définitions 1 : liquide rose capable de détruire les microbes et de prévenir les infections (antiseptique) c'est une solution d'hypochlorite de sodium, obtenue par dilution d'eau de javel et additionnée de permanganate de potassium. [13]

2.2. Définitions 2 :

Liqueur de couleur rose violacé, employé comme antiseptique pour le lavage et l'irrigation des plaies, Il contient du chlore et du permanganate de potassium .[14]

2.4. Définitions 3 :

C'est un liquide antiseptique utilisé pour le lavage des plaies et des muqueuses, de couleur rose et à l'odeur d'eau de Javel. Elle a pour avantage de ne pas être colorante contrairement à l'éosine, et de ne pas produire de sensation d'irritation à l'usage contrairement à la Bétadine. Elle est utilisée pour traiter les plaies infectées.[16]

3. Caractéristiques :

3.1. Caractères organoleptiques :

Couleur : Coloration Rose violacée.

Odeur : même odeur que l'eau de javel (odeur du chlore). [16]

3.2. Composition du Dakin

La solution de Dakin est composée d'eau de javel, ou hypochlorite de sodium 0,5 % de chlore actif ou 1,5 degré chlorométrique, et d'autres espèces chimiques dont $0,238 \text{ mol. L}^{-1}$ d'ions hydrogénocarbonate HCO_3^- .

Ce mélange contient, pour le colorer et le stabiliser vis-à-vis de la lumière UV, 10 mg.L^{-1} de permanganate de potassium qui lui donne sa coloration rosée. L'eau de javel est donc diluée et assure un lavage adéquat des plaies. Le stockage de l'eau de Dakin est une condition importante de son efficacité.

En effet, il est conseillé de conserver cette solution à l'abri de la lumière pour éviter une décomposition rapide du produit qui aura lieu en quelques jours. Cette solution est basique (son pH est égal à 9,4) et peut donc se révéler irritante quand elle est employée comme telle. [17]

SOLUTION DE DAKIN STABILISE COOPER COMPOSITION :**Principes actifs :**

Hypochlorite de sodium0,500 g de chlore actif pour 100 ml

Principes non actifs :

Permanganate de Potassium0,0010g pour 100 ml

Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté.....Excipient

Eau

purifiée.....Excipient



Fig. 12 : Formule qualitative et quantitative de la solution de Dakin Stabilisé.

3.3. Indications thérapeutiques :

La solution de Dakin est destinée à désinfecter les plaies localisées. Elle s'applique pur sur les tissus cutanés et les muqueuses afin d'éviter la prolifération de micro-organismes et une surinfection.

-Gynécologie et Pédiatrie : Soins locaux et Traitement des vulvovaginites (Agents oxydants)

-Chirurgie : lavages et irrigations des blessures traumatiques infectées.

-Dermatologie : Soins locaux, à l'aide de lavages ou de bains, des blessures,

. Traitement local de blessures traumatiques ou chirurgicales.

. Traitement local en cas d'infections superficielles, comme le panaris. [13]

3.4. Mode d'administration :

Les applications locales de la solution de Dakin se font, sans dilution :

- Soit en lavages, en bains locaux ou en irrigations.
- Soit en compresses imbibées ou en pansements humides.
- Renouveler le traitement selon les besoins. [13]

3.5. Contre-indication :

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients
- Ne pas appliquer dans l'œil. [13].

3.6. Précautions d'emploi :

- Usage externe.
- Irritation possible sous pansement occlusif.
- Un passage transcutané ne peut être exclu dans certaines situations (pansement occlusif).
- Dès l'ouverture du conditionnement d'une préparation à visée antiseptique, une contamination microbienne est possible.
- Ne pas avaler et ne pas laisser à la portée des enfants. [13]

3.7. Interactions médicamenteuses : Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives. [13]

3.8. Incompatibilités avec d'autres traitements : Compte tenu des interférences possibles (antagonisme, inactivation) l'emploi simultané ou successif d'antiseptiques ou de savon est à éviter sans un rinçage soigneux intermédiaire. [13]

3.9. En cas de surdosage :

En cas d'ingestion accidentelle, l'antidote est le bicarbonate de sodium. [13]

3.10. Grossesse et allaitement :

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est possible. [13]

3.11. Effets indésirables :

Les effets indésirables rapportés, sont classés dans le tableau ci-dessous par Système Organe Classe et par fréquence. Les fréquences sont définies selon les catégories suivantes : rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) et fréquence. [13]

Tableau 4 : Les effets indésirables du dakin.

Affections	Fréquence	Les effets indésirables
Affections de la peau et du tissu sous-cutané.	Fréquence indéterminée	Sensations de brûlure ou d'irritation de la peau uniquement sur peau lésée (plaies importantes, chirurgie gynécologique), ne justifiant généralement pas l'arrêt du traitement.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration.	Fréquence indéterminée	Brûlure au site d'application.

3.12. Conservation de la solution de Dakin :

Le flacon non ouvert de la solution de Dakin, peut se conserver jusqu'à 2 ans pour les flacons de 60 ml et 125 ml, et pour 30 mois pour les flacons de contenance supérieure.

Une fois ouvert Le flacon doit être rebouché dès la fin de l'utilisation pour éviter une infection microbienne et stocké à une température ambiante inférieure à 30 °C à l'abri de la lumière et peut se conserver jusque à 30 j. [18]

4. Préparation de la solution de dakin :

La préparation de 1 L de la solution de Dakin nécessite les produits suivants :

- 15 g de carbonate mono-sodique.
- Eau de javel correspondant à 5 g de chlorure actif.
- 0.01 g de permanganate de potassium.
- 1000 ml d'eau bouillie puis refroidie.[19]
-

Mode opératoire :

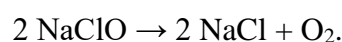
- Dissoudre le carbonate mono-sodique dans 500 ml d'eau environ.
- Ajouter la quantité calculée d'eau de javel, mélanger.
- Ajouter le permanganate de potassium préalablement dissout dans une petite quantité d'eau.
- Conditionner dans un flacon ombré. [19]

5. Etudes des composants de la solution de dakin :

5.1. Hypochlorite de sodium :

L'hypochlorite de sodium est un composé chimique de formule brute NaClO. C'est un solide blanc très instable, couramment utilisé en solution aqueuse comme agent désinfectant et agent de blanchiment, notamment sous forme d'eau de Javel pour un usage domestique. Sous forme solide anhydre.

Il tend à se dismuter en oxygène O₂, chlorure de sodium NaCl et chlorate de sodium NaClO₃



Dans l'eau de Javel, l'hypochlorite de sodium est mélangé avec du chlorure de sodium résultant de sa fabrication par l'action de chlore Cl₂ sur une solution d'hydroxyde de sodium NaOH électrolysée entre deux électrodes rapprochées en dessous de 40 °C, afin d'éviter la formation de chlorate de sodium NaClO₃ :



Depuis plus de deux siècles, les produits chlorés sont utilisés en milieu industriel et médical pour leurs propriétés blanchissantes, désodorisantes et désinfectantes. Jusqu'à un titre de 5 degrés chlorométriques, les produits chlorés peuvent être utilisés comme antiseptiques de la peau saine, des muqueuses, et pour l'irrigation des plaies.

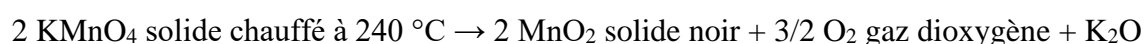
A des titres supérieurs, ils sont irritants pour la peau et sont utilisés comme désinfectants.

Les dérivés chlorés ont un spectre d'activité étendu : bactéries (formes végétatives et sporulées), champignons, virus, spores. Le délai d'action est rapide, dès la première minute de contact. [20]

5.2. Le permanganate de potassium KMnO_4 :

- Le permanganate de potassium est le corps chimique anhydre, solide, composé ionique d'ions potassium K^+ et d'ions permanganate MnO_4^- de formule chimique KMnO_4
- Le permanganate de potassium KMnO_4 est un oxydant puissant. À l'état solide, il se présente sous la forme de cristaux violets à éclat métallique.

Il se décompose thermiquement à $240\text{ }^\circ\text{C}$ en dioxyde de manganèse et en gaz oxygène :



- Lorsqu'il est facilement dissous dans l'eau, il forme une solution aqueuse violette. C'est un composé sans odeur et au goût amer.
- En solution diluée le permanganate de potassium est utilisé pour le traitement de l'eau, notamment pour oxyder le fer et le manganèse dans les eaux souterraines.
- C'est aussi un désinfectant à 0,5 g par litre, utilisé pour laver les légumes dans les pays tropicaux. Dans les procédés de traitement des eaux potables, il peut être utilisé mais nécessite des filtres d'élimination de dioxyde de manganèse et la couleur et le goût amer du permanganate font que les procédés à l'ozone et aux UV lui sont préférés.
- Comme tous les oxydants puissants, il faut manipuler le permanganate de potassium avec précaution, l'inhalation, le contact prolongé avec la peau et l'ingestion des cristaux solides sont dangereux.
- En solution concentrée, il colore la peau et le linge en formant des taches violettes qui brunissent avec le temps et s'enlèvent difficilement. Par contre, en solution diluée c'est un bon désinfectant.
- En pharmacie on peut le trouver sous forme de comprimé de 0,25 g qui dilués dans 2 L d'eau forme une solution pour les bains de bouche, un désinfectant pour les mains, le nettoyage des plaies. Certains traitements de l'eczéma ont été couronnés de succès en remplaçant à moindre coût la cortisone. [21–23]

◆ Applications médicales :

-Classiquement en bains de pieds ou de siège : diluer 1 à 2 comprimé de 0,25 grammes pour 1 litre d'eau

-En bains de bouche : 1 sachet pour 2 litres d'eau KMnO_4 (1/4 %).

-Eczéma : 1 comprimé à diluer dans 1 litre d'eau.

-Désinfectant pour les mains (1 %) (Solution de Dakin).

-Eczéma notamment mycosique, peut être utilisé dans le traitement symptomatique (désinfection locale) et compléter, voire remplacer, les traitements à base de cortisone.[23]

6. Etiquetage de la solution de dakin :

L'étiquetage doit être rédigé de telle façon que les informations critiques nécessaires à l'utilisation correcte et sûre d'un médicament soient clairement lisibles, facilement accessibles et compréhensibles. [24]

Les informations mentionnées sont importantes mais la manière dont elles sont exprimées l'est également, or sur le marché du médicament ce critère n'est pas toujours respecté.

Données qui doivent figurer sur l'emballage :

1. Nom du médicament.
2. Teneur en substances actives.
3. Liste des excipients.
4. Forme pharmaceutique et contenu.
5. Mode d'utilisation et voie(s) d'administration.
6. Mise en garde spéciale selon laquelle le médicament doit être maintenu hors de portée et de la vue des enfants.
7. Autre(s) mise(s) en garde spéciale(s), si nécessaire.
8. Date de péremption.
9. Précautions particulières de conservation.
10. Précautions particulières relatives à l'élimination des médicaments non utilisés ou des déchets dérivés de médicaments (si d'application).
11. Nom et adresse du titulaire d'autorisation.
12. Numéro d'autorisation de mise sur le marché et numéro de lot.
13. Classification générale pour la délivrance.
14. Instructions d'utilisation.
15. Informations en braille.[24]



Fig. 13 : Modèle d'étiquetage type

CHAPITRE
III
LE CONTROLE
DE LA QUALITE



INTRODUCTION :

A fin de garantir une qualité absolue du médicament, des tests sont réalisés tout au long de la chaîne de production, à partir de la matière première jusqu'au produit fini. Les contrôles microbiologiques et physicochimiques constituent une étape primordiale pour aboutir à un produit fini conforme aux spécifications préétablies.

La maîtrise des procédures de fabrication des médicaments nécessite une bonne préparation de l'environnement et du système, présentés par les 5M : Milieu, Matière, Main d'œuvre, Matériel et Méthode.

1. L'évaluation pharmaceutique :

L'évaluation pharmaceutique a pour objet de s'assurer de la qualité pharmaceutique. Autrement dit, le médicament tel qu'il est remis au malade doit être bien ce qu'il prétend être. C'est le domaine par excellence de la pharmacie et des pharmaciens. On se borne ici à quelques indications succinctes. La qualité pharmaceutique porte sur :

- l'origine des principes actifs et des excipients, les méthodes de synthèse chimique ou les procédés d'extraction et de purification à partir de matériels biologiques.
- les méthodes de fabrication et de mise en forme pharmaceutique.
- les méthodes de contrôle à tous les stades de fabrication, la qualité des ingrédients, la nature et la teneur maximale des impuretés.
- la conservation et la péremption ; la stabilité du produit est déterminée par des essais de vieillissement accélérés en conditions extrêmes ou en vraie grandeur.
- la date de péremption figure en clair sur le conditionnement.
- Les conditionnements : ils sont enregistrés et comportent un certain nombre de mentions légales.[25]

2. Le contrôle pharmaceutique :

2.1. Qualité d'un médicament dans l'industrie :

L'industrie pharmaceutique doit fabriquer et fournir des médicaments adaptés à l'emploi, répondant aux exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et n'exposant les utilisateurs à aucun risque lié à des carences en matière de sécurité, de qualité, ou d'efficacité. La réalisation de cet objectif de qualité engage la responsabilité de la direction, de l'entreprise et le pharmacien responsable.

Elle requiert la participation et l'engagement du personnel dans les différents départements et à tous les niveaux de l'entreprise, des fournisseurs et des distributeurs. Pour atteindre plus sûrement cet objectif, l'entreprise doit posséder un système d'assurance qualité bien conçu, correctement mis en œuvre et effectivement contrôlé, système qui inclut le concept des pratiques de fabrication et ses règles de fonctionnement constitue le moteur de la qualité dans l'industrie pharmaceutique. [25]

2.2. Définition de la qualité :

Selon la norme ISO, la qualité est : « l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites. [26]

2.3. Contrôle :

Le mot contrôle peut-être utiliser dans le sens de vérification ou dans celui de maîtrise. Le contrôle consiste à mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et à comparer les résultats obtenus à des spécifications préétablies.[27]

Le contrôle de qualité constitue donc, qui permet de déceler les différents types d'erreurs qui existent lors des déterminations d'analyses quantitatives effectuées dans un laboratoire.[28]

- L'erreur peut être grossière lorsqu'elle est due au non-respect du protocole expérimental, à une confusion de réactif, de matériel, à une faute de calcul ou de transcription du résultat.

C'est le type d'erreur qui peut être évité. Sa fréquence dépend essentiellement du manipulateur (niveau de formation, cadence de travail, etc..).

- L'erreur est aléatoire lorsqu'elle se produit de façon fortuite ou accidentelle. Elle est due à l'impression d'une mesure consécutive à la défaillance momentanée du manipulateur ou d'un appareil.

- L'erreur systématique lorsqu'elle est due à un appareil dérégulé un mauvais réactif. [28]

2.4 Objectif du contrôle de la qualité :

Le contrôle de qualité consiste à déceler les erreurs dépassant les limites jugées raisonnables de manière à en corriger les causes ou à les prévenir. En général dans tout laboratoire, le contrôle du fonctionnement des appareils, de la manipulation ainsi que de la précision et l'exactitude d'une technique sont obligatoires. [29]

Le contrôle effectué à des points clés (points critiques) évite d'engager inopportunément des frais coûteux dans la suite des opérations. Le contrôle final détermine la conformité du produit aux objectifs et le contrôle de la conformité ont pour finalité de confirmer que le produit fabriqué localement ou importé répond aux normes homologuées et /ou aux spécifications légales et réglementaires qui le concernent, et en particulier aux prescriptions de l'article 3 de la loi n 89 - 09 de 07 février 1989(analyses de qualité , contrôle de conformité) :Décret exécutif n° 92 - 65 au 12 février 1992 relatif au contrôle de la conformité des produits fabriqués localement ou importés. [30]

2.5 Contrôle de qualité d'un médicament :

L'OMS s'occupe non seulement des aspects pharmaceutiques de la qualité des médicaments mais encore de l'innocuité et de l'efficacité intrinsèque de leurs principes actifs. [31]

•Le contrôle physico-chimique :

Il aura pour rôle de vérifier la structure de la molécule et d'établir les propriétés physiques et chimiques. Il a pour but ainsi de vérifier la substance annoncée (analyses qualitatives, réaction d'identification les plus sélectives possibles) et s'assurer de son bon usage, [32] la partie expérimentale de notre étude se consacre totalement au contrôle physico-chimique.

• Le contrôle microbiologique

Les contrôles microbiologiques doivent permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué, et minimisent les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication. [33]

• Le contrôle toxicologique

Les molécules destinées à la thérapeutique humaine doivent subir avant tout essai clinique des tests de toxicité aiguë et chronique sur les animaux. [34]

Ces tests toxicologiques permettent d'éliminer de très nombreuses molécules dont les risques outrepassent les avantages .[35]

2.5.1 Contrôle microbiologique :

2.5.1.1 Introduction

Ce type de contrôle concerne les micro-organismes (MO) vivants tels que les levures, moisissures, bactéries et virus. Ces organismes ont besoin, pour se développer et se multiplier, de conditions d'humidité et de chaleur. Nous devons donc veiller à maîtriser ces différents paramètres afin de minimiser le risque de développement de MO. [36]

La présence de MO dans les préparations stériles peut engendrer différents problèmes. D'une part si des MO pathogènes ou toxiques sont présents, ils peuvent transmettre leur pouvoir pathogène ou toxique au patient. D'autre part, certains MO peuvent relarguer des endotoxines qui sont responsables de l'effet pyrogène. Ces derniers sont surtout des bactéries à Gram négative, car elles disposent d'une membrane externe riche en lipopolysaccharides. [36]

Le lipopolysaccharide contient un lipide appelé lipide A. Lors de la lyse de la bactérie, ce lipide A va se retrouver dans l'environnement et potentiellement peut être transporté jusque le produit à répartir. Le lipide A une fois dans le corps humain va être phagocyté par les macrophages ce qui va induire une réaction immunitaire de type inflammatoire, dont l'effet pyrogène est un des effets. [36]

On entend par bio-contamination « la contamination d'une matière, d'un appareil, d'un individu, d'une surface, d'un liquide, d'un gaz ou de l'air par des particules viables ». [37]

Les microorganismes peuvent être détectés et quantifiés par des techniques de microbiologie (empreinte sur support gélosé, frottis...). Ils peuvent avoir deux origines :

-Une origine exogène : les MO proviennent de l'environnement ou d'un contact direct avec l'être humain.

-Une origine endogène : les MO proviennent de ce qui est contaminé. [37]

2.5.1.2 Conséquence des bio-contaminations

La bio-contamination peut être responsable :

- D'une altération de l'aspect, de l'odeur voir du gout d'un produit. (Les MO responsables sont nommés flores d'altération)
- Et/ou d'une pathologie soit en contaminant directement l'homme, soit en contaminant un produit qui devient alors impropre à la consommation et risque d'entraîner des pathologies chez le consommateur. [38]

2.5.1.3 Quand suivre la bio-contamination ?

La fabrication de produits pharmaceutiques nécessite des contrôles très sévères pour garantir leur qualité microbienne et leur composition. Ces tests de contrôle microbiologique sont réalisés tout au long de la chaîne de production, de la matière première au produit fini et permettent par exemple de vérifier :

- La stérilité : aucun micro-organisme ne doit être présent.
- L'absence de bactéries pathogènes, comme *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, ou *Salmonella enterica*.
- La non-prolifération d'une bactérie commensale (normalement présente chez l'homme et banale en faible concentration) au-delà d'un certain seuil. [38]

2.5.1.4 Les matières premières

Celles-ci interviennent dès le début du processus de fabrication, il est donc indispensable que leur qualité microbiologique soit vérifiée. De plus, elles sont souvent coûteuses. L'industriel a donc l'obligation de les contrôler dès réception, et de fournir un certificat d'analyse prouvant la conformité de la charge microbienne (en UFC/g ou UFC/ml). Il doit également les stocker et les utiliser dans un environnement propre. [39]

2.5.1.5 L'eau :

L'eau purifiée est la plus utilisée dans l'industrie pharmaceutique. Elle est utilisée en tant qu'excipient pour reconstituer un médicament lors des étapes de synthèse du principe actif (PA) ou de la formulation du produit fini ou comme élément principal de nettoyage des cuves, des équipements ou des emballages primaires. Différentes qualités d'eau sont nécessaires selon l'utilisation qui en serait faite. Les différentes qualités d'eau se différencient par leur pureté physico-chimique et microbiologique. Les pharmacopées décrivent ces qualités requises pour chacune des eaux « monographies » et les méthodes d'analyse pour accepter leur conformité et leur mode de génération. [39]

• Eau purifiée (EP)

Eau destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes, sauf exception justifiée et autorisée. On distingue deux types d'eau purifiée : [39]

-Eau purifiée en vrac :

L'eau purifiée en vrac est conservée et répartie dans des conditions visant à empêcher la croissance de microorganismes et à éviter toute autre contamination.

-Eau purifiée conditionnée en récipients :

L'eau purifiée en vrac répartie en récipients est conservée dans des conditions visant à assurer la qualité microbiologique requise. Elle est exempte de tout additif. [39]

• Eau hautement purifiée (EHP) :

Eau destinée à être utilisée dans la préparation de médicaments lorsqu'une eau d'une qualité biologique élevée est nécessaire, sauf dans les cas où l'emploi d'Eau pour préparations injectables est requis. [39]

• Eau pour préparations injectables (Eau PPI)

Eau destinée soit à la préparation de médicaments pour administration parentérale à véhicule aqueux (eau pour préparations injectables en vrac), soit à la dissolution ou la dilution de substances ou préparations pour administration parentérale (eau stérilisée pour préparations injectables). [39]

2.5.1.6 Tests sur le produit pendant le processus de fabrication :

La pharmacopée fixe des spécifications microbiologiques sur le produit fini selon sa forme pharmaceutique. Les industriels réalisent des tests microbiologiques tout au long de processus de fabrication sur le produit afin de maîtriser au mieux la bio-contamination et d'obtenir un résultat acceptable sur le produit fini. Pour cela, le procédé de fabrication est étudié en détail, les étapes dites « critiques » sont sélectionnées afin de réaliser des analyses microbiologiques sur le produit intermédiaire. Des spécifications en interne sont alors établies : la contamination résiduelle obtenue sur le produit intermédiaire doit être inférieure à la limite préalablement fixée. Cette démarche est particulièrement importante sur les procédés biologiques. [36]

2.5.1.7 Le suivi environnemental

La fabrication de médicaments stériles doit obligatoirement se faire dans des Zones Atmosphère Contrôlées (ZAC). On entend par ZAC une pièce dont « le contrôle de la contamination particulaire et microbienne dans l'environnement est défini, construit et utilisé de façon à réduire l'introduction, la multiplication ou la persistance de contaminants » [40].

• Classe A

C'est la classe la plus contraignante, où l'environnement de production doit être le plus stérile possible. Les postes de travail sous flux d'air laminaire répondant aux conditions requises pour ce type d'opérations. Afin de garantir le maintien de cette classe, des points de prélèvements sont réalisés afin de suivre la conformité réglementaire. Sont identifiés les points où sont réalisées les opérations à haut risque, tels que le point de remplissage, les emplacements des bols vibrants de bouchons, les ampoules et les flacons ouverts ou les points de raccordements aseptiques. [36]

• Classe B

Elle est utilisée dans le cas d'opérations aseptiques de préparation et de remplissage. La classe B est l'environnement immédiat d'une zone de travail de classe A. [37]

- **Classes C et D**

Ce sont des zones à atmosphère contrôlée destinées aux étapes moins critiques de la fabrication des médicaments stériles, Un programme de suivi environnemental couvrant tous les postes de production incluant l'air, les sols, les murs, et les surfaces des équipements doit être mis en place. Ce suivi doit obligatoirement inclure les points critiques qui entrent en contact direct avec les produits, le contenant ou le système de fermeture de ce contenant. [40]

Le suivi environnemental doit être « procédure », c'est-à-dire que des procédures doivent être rédigées et respectées. Ce suivi est ainsi défini en termes de durée, fréquence et localisation (points de prélèvement). Il concerne les particules et les MO potentiellement présents dans les ZAC. [40]

Dans les BPF, des limites de contamination des surfaces en cours d'activité sont données en fonction de la classe d'air dans laquelle se trouve cette surface.

2.5.1.8 Contrôle microbiologique de l'air

L'air est un important vecteur de contamination. On y trouve surtout des bactéries à Gram + (Micrococcus, Bacillus), et des spores de champignons. Les micro-organismes de l'air sont présents sur des particules de plus grande taille (squames, microgouttelettes de salive, poussières). [37]

- **Méthode par sédimentation : prélèvement passif de l'air :**

Une boîte de Pétri contenant un milieu gélosé est laissée ouverte pendant une durée prédéterminée afin de recueillir les particules par sédimentation.

Cette méthode simple à mettre en œuvre présente l'inconvénient majeur de la durée de prélèvement. [33]

- **Méthode par aspiration : prélèvement actif de l'air :**

Des biocollecteurs d'air microbien sont utilisés afin de réaliser le prélèvement. Un certain volume d'air est aspiré au travers d'un crible qui permet de faire s'impacter les MO et particules sur une boîte de Pétri contenant un milieu gélosé. Le volume aspiré doit être représentatif de la zone considérée. Le débit de l'air doit être suffisant pour pouvoir prélever 1 m³ d'air dans un temps raisonnable et afin d'obtenir une vitesse d'impaction appropriée, et

d'assurer l'impaction des particules tout en assurant la conservation de la viabilité des particules. Cette méthode nécessitant l'usage d'un équipement présente également l'inconvénient majeur de la durée de prélèvement. [33]

2.5.1.9 Contrôle microbiologique des surfaces

Toutes les surfaces doivent faire l'objet d'un suivi, que ce soient les sols, les murs ou les surfaces des équipements. Différentes méthodes existent. Celles-ci sont propres à chaque entreprise et doivent avoir été validées par des tests appropriés.

◆ Méthodes par empreinte :

a- Boîte contact :

Il s'agit d'une boîte de Pétri possédant un ménisque de milieu de culture convexe. La boîte est fixée à un appareil permettant une application facilitée sur la surface à contrôler : l'applicateur de boîte contact. Il permet d'appliquer une pression définie et un temps de contact défini. Cet appareil dispose d'une alarme émettant un son indiquant la fin du prélèvement lorsque le temps et la force d'application ont été respectés. On applique directement ce milieu de culture sur la surface à prélever. [38]

b- Lame gélosée :

Elle est recouverte de chaque côté par un milieu de culture. On applique directement le milieu de culture sur la surface à contrôler.

c- Pétri film

Il s'agit d'un milieu gélosé déshydraté placé entre deux films. On l'applique directement sur la surface à contrôler après réhydratation

La méthode d'utilisation des pétri films :

- Sortir les PETRIFILMS de leur emballage.
- Soulever doucement le film supérieur avec lequel la gélose se décolle, en évitant de toucher cette gélose.

- Appliquer le cercle de gélose du film supérieur sur la surface à contrôler. A l'aide d'un doigt, assurer le contact entre la gélose et la surface en appuyant doucement sur la face externe du film supérieur sans l'écraser.
- Laisser en contact environ 10 secondes.
- Retirer doucement le PETRIFILM de la surface, refermer le PETRIFILM sans toucher ni endommager la gélose. Bien noter sur le bord du PETRIFILM, l'établissement prélevé ou le numéro de dossier, le type de surface contrôlée avec la date du jour.
- Désinfecter à l'aide d'une lingette la surface prélevée afin d'éliminer les traces de gélose ou remettre à laver. [38]

◆ **Méthode par écouvillonnage :**

Un écouvillon sec ou humidifié est frotté contre la surface à contrôler. Cet écouvillon sert ensuite à ensemer des milieux de culture.

◆ **Méthode par chiffonnettes ou épongettes :**

La méthodologie est identique à l'écouvillonnage. Après prélèvement, les milieux de culture sont mis à incuber à température adéquate. Plusieurs approches sont donc mises en œuvre pour réaliser le contrôle des surfaces, caractérisées par certaines limites. Elles sont complémentaires ou spécifiques et donc adaptées selon le besoin.

2.5.1.10 Contrôle du personnel :

Le personnel est un vecteur potentiel important de contamination croisée. Tous les membres du personnel doivent être conscients des principes des bonnes pratiques de fabrication qui les concernent. Les BPF leur consacrent même un chapitre entier.

L'hygiène du personnel est primordiale pour réduire le risque de contamination des produits fabriqués. Le respect de ces règles d'hygiène doit être observé par tout individu pénétrant dans les zones de fabrication et de contrôle. Ainsi, dans chaque zone d'activité, le personnel porte une tenue adaptée aux classes de risque des produits manipulés. Le passage d'une zone

classée à une autre s'effectue par l'intermédiaire d'un sas personnel faisant office de vestiaire. Les techniques d'habillage, de lavage et de désinfection des mains et l'utilisation des sas sont acquises par le personnel et elles sont consignées dans les procédures. Cheveux et barbes doivent être couverts. [38]

Pour éviter tout contact direct entre main et produit, des gants sont portés et changés régulièrement pour éviter la contamination croisée.

Dans les zones les plus sensibles, un vêtement en fil continu est recommandé afin de :

- éviter le transfert de contaminant par les fibres,
- faciliter l'élimination des contaminants non solubles lors du lavage,
- permettre le contrôle particulier.

Les tenues de travail ne doivent pas comporter des aspérités susceptibles de retenir les contaminants. Il faut proscrire en particulier : poches, ceintures, cols abattus, porte badges, manchettes, etc. [38]

Des échantillons microbiologiques des surfaces des gants de chaque opérateur doivent être prélevés. Des prélèvements supplémentaires peuvent être réalisés pour le personnel travaillant en zones de classe A/B, par exemple un contact de la cagoule, des avant-bras et du torse.

De plus, chaque personne travaillant dans les locaux de production suit au préalable des formations qui la certifient à exercer les tâches qui lui sont confiées. Le personnel doit être correctement formé et qualifié pour réaliser toute opération qui est spécifique à son poste de travail. L'entreprise est particulièrement vigilante pour les opérations manuelles telles que le conditionnement de produits semi-finis. Cette formation et cette qualification initiale sont ensuite relayées par une formation continue et une revalidation périodique qui assure le respect des bonnes pratiques de production. [40]

2.5.2 Evaluation et Analyse physico-chimique :

Sous forme d'une approche expérimentale, l'évaluation physico-chimique est exposée avec dans la partie pratique de notre étude (analyses qualitatives, réaction d'identification les plus sélectives possibles...)

PARTIE II

PARTIE EXPERIMENTALE.



Matériel Et Méthodes.



INTRODUCTION

La partie expérimentale de notre travail est un ensemble de tests effectués selon des méthodes multiples (colorimétrique, complexométrique, volumétrique, spectrophotométrique, pH métrique...)

Ces méthodes sont adaptées et font partie intégrante de la pharmacopée européenne (huitième édition 2006) afin de garantir la conformité des dosages réalisés sur les échantillons sélectionnés de la solution de Dakin.

Le contrôle de la qualité inclue la vérification de l'identité, de la pureté, et de la teneur mentionnée par le fabricant lors de l'enregistrement du produit, et aboutit à des résultats qui seront sujets d'interprétation et de discussion.

1. Matériels et Méthodes :

1.1 Matériels :

1.1.1. Échantillonnage :

L'échantillonnage est la sélection d'une partie dans un ensemble en vue de sélectionner une série d'échantillons à étudier, dans notre partie expérimentale nos essais se portent sur un total de huit (08) échantillons de la solution de Dakin :

- Six (06) échantillons de différents laboratoires locaux.
- Un (01) échantillon d'un laboratoire étranger.
- Un (01) échantillon issu d'une préparation officinale.

Le tableau suivant présente et détaille la répartition de ces échantillons ainsi que les différentes caractéristiques pour chaque produit :

Tableau 5 : Caractéristiques des échantillons de la solution de Dakin.

Illustration de l'échantillon	Caractéristiques de l'échantillon
	<p>Laboratoire fabricant : Cooper</p> <p>Provenance : Melun</p> <p>Volume : 250 ml</p> <p>Date de fabrication : Non mentionné</p> <p>Date d'expiration : 01-2019</p> <p>Caractéristique du flacon :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Flacon en polyéthylène de couleur blanche. - Etiquette avec une notice bien détaillée. - Bouchon bien serré de type compte-goutte.
	<p>Laboratoire fabricant : Eliospharm.</p> <p>Provenance : Draa El Mizane, Tizi-Ouzou</p> <p>Volume : 250 ml</p> <p>Date de fabrication : 10-2017</p> <p>Date d'expiration : 04-2019</p> <p>Caractéristique du flacon :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Flacon en polyéthylène de couleur blanche. -Etiqueté. -Bouchon simple.

	<p>Laboratoire fabricant : Riadhpharm.</p> <p>Provenance : Chlef</p> <p>Volume : 500 ml</p> <p>Date de fabrication : 10-2016</p> <p>Date d'expiration : 10-2019</p> <p>Caractéristique du flacon :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Flacon en polyéthylène de couleur blanche. -Etiqueté. -Bouchon bien serré de type compte-goutte.
	<p>Laboratoire fabricant : Sabipharm.</p> <p>Provenance : Blida</p> <p>Volume : 250 ml.</p> <p>Date de fabrication : 01-2017</p> <p>Date d'expiration : 01-2020</p> <p>Caractéristique du flacon :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Flacon en polyéthylène de couleur blanche. -Etiqueté. -Bouchon bien serré de type compte-goutte.
	<p>Laboratoire fabricant : Ikilab.</p> <p>Provenance : Khemiss Elkhechna-Boumerdes.</p> <p>Volume : 250 ml.</p> <p>Date de fabrication : 09-2017.</p> <p>Date d'expiration : 09-2018.</p> <p>Caractéristique du flacon :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Flacon en polyéthylène de couleur blanche. - Etiqueté. -Bouchons compte-goutte.

	<p>Laboratoire fabricant : C.V.P.P</p> <p>Provenance : Boudouaou-Boumerdes.</p> <p>Volume : 250 ml.</p> <p>Date de fabrication : 11-2017.</p> <p>Date d'expiration : 11-2018.</p> <p>Caractéristique du flacon :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Flacon en polyéthylène de couleur blanche. -Etiqueté. -Bouchon simple bien serré.
	<p>Laboratoire fabricant : Teralab.</p> <p>Provenance : Cheraga-Alger.</p> <p>Volume : 250 ml.</p> <p>Date de fabrication : Non mentionnée.</p> <p>Date d'expiration : 04-2020</p> <p>Caractéristique du flacon :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Flacon en polyéthylène de couleur blanche. -Etiqueté. -Bouchon simple.
	<p>Laboratoire fabricant : Pharmacie SAADI</p> <p>Provenance : Lakhdaria-Bouira.</p> <p>Volume : 250 ml.</p> <p>Date de fabrication : Non mentionnée.</p> <p>Date d'expiration : Non mentionnée.</p> <p>Caractéristique du flacon :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Petit flacon en polyéthylène, transparent. - Etiqueté. - Bouchon bien serré.

Notre étude s'est déroulée au laboratoire de pharmacie galénique de la faculté de médecine de Tizi Ouzou pour accomplir notre contrôle de la qualité des échantillons de la solution de Dakin, nous avons établi un plan en nous référant aux exemples de manuels des autres études effectuées auparavant ainsi qu'au référentiel BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication) 2014.

Nous avons ensuite dressé un protocole détaillant l'approche quantitative et les essais physico-chimiques de chaque paramètre à quantifier, la totalité de l'instrumentation, réactifs, appareillage, verreries sont fournis par le laboratoire de pharmacie galénique et sont cités en dessous :

1.1.2. Réactifs :

Tableau 6 : Réactifs utilisés.

Réactifs	Caractéristiques
Acide chlorhydrique	<p>Aspect : Liquide fumant, incolore ou jaunâtre, ininflammable.</p> <p>Masse molaire : 36,461 g/mol ;</p> <p>Classification de CIRC : groupe 3</p> <p>Classification de SGH : Irritant et corrosif pour la peau, les yeux, les voies respiratoires et digestives.</p> <p>Prévention : - Port d'équipement de protection individuelle peut s'avérer nécessaire - Il convient d'ajouter l'acide dans l'eau.</p>
Phénolphtaléine	<p>Aspect : cristaux blancs</p> <p>Masse molaire : 318,3228 g/mol</p> <p>Classification de CIRC : Groupe 2B</p> <p>Classification de SGH : toxique</p>
Carbonate de sodium	<p>Aspect : Solide poudreux ou en cristaux, blanc, inodore</p> <p>Masse molaire : 105,9884 g/mol</p> <p>Classification de SGH : Irritant faible de la peau et un irritant sévère des yeux.</p> <p>Prévention : - Porter un appareil de protection des yeux ; - Éviter tout contact avec la peau.</p>
Acide acétique	<p>Aspect : Liquide incolore, d'odeur âcre et fortement vinaigrée</p> <p>Masse molaire : 60,052 g/mol</p>

	<p>Classification de SGH : Irritant et corrosif pour la peau, les yeux, les voies respiratoires et digestives.</p> <p>Prévention : - Port d'équipement de protection individuelle peut s'avérer nécessaire</p>
Iodure de potassium	<p>Aspect : Solide poudreux ou en cristaux, blanc, inodore</p> <p>Masse molaire : 166,0028 g/mol</p> <p>Classification de SGH : toxicité à cause de l'iode.</p> <p>Prévention : - Ne pas respirer les poussières/fumées/aérosols. -Ne pas manger, boire ou fumer en manipulant ce produit. -Se laver les mains soigneusement après manipulation.</p>
Thiosulfate de sodium	<p>Aspect : poudre blanche, inodore.</p> <p>Masse molaire : 158,108 g/mol</p> <p>Classification de SGH : Irritation possible</p>
Amidon	<p>Aspect : poudre blanche inodore</p>
Nitrate d'argent	<p>Aspect : cristaux inodores, incolores transparents ou blancs</p> <p>Masse molaire : 169,8731 g/mol</p> <p>Classification de SGH : corrosif, Dangereux pour l'environnement,</p>
Chlorure de potassium	<p>Aspect : cristal incolore, hygroscopique, incolore à blanc</p> <p>Masse molaire : 74,551 g/mol</p> <p>Classification de SGH : Irritation possible des yeux ,des voie respiratoire supérieur.</p>
Chromate de potassium	<p>Aspect : Cristaux jaunes citron inodore</p> <p>Masse molaire : 194,1903 g/mol.</p> <p>Classification de SGH : Dangereux pour l'environnement, irritant.</p>
Permanganate de potassium	<p>Aspect : cristaux violet foncé, prismes violets à éclat métallique</p> <p>Masse molaire : 158,0339 g/mol</p> <p>Classification de SGH : comburant, corrosif et irritant.</p>

Acide oxalique	<p>Aspect : cristaux incolores inodores</p> <p>Masse molaire : 90,0349 g/mol</p> <p>Classification de SGH : nocif, corrosif, toxique et irritant .</p>
Acide sulfurique	<p>Aspect : liquide hygroscopique, huileux, incolore, inodore</p> <p>Masse molaire : 98,078 g/mol</p> <p>Classification de SGH : corrosif, toxique et infectieux.</p>
Bicarbonate de sodium	<p>Aspect : solide blanc en prisme (pur), mais aussi en pratique de formes variables.</p> <p>Masse molaire : 84,0066 g/mol</p>
Eau de javel	<p>Aspect : solution limpide, jaunâtre, d'odeur caractéristique</p> <p>Masse molaire : 74,442 g/mol</p> <p>Classification de SGH : Dangereux pour l'environnement, corrosif</p>
Solution tampon de PH	<p>Aspect : solution incolore</p>

- **Appareillage :**

- Spectrophotomètre UV (BIOMATE 3)
- PH mètre (METTLER TOLEDO)
- Agitateur magnétique.

- **Verrerie :**

- Bécher de 100 ml.
- Fiole de 25 ml.
- Fiole de 50 ml.
- Fiole de 100 ml.
- Fiole de 250 ml.
- Eprouvette.
- Burette gradué.
- Flacon en verre de 100 ml.
- Plaque chauffante.
- Erlenmeyer de 250 ml.

- Erlenmeyer de 100 ml.
- Pipette jaugée de 5 ml.
- Pipette jaugée de 20 ml.
- Bain marie.

1.2. Méthodes :

1.2.1. Mesure du pH :

➤ Principe :

L'acidité d'une solution au sens de Brønsted est liée à la concentration en ions H_3O^+ .

On évalue l'acidité d'une solution en utilisant le pH (potentiel Hydrogène), dont la définition a été proposée par Sorensen en 1909 : [41]

$$\text{pH} = -\log_{10} \cdot A_{\text{H}_3\text{O}^+}$$

Pour des solutions suffisamment diluées, $A_{\text{H}_3\text{O}^+} = [\text{H}_3\text{O}^+]$. Le pH est alors défini par :

$$\text{pH} = -\log_{10} \cdot [\text{H}_3\text{O}^+]$$

En pratique, cette formule est utilisable tant que $[\text{H}_3\text{O}^+] < 1\text{M}$, soit tant que $0 \leq \text{pH} \leq 14$.(24)

Différentes méthodes sont utilisées pour mesurer le pH, parmi lesquels on trouve :

- Le papier pH qui s'agit de bandelettes de papier imprégnées de réactifs qui changent de couleur selon le pH de la solution ; [41]

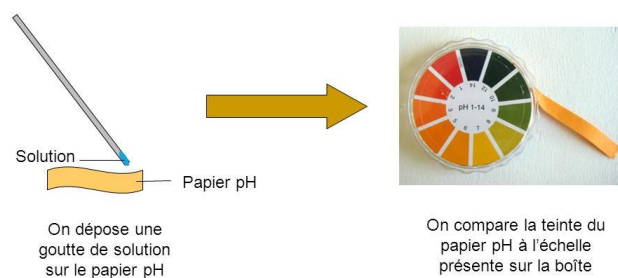


Fig 14 : Mesure de Ph avec du papier pH

- Des indicateurs colorés qui sont des substances qui présentent une coloration différente selon le pH de la solution ; [41]

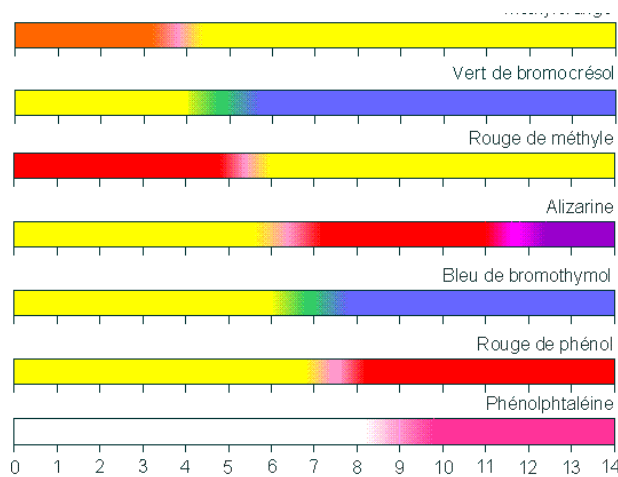


Fig 15 : Quelques palette d'indicateur coloré.

- Le pH mètre qui est un appareil de mesure qui permet de déterminer avec précision le pH d'une solution. [41]

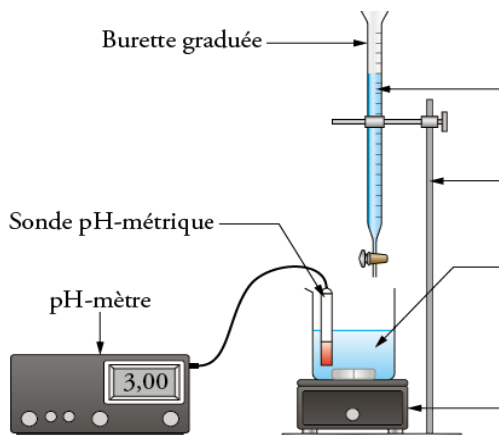


Fig 16: Mesure du pH par pH mètre.

➤ Étalonnage du pH mètre :

- Préparation du matériel, Prenez la sonde et enlevez le bouchon.
- Versez de l'eau distillée dans un bécher puis plongez la sonde dans ce bécher.
- Allumer le pH mètre (METTLER TOLEDO).
- Versez la solution tampon (pH 7) dans un bécher et mettez-y l'aimant et posez le tout sur l'agitateur.

- Retirez la sonde de l'eau distillée, essuyez-la, puis plongez la dans le bécher contenant la solution de pH 7.
- Mettez l'agitateur magnétique en marche sur une vitesse faible tout en faisant attention que l'aimant ne touche pas la sonde.
- Allumez le pH mètre en appuyant sur le bouton (ON) ;
- Puis appuyez sur CAL, et attendre jusqu'à stabilisation de la valeur, si le pH inscrit n'est pas égal à 7, il faut donc procéder à un paramétrage le régler à 7.
- Refaire les mêmes opérations pour les étalons à pH égal à 4 et 9.
- En fin appuyez sur le bouton READ. [41]

➤ **Mesure du pH d'une solution de Dakin :**

- La sonde est toujours conservée dans de l'eau distillée. Si elle ne sert pas, la tremper dans le chlorure de potassium (KCl).
- Avant d'effectuer une mesure, on rince toujours la sonde avec l'eau distillée, puis on l'essuie délicatement.
- Pour une bonne mesure de pH, la solution devra être agitée à l'aide d'un barreau magnétique (assure l'homogénéité de la solution) ;
- On plonge la sonde dans la solution et on lit le pH (on fera attention à ce que le barreau magnétique ne touche pas l'électrode) ;
- On effectue une mesure en continu, on laissera la sonde dans la solution, si on change de solution, on rincera et on essuiera la sonde tout en mettant l'appareil en position repos. [41]



Fig. 17: pH mètre (METTLER TOLEDO).

1.2.2. Contrôle de la concentration des bases :

➤ Dosage des bases :

Le dosage des bases contenus dans nos échantillons est basé principalement sur le dosage des ions hydrogencarbonate (HCO_3^-) et dihydrogéné-phosphate de sodium (NaH_2PO_4) en utilisant la méthode pH-métrique.

◆ L'ion hydrogencarbonate

✓ Principe :

L'ion hydrogencarbonate est un ampholyte qui se comporte soit comme une base, soit comme un acide. Pour choisir les conditions du titrage, nous utilisons le diagramme de distribution des espèces en fonction du pH. [42]

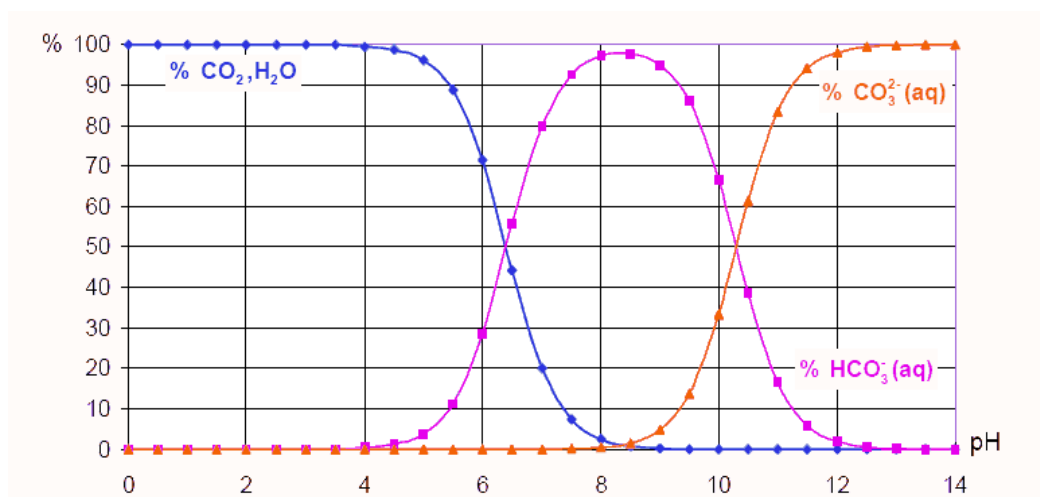


Fig 18 : Diagramme de distribution des carbonates en fonction de pH.

Parmi la famille des carbonates, on rencontre l'ion hydrogencarbonate, de formule chimique $\text{HCO}_3^-(\text{aq})$ appelé aussi ion bicarbonate, à ne pas confondre avec l'ion carbonate CO_3^{2-} , on trouve aussi l'acide carbonique $\text{CO}_2, \text{H}_2\text{O}$. [42]

L'ion hydrogencarbonate appartient à deux couples acide/base.

- $\text{CO}_2, \text{H}_2\text{O}(\text{aq}) / \text{HCO}_3^-(\text{aq})$ $\text{pK}_{\text{A}1}=6,4$
- $\text{HCO}_3^-(\text{aq}) / \text{CO}_3^{2-}(\text{aq})$ $\text{pK}_{\text{A}2}=10,3$

Par lecture du graphe :

- Pour $\text{pH} < 4,5 \rightarrow$ l'espèce $\text{CO}_2, \text{H}_2\text{O}$ représente plus de 99% des espèces de ces couples.

- Pour $\text{pH} > 12 \rightarrow$ plus de 99 % des espèces des couples sont sous la forme de CO_3^{2-} .

Pour la solution du Dakin dont le ph est généralement compris entre 8 et 10, l'espèce HCO_3^- représente plus de 95 % des espèces. [42]

❖ L'ion dihydrogéo-phosphate de sodium :

Les trois sels sodiques de l'acide phosphorique H_3PO_4 sont : le dihydrogénophosphate de sodium, NaH_2PO_4 (ou phosphate monosodique), le monohydrogénophosphate de sodium, Na_2HPO_4 (phosphate disodique), et le phosphate de sodium, Na_3PO_4 (ou phosphate trisodique).[43]

Tout comme l'ion HCO_3^- , les ions H_2PO_4^- et HPO_4^{2-} sont des ampholytes. H_2PO_4^- est la base conjuguée du couple $\text{H}_3\text{PO}_4 / \text{H}_2\text{PO}_4^-$ suivant l'équilibre :



H_2PO_4^- est l'acide conjugué du couple $\text{H}_2\text{PO}_4^- / \text{HPO}_4^{2-}$ suivant l'équilibre :



L'ion HPO_4^{2-} est la base conjuguée du couple $\text{H}_2\text{PO}_4^- / \text{HPO}_4^{2-}$ suivant l'équilibre.

Il est en même temps l'acide conjugué du couple $\text{HPO}_4^{2-} / \text{PO}_4^{3-}$ suivant l'équilibre :



Le calcul du pH des solutions des sels ampholytes NaH_2PO_4 et Na_2HPO_4 se fait sur base de la relation : [43]

$$\text{pH} (\text{H}_2\text{PO}_4^-) = 1/2 (\text{pK}_{a1} + \text{pK}_{a2}) \simeq 4,7$$

$$\text{pH} (\text{HPO}_4^{2-}) = 1/2 (\text{pK}_{a2} + \text{pK}_{a3}) \simeq 10$$

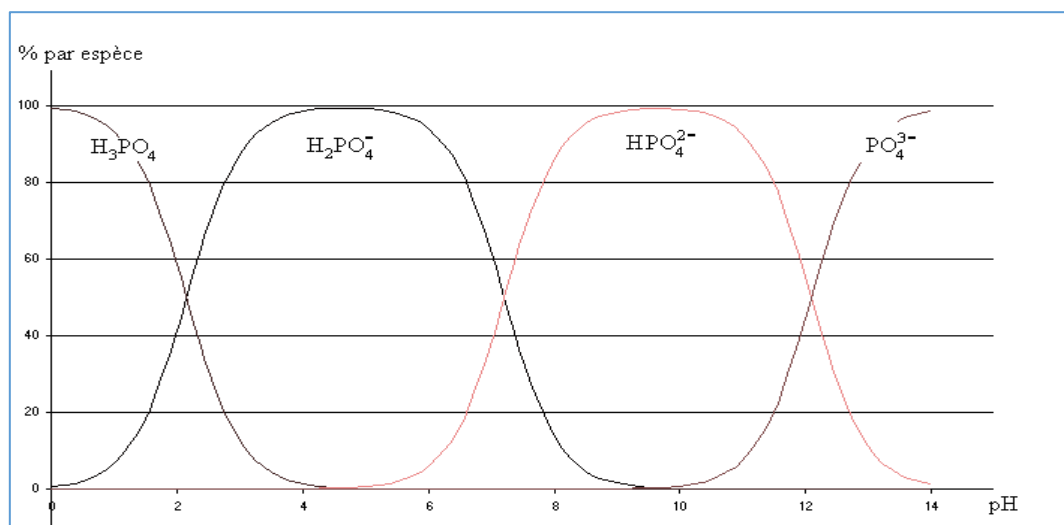


Fig 19 : Diagramme de distribution des sels phosphoriques en fonction de ph.

➤ **Réactifs utilisés :**

- Acide chlorhydrique 0,1 N exactement titré,
- Phénolphthaléine (zone de virage entre pH 8,2 et 10),
- Carbonate de sodium Na_2CO_3 ($M = 106 \text{ g.mol}^{-1}$).

➤ **Mode opératoire :**

✓ **Préparation des solutions :**

▪ **Préparation d'une solution de Na_2CO_3 à $0,1 \text{ mol. L}^{-1}$:**

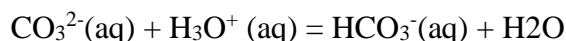
Peser environ 0,3 g du Na_2CO_3 , introduire le solide dans une fiole de 25 ml et dissolvez dans l'eau distillée. [44]

▪ **Préparation d'une solution de HCl à $0,1 \text{ mol. L}^{-1}$:**

À l'aide d'une éprouvette, prélever 0,8 ml de la solution concentrée de HCl ($d=1,18$) pour préparer 100 ml d'une solution 0,1 mol/L. Introduit ce volume dans la fiole de 100 ml contient déjà une quantité de l'eau distillée en agitant le mélange puis compléter au trait de jauge avec l'eau distillée. [44]

✓ **Étalonnage de la solution de l'acide chlorhydrique :**

Le but de cette partie est de déterminer avec précision la concentration (C_a) d'acide chlorhydrique ($\text{H}_3\text{O}^+ + \text{Cl}^-$) à l'aide d'une solution carbonate de sodium ($\text{Na}_2^{+} + \text{CO}_3^{2-}$) de concentration exactement égale à $C_B = 0,1 \text{ mol.L}^{-1}$; selon la réaction suivante :



$$\text{Avec: } C_a \cdot V_a = C_B \cdot V_B \text{ [44]}$$

✓ **Protocole expérimental :**

- Réaliser le montage approprié.
- Rincer la burette avec quelques millilitres de la solution carbonate de sodium de concentration C_B .
- La remplir avec cette solution et ajuster le niveau du liquide au zéro en veillant à ce que l'extrémité inférieure de la burette soit correctement remplie sans bulles d'air.
- Mettre dans un bécher de 100 ml exactement et avec précision, $V_a = 50 \text{ ml}$ de la solution d'acide chlorhydrique ($\text{H}_3\text{O}^+(\text{aq}) + \text{Cl}^-(\text{aq})$).
- Rajouter quelques gouttes d'indicateur coloré (phénolphthaléine)

- Pensez à mettre sous le bécher une feuille de papier blanc pour bien voir le changement de couleur [44]
- Ajouter gouttes à gouttes la solution de soude dans le bécher jusqu'à l'équivalence
- Relever le volume de soude V_{BE} versée pour obtenir l'équivalence.

✓ **Protocole de dosage des bases :**

- Remplir une burette graduée, avec une solution d'acide chlorhydrique de concentration $C_a = 0,1 \text{ mol. L}^{-1}$.
- Dans un bécher de 100 ml, introduire un volume 10 ml d'eau dakin et ajouter environ 10 ml d'eau distillée et placer le bécher sur un agitateur magnétique.
- Étalonner le pH-mètre, puis plonger la sonde pH-métrique dans la prise d'essai d'eau Dakin.
- Procéder au titrage en versant la solution d'acide chlorhydrique de ml en ml. On relèvera la valeur du pH après chaque ajout, resserrer les mesures lorsque les variations de pH augmentent. [44]

A l'équivalence : $C_a \cdot V_a = C_b \cdot V_b$ C_a : la concentration d'acide chlorhydrique,
 V_a : volume de HCl ajouter au point d'équivalence,
 C_b : la concentration des bases dans la solution de Dakin,
 V_b : volume des bases dans la solution de Dakin.

Norme : 0.18 mol/l



Fig 20 : Protocole de dosage ph-métrique des bases.

1.2.3. Contrôle de l'agent actif :

Définition :

On entend par "chlore actif" (available chlorine) la somme des ions ClO^- , des gaz HOCl et Cl_2 dissous dans l'eau (solution assez concentrée et alcaline).

Pour nos échantillons le chlore actif représente l'agent actif.

La teneur en chlore actif peut être exprimée :

- En pourcentage (poids/poids : p/p)
- En gramme par litre (poids/volume : p/v). [45]

➤ Principe :

Le dosage de la teneur en chlore actif se fait en deux étapes :

1. Oxydation de l'iodure de potassium en milieu acide.
2. Titration de l'iode libéré par une solution de thiosulfate de sodium 0,1 N : [45]

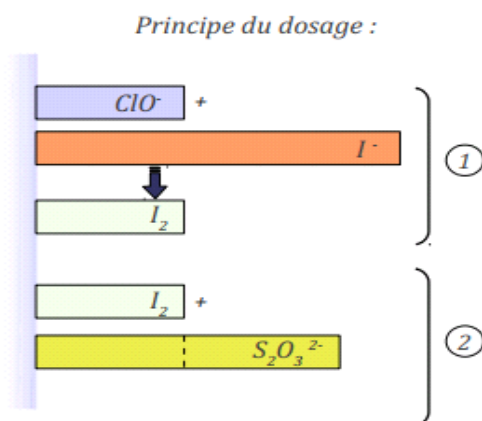


Fig 21 : Principe du dosage du chlore actif.

➤ Réactifs utilisés :

- Acide acétique pur cristallisable - CH_3COOH
- Iodure de potassium pur (KI)
- Thiosulfate de sodium
- Solution d'amidon soluble à 10 grammes par litre
- Eau distillée

- **Mode opératoire :**
- ✓ **Préparation des solutions :**

Solution A : Thiosulfate 0.1 mol/l

Volume de solution à préparer : 250 ml

Thiosulfate penta-hydraté : 6,20 g

Concentration de la solution $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$: 0,1 mol.L^{-1} [44]

Solution B : Amidon 10 g/l

Volume d'eau distillée : 50 ml

Quantité d'amidon : 0,5 g [44]

Solution C : Indicateur

Volume d'eau distillée : 200 ml

Quantité d'acide acétique glacial : 10 ml

Quantité de la solution B : 10 ml

Quantité d'iodure de potassium : 0,8 g [44]

Note : La solution B demandant d'être portée à ébullition puis refroidie, il est préférable de commencer par la préparation de celle-ci.

Solution A : solution de thiosulfate de sodium 0.1 mol/l

Dans la fiole jaugée, introduire :

- Le thiosulfate de sodium penta-hydraté.
- Mettre au volume avec de l'eau distillée.
- Fermer la fiole jaugée avec son bouchon puis secouer légèrement jusqu'à dissolution complète du thiosulfate de sodium.
- Noter la concentration de la solution sur la fiole. [44]

Solution B : solution d'amidon 10 g/l

Dans un flacon en verre de 50 ml, introduire :

- L'eau distillée.
- L'amidon.

- Insérer le barreau magnétique, et placer sur l'agitateur magnétique.
- Chauffer jusqu'à ébullition ($\sim 98^{\circ}\text{C}$) et jusqu'à dissolution complète de l'amidon (la solution devient transparente à la dissolution complète).
- Laisser refroidir à température ambiante. [44]

- **Solution C : solution indicateur**

Dans un flacon d'erenmeyer de 250 ml (à bouchon), introduire :

- L'eau distillée
- L'acide acétique
- La solution B
- L'iodure de potassium
- Bien agiter la solution jusqu'à dissolution de l'iodure de potassium
- Stocker la solution à l'abri de la lumière. [44]

➤ **Dosage des ions hypochlorite :**

- Rincer puis remplir la burette avec la solution A précisément jusqu'au niveau correspondant à 0 ml sur la graduation.
- Prélever 5 ml d'échantillon à analyser à l'aide de la pipette jaugée de 5ml et l'introduire dans un Erlenmeyer de 100 ml.
- Y ajouter 20 ml de la solution C prélevée à l'aide de la pipette jaugée de 20ml.
- Agiter avec un barreau magnétique.
- La solution doit devenir foncée (bleu-noir), si la solution ne se colore pas, ajouter une deuxième quantité de solution C.
- Avec la burette, ajouter goutte à goutte la solution A jusqu'au virage total de la solution (changement de couleur de la solution de bleu-noir à incolore).
- Si la solution est à nouveau bleue, ajouter goutte à goutte la solution A (thiosulfate de sodium) jusqu'au virage total. [46]

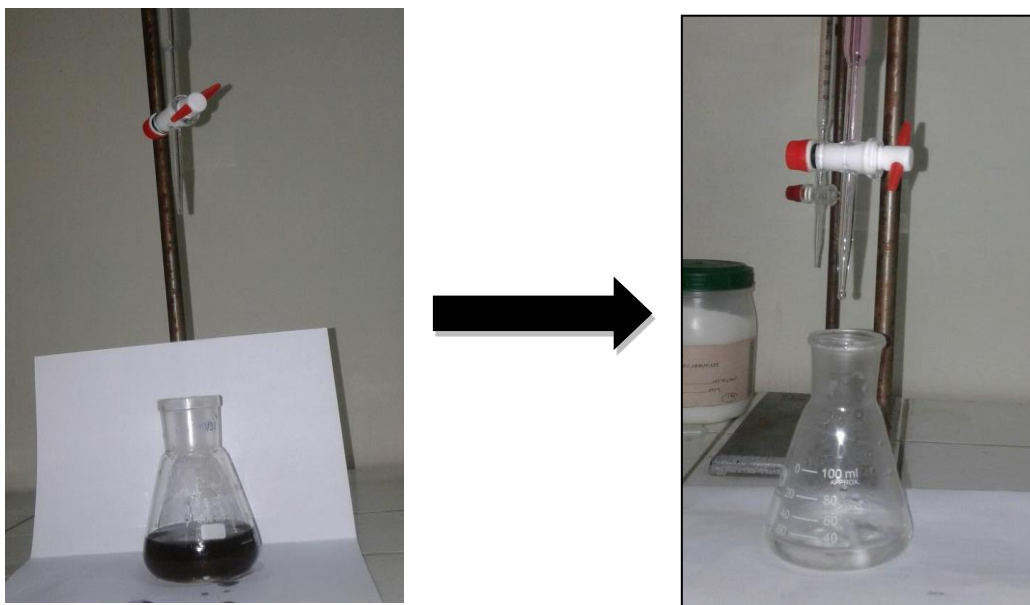
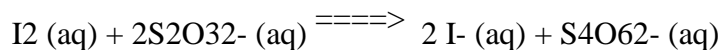
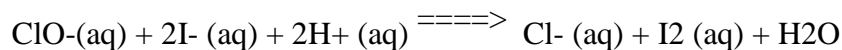


Fig 22 : Changement de couleur pendant le dosage du chlore actif.

➤ **Calcul de la concentration en chlore actif :**

Le calcul de la concentration se fait selon la formule suivante :

$$[\text{ClO}^-] = 5 \times \frac{C_{\text{thio}} \times V_{\text{Eq}}}{2 V_1} \quad , \quad m_{\text{Cl}_2} = 5 \times 0,1 \frac{C_{\text{thio}} \times V_{\text{Eq}} \times M_{\text{Cl}_2}}{2 \times V_1}$$



Norme : 0.07 mol/l

1.2.4 Contrôle des ions chlorures :

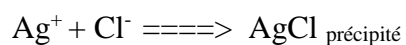
➤ **Principe de dosage :**

Les méthodes de titrages par le nitrate d'argent sont appelées méthodes argentométriques basés sur la formation de composés de solubilité limité.

Les ions Cl^- forment des composés insolubles avec les ions Ag^+ , ces ions pourront donc être dosés dans une solution par formation d'un précipité.

Nous allons utiliser la méthode de MOHR. Il s'agit de dosages par précipitation différentielle en milieu neutre. [47]

La solution de nitrate d'argent utilisée AgNO_3 est préalablement titrée à partir d'une solution étalon de chlorure de potassium(KCl).



Le chromate de sodium sert d'indicateur de fin de réaction pour le dosage des chlorures, bromures et cyanures car il réagit avec Ag^+ pour former un précipité rouge brique de chromate d'argent (Ag_2CrO_4) au point d'équivalence. [47]

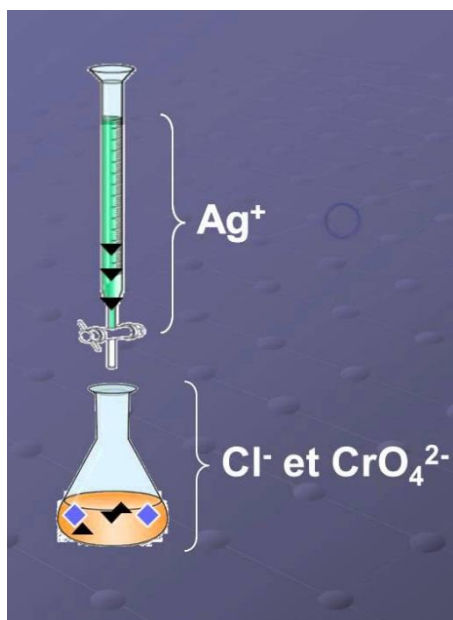


Fig 23 : Dosage argentimétrique des ions chlorure

➤ **Réactifs utilisés :**

- Nitrate d'argent AgNO_3 ($M= 169,87 \text{ g/mol}$).
- Chlorure de potassium KCl ($M= 74,5513 \text{ g/mol}$).
- Chromate de potassium K_2CrO_4 ($M= 194,1903 \text{ g/mol}$).

Mode opératoire :

➤ Préparation des solutions :

▪ Préparations de la solution d'AgNO₃ 0,05 mol.L⁻¹ :

On prépare 50 ml de la solution de nitrate d'argent à 5.10⁻² mol.L⁻¹, pour cela dissoudre 0,43 g d'AgNO₃ dans 50 ml d'eau distillée. Conserver à l'abri de la lumière. [44]

▪ Préparations de la solution de KCl 0,01 mol.L⁻¹ :

On dissout 0,04 g de chlorure de potassium dans de l'eau distillée de façon à obtenir 50 ml de solution à 10⁻² mol/L. [44]

▪ Préparations de la solution de K₂CrO₄ à 10% :

Pour préparer 25 ml d'une solution à 10% du chromate de potassium (K₂CrO₄) nous devons dissoudre 1,25 g de K₂CrO₄ (le poids de formule est 194,188 g/mol) dans l'eau distillée, et puis diluer la solution à un volume final avec de l'eau distillé. [44]

✓ Étalonnage de la solution de nitrate d'argent :

- Peser avec précision 50 mg de KCl. Verser ce sel avec 100 ml d'eau distillé dans une fiole jaugée de 250 ml, dissoudre totalement le sel puis compléter jusqu'au trait de jauge
- Remplir et faire le zéro de la burette avec la solution de nitrate d'argent
- Verser un volume de 20 ml de la solution de KCl à la pipette dans un bécher
- Ajouter 4 gouttes de chromate de potassium et vérifier le pH (Le pH doit être proche de 7 mais peut être compris entre pH = 7 et pH = 10)
- Titrer la solution. Le chlorure d'argent sous forme de flocons blancs précipite au cours de ce titrage, Au point d'équilibre la couleur de la solution passe du jaune au rouge-brun.
- Renouveler cette opération au moins 3 fois. [44]

✓ Protocole de dosage des ions chlorure :

- Mettre 10 ml de DAKIN dans une fiole de 100 ml et diluer avec de l'eau distillé
- Prélever 10 ml de cette solution, avec 10 ml d'eau et les mettre dans un Erlenmeyer
- Ajouter 4 gouttes de l'indicateur (KCrO₄) et vérifier le ph .se
- Titrer cette solution avec la solution AgNO₃ en agitant constamment. Le chlorure d'argent sous forme de flocons blancs précipite

- Au point d'équilibre la couleur de la solution passe du jaune au rouge-brun. [44]
- Répéter ce titrage au minimum trois fois.

Avec : $[Cl^-] = (C_{Ag^+} + V_{Ag^+}) / V_d$

Où V_d : volume de la solution d'eau Dakin diluée.

C_{Ag^+} et V_{Ag^+} : concentration et volume d'ion d'Argent.

Norme : 0.09 mol/l

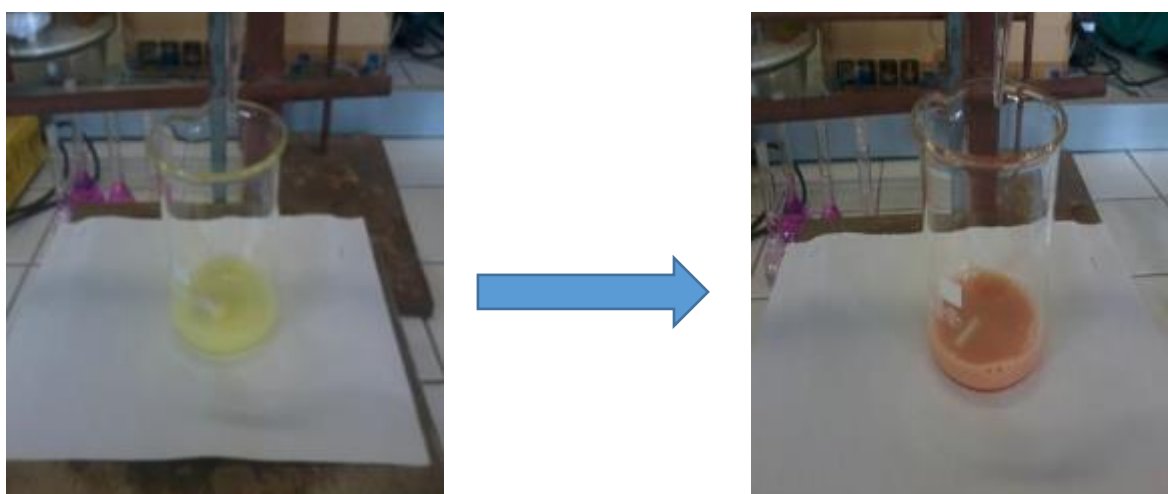


Fig 24 : Changement de couleur pendant le dosage par $AgNO_3$.

1.2.5. Contrôle des ions permanganate :

➤ Principe :

Le spectrophotomètre (BIOMATE3) est un appareil qui permet d'étudier de façon quantitative l'absorption de la lumière par une espèce colorée.

Il affiche une grandeur sans unité appelée absorbance et notée A : c'est la proportion de lumière absorbée par une solution, de concentration donnée.

La courbe représentant l'intensité lumineuse transmise en fonction de la longueur d'onde est appelée courbe d'analyse spectrale.[48]

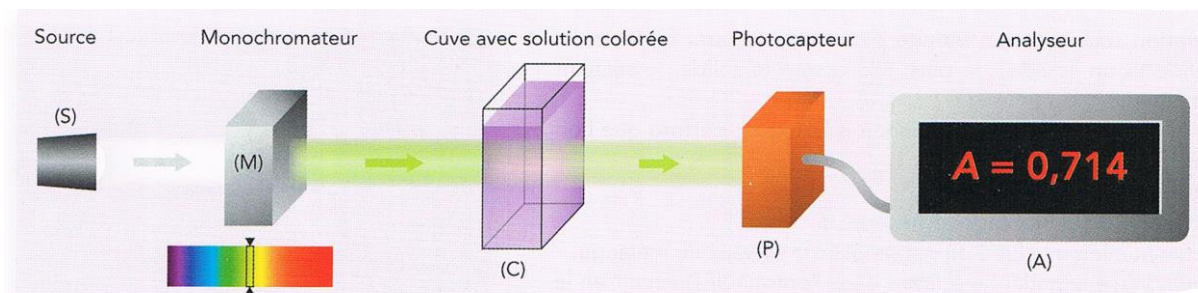


Fig 25 : Principe de dosage.

➤ Loi de Beer-Lambert :

L'absorbance est proportionnelle à la concentration de l'espèce chimique colorée pour des solutions diluées : $A = k \times C$

A : l'absorbance (sans unité),

K : est un coefficient de proportionnalité qui dépend de la longueur d'onde, de la nature de la solution et de l'épaisseur de la solution traversée (mol.L^{-1}),

C : la concentration de la solution colorée (mol.L^{-1}).

L'étude du spectre d'absorption permet de déterminer la longueur d'onde notée λ_{max} pour laquelle l'absorbance est maximale. [48]

➤ Réactifs utilisés :

- permanganate de potassium KMnO_4 ($M = 158 \text{ g.mol}^{-1}$).
- L'acide oxalique $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$ ($M = 126,07 \text{ g.mol}^{-1}$).
- L'acide sulfurique H_2SO_4 .

➤ Mode opératoire :

✓ Préparation des solutions :

▪ Préparation des solutions de permanganate de potassium :

Préparation de la solution mère à 1 g.L^{-1} : on dissout 0,05 g de permanganate de potassium dans de l'eau distillée de façon à obtenir 50 ml de solution. [44]

Préparation de la solution S0 à 20 mg.L^{-1} : dans une fiole, introduire 5 ml de la solution mère et on complète à 250 ml avec de l'eau distillée pour préparer une solution de concentration $C_0 = 1,27 \cdot 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$. [44]

A partir de cette solution mère, on prépare 3 solutions filles de concentration $2/5C_0$, $3/5C_0$ et $4/5C_0$:

Préparation de la solution S1 ($2/5C_0$) : on prélève 20 ml de la solution S_0 est on complète à 50 ml avec de l'eau distillée ; on obtient une première solution fille de concentration $C_1 = 5,08 \cdot 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$. [44]

Préparation de la solution S2 ($3/5C_0$) : on prélève 30 ml de la solution S_0 est on complète à 50 ml avec de l'eau distillée ; on obtient une seconde solution fille de concentration $C_2 = 7,62 \cdot 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$. [44]

Préparation de la solution S3 ($4/5C_0$) : on prélève 40 ml de la solution S_0 est on complète à 50 ml avec de l'eau distillée ; on obtient une troisième solution fille de concentration $C_3 = 1,02 \cdot 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$. [44]

▪ **Préparation d'une solution d'acide oxalique :**

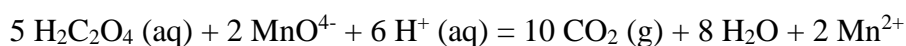
On dissout 0,01 g d'acide oxalique dans l'eau distillée pour obtenir 250 ml de solution à concentration $3,175 \cdot 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$. [44]

✓ **Étalonnage de la solution de permanganate :**

On dose le permanganate de potassium par une solution d'acide oxalique ($\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$) de concentration connue en milieu acide sulfurique.

Dans le permanganate, l'ion oxydant est l'ion MnO_4^- . Il est oxydant en milieu acide (H^+).

L'équation globale de la réaction est :



Cette réaction est lente au départ. Pour activer, on peut chauffer légèrement (ne pas dépasser 50°C) au début du dosage.

L'équation de la réaction indique qu'à l'équivalence : $C_{\text{KMnO}_4} = \frac{2}{5} \times \frac{C_{\text{ao}} \times V_{\text{ao}}}{V_{\text{kmno}_4}}$

Où; C_{ao} : la concentration de l'acide oxalique ;

V_{ao} : volume de l'acide oxalique ;

V_{KMnO_4} : volume de KMnO_4 .

✓ Protocole de dosage des ions permanganate :

Introduire dans un erlenmeyer 10 ml de la solution d'acide oxalique et ajouter quelque goutte de la solution d'acide sulfurique concentré. Chauffer légèrement l'échantillon puis doser cette prise d'essai avec la solution de KMnO_4 placée dans la burette. Le point de fin de réaction est atteint lorsqu'une goutte de permanganate ajoutée donne une légère coloration rose persistante (c'est-à-dire, arrêter dès qu'une goutte de permanganate n'est plus décolorée).

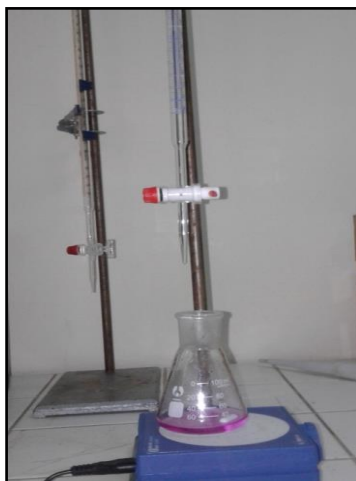


Fig 26 : Etalonnage du KMnO_4 .

6.6. Mesure de l'absorbance A des solutions :

- Pour chacune des quatre solutions préparées (S0, S1, S2 et S3), remplir une cuve spectrophotométrique et mesurer l'absorbance.
- Puis tracer la représentation graphique des variations de l'absorbance en fonction de la concentration : $A = f(c)$
- On fait une dilution au cinquième de la solution commerciale de Dakin et on mesure l'absorbance des huit échantillons au spectrophotomètre.
- Utiliser la courbe d'étalonnage pour déterminer la concentration en permanganate de potassium pour chaque échantillon de Dakin.

NORME : 10 mg/l



Fig 27 : Spectrophotomètre (BIOMATE3).

2. Etude de stabilité :

L'objectif des études de stabilité est de découvrir comment un produit pharmaceutique ou une substance active se modifie dans des conditions données (température, pH, humidité de l'air, lumière) pendant une période déterminée.

Les résultats détermineront entre autres la durée de vie et les conditions de stockage recommandées d'une substance active ou d'un médicament. Chaque étude de stabilité est en quelque sorte réalisée sur mesure et cela en fonction du produit étudié.

Des contrôles physico-chimiques sont effectués dès l'ouverture des flacons sur l'ensemble des huit échantillons mais également après une période de conservation égale à 30 j à compter de l'ouverture des flacons, le dosage du chlore actif et le pH qui sont contrôlés.

2.1. Effet du temps sur l'évolution de la teneur en chlore actif :

Le premier dosage du chlore actif est effectués le : 08/04/2018.

Le second dosage du chlore actif est effectué le : 08/05/2018 après une durée de 30 jours,

Avec une méthodologie et un protocole identique en vue de respecter la fidélité de la manipulation.

Cette démarche est nécessaire afin d'émettre des recommandations claires quant au vrai titre des échantillons après un mois de l'ouverture.

L'objet de l'étude sur la stabilité de l'hypochlorite dans la solution de DAKIN des huit (08) échantillons choisis est d'investiguer sur la variabilité du titre dû à la dégradation de l'hypochlorite aqueux qui avait été observée lors du deuxième dosage. [49]

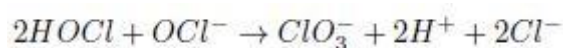
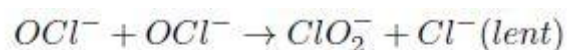
✓ Mécanismes de décomposition de l'hypochlorite :

Les mécanismes liés à la formation et à la dégradation de l'hypochlorite ont été étudiés par plusieurs auteurs. La décomposition dans une solution suffisamment basique est du deuxième ordre et suit les mécanismes suivants :

La présence d'acide hypochloreux ouvre une nouvelle voie de décomposition

La dégradation de l'hypochlorite est fortement corrélée au :

- pH
- La température
- D'autres facteurs ont une influence sur la décomposition :
 - les ultra- violets qui créent des radicaux libres,
 - les composés organiques qui réagissent avec l'hypochlorite et des métaux qui peuvent catalyser une réaction normalement négligeable. [49]



2.2. Effet du temps sur l'évolution du pH :

Le potentiel Hydrogène (ou pH) est un indicateur clé pour les solutions du Dakin, il permet de mesurer l'acidité et l'alcalinité de ces solutions. Le niveau de pH indique l'efficacité de ces produits.

Plusieurs facteurs interviennent pour la modification de la valeur du pH, tel que, la nature des composants, leur concentration, la température, le contacte avec l'aire libre (CO₂, O₂...).

Il y a une relation très étroite entre le pH et le chlore actif

Le pouvoir antiseptique du chlore baisse lorsque le pH augmente.

La dose de Chlore libre qui est générée par la réaction chimique est liée au pH.

L'eau et l'acide hypochloreux sont donc tous les deux composés d'ions hydrogènes.

Leur interaction va donc déséquilibrer le pH.

A mesure que l'on ajoute du Chlore, le pH augmente. Et au même temps, la présence importante ou minime d'ions hydrogènes va rendre le rapport acide hypochloreux/ion hypochlorite plus ou moins actif contre les micro-organismes. [49]

Résultats



1. Etiquetages et mentions légales :

Pour ce qui est de l'étiquetage, il varie d'un flacon à un autre ; en effet, à l'exception du flacon « E1 » dont l'étiquette précise la teneur en chlore actif, les autres ne donnent qu'une composition qualitative de la solution de Dakin.

Celle-ci est constituée principalement d'hypochlorite de sodium, des bases (bicarbonate de sodium ou carbonate mono-sodique ou dihydrogénophosphate de sodium dihydraté), du permanganate de potassium et de l'eau (distillée, traitée ou purifiée) selon les échantillons en présence.

En outre on constate l'absence des mentions relatives à la datation de la fabrication ou encore de la péremption des échantillons.

Remarque : Pour l'eau traité, c'est nécessaire de mentionné le type d'eau utilisé.

2. Conditionnement et Aspect :

La vérification de l'intégrité des différents échantillons nous a permis de constater que les flacons sont bien fermés et non altérés. Cependant, si les échantillons de « E1 » jusque à « E7 » présentent des emballages en polyéthylène blancs opaques, le huitième flacon « E8 » est transparent. Exposé le plus à la lumière, ce dernier pourrait subir une décomposition rapide en quelques jours ; les rayons ultraviolets favoriseraient la formation de chlorates inactifs, ce qui implique de conserver ces produits dans des récipients fermés à l'abri de la lumière, or aucune mention de conservation n'est apposé sur l'étiquette.



Fig 28 : Echantillon 8.

En ce qui concerne les emballages, tous les échantillons sont contenus dans des flacons en polyéthylène, d'un volume de 250 ml, à l'exception de l'échantillon E₃ qui a un volume de 500 ml, or les conditionnements de petits volumes sont à recommander.

Après ouverture des flacons, les solutions ont une odeur chlorée due à la présence de l'ion hypochlorite. La solution de Dakin a un aspect légèrement rosé : cette couleur revient au permanganate de potassium qui stabilise la solution en absorbant une partie de la lumière qui la traverse.

On constate que l'intensité de la couleur de nos produits est différente d'un échantillon à un autre et ceci dépend de la concentration en permanganate de potassium ajoutée.

3. Mesure du pH :

Pour mesurer le pH, on a effectué une série de 3 mesures pour chaque échantillon dans les mêmes conditions, les valeurs du pH des différents échantillons sont données dans le tableau suivant :

Tableau 7 : pH des solutions du Dakin.

Echantillons	E ₁	E ₂	E ₃	E ₄	E ₅	E ₆	E ₇	E ₈
pH	10.28	9	9.33	8.71	9.22	9.02	8.76	10.95
	10.23	8.91	9.15	8.57	9.23	9.01	8.73	11.01
	10.16	8.83	9.07	8.56	9.24	9.03	8.74	10.98
pH moyen	10.22	8.91	9.18	8.61	9.23	9.02	8.75	10.98

D'après les résultats ci-dessus les pH de nos échantillons sont basiques ($8.61 < \text{Ph} < 10.98$) ; les valeurs du Ph sont voisines entre elle sauf les deux échantillons E₁ et E₈ qui ont des valeurs légèrement supérieures aux autres avec un écart dépassant un a deux unité de pH.

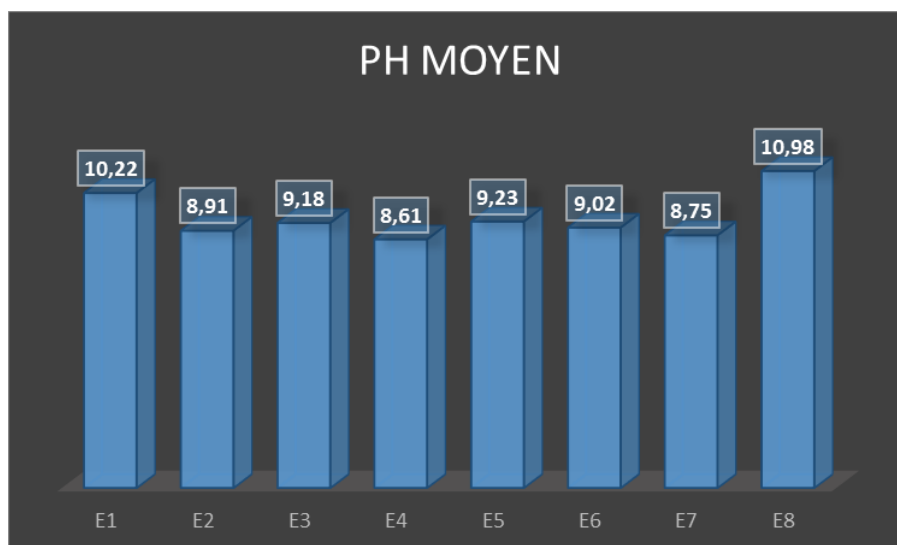


Fig. 29 : Comparaison du pH des solutions de Dakin.

Par ailleurs, dans un milieu acide le dakin devient inactif à cause de la dégradation des ions d'hypochlorite (ClO^-) en di-chlore (Cl_2) et donc pour une meilleure conservation et une meilleure efficacité, le pH du dakin doit avoir une basicité moyenne.

4. Contrôle de la concentration des bases

4.1. Dosage acido – basique :

L'ion hydrogénocarbonate (HCO_3^-) et l'ion dihydrogénophosphate dihydraté (H_2PO_4^- , H_2O) sont des ampholytes qui se comporte soit comme une base, soit comme un acide. Pour choisir les conditions du titrage, nous utilisons le diagramme de distribution des espèces en fonction du pH (voir page 70, 71).

Pour les échantillons du Dakin E₂, E₃, E₄, E₅, E₆, et E₇ dont le pH est compris entre $8,61 > \text{pH} > 9,18 \rightarrow$ l'espèce HCO_3^- représente plus de 95 % des espèces.

$$\text{pH} = \text{pKa}_2 + \log\left(\frac{[\text{CO}_3^{2-}]}{[\text{HCO}_3^-]}\right) \rightarrow \frac{[\text{CO}_3^{2-}]}{[\text{HCO}_3^-]} = 10^{\text{pH} - \text{pKa}_2}$$

Pour l'échantillon E₈ dont le pH = 10,98 $\rightarrow \frac{[\text{CO}_3^{2-}]}{[\text{HCO}_3^-]} = 10^{10,98 - 10,3} = 4,79 \rightarrow$ l'espèce HCO_3^- représente environ 17 %, et 83 % pour l'espèce CO_3^{2-} . (Fig.18)

Pour l'échantillon E₁ dont le pH = 10,22 \rightarrow l'espèce prédominant est l'ion monohydrogénophosphate (HPO_4^{2-}) qui représente plus de 90 % des espèces. (Fig.19)



4.2. Etalonnage de la solution de l'acide chlorhydrique :

Le dosage de la solution de l'acide chlorhydrique est effectué à l'aide d'une solution de carbonate de sodium (NaCO_3) en présence d'un indicateur colorée phénolphthaléine de selon la réaction suivante :

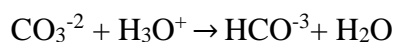


Tableau 8 : Résultat de l'étalonnage de l'acide chlorhydrique.

Essais			Volume d'équivalence V (ml)
V ₁ (ml)	V ₂ (ml)	V ₃ (ml)	
8,7	8,3	8,5	8,5

On trouve un volume d'équivalence égale à 8,5ml de l'acide chlorhydrique et par conséquent :

$$C_a = (C_B \times V_B) / V_a = (0,1 \times 0,1) / 8,5 \times 10^{-3}$$

Donc : $C_a = 0.0117 \text{ mol/L}$

4.3. Dosage des bases dans les solutions de Dakin :

Ce titrage est basé sur une réaction acido-basique entre le réactif titrant l'acide chlorhydrique et le réactif titré (l'ion hydrogénocarbonate, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté).

Pour déterminer l'équivalence, on peut utiliser deux méthodes :

- **Utilisation d'un indicateur coloré :**

Quelques gouttes d'indicateur coloré sont ajoutées dans le bécher contenant le réactif titré ; à l'équivalence il se produit un changement de couleur.

- **Mesures du pH suivi par pH-mètre :**

On mesure le pH du milieu réactionnel au fur et à mesure de l'ajout du réactif titrant, on trace alors la courbe donnant les variations du pH (fig 38). À partir de cette courbe, on détermine l'équivalences.

Pour retrouver les concentrations des bases dans les solutions de Dakin, on a fait un titrage par suivi pH métrique. On exploitera pour cela les variations de pH associées aux transformations acido-basiques. La solution titrante utilisée est une solution d'acide chlorhydrique préalablement étalonnée.

A l'équivalence, la quantité d'ions oxonium (H_3O^+) apportés par la solution titrante est égale à la quantité des bases initialement présents dans la solution du Dakin, l'équivalence est atteinte lorsque les bases sont totalement disparues.

Pour déterminer le volume équivalent, nous utilisons la méthode des tangentes parallèles (Logiciel Regressi). Voici les résultats :

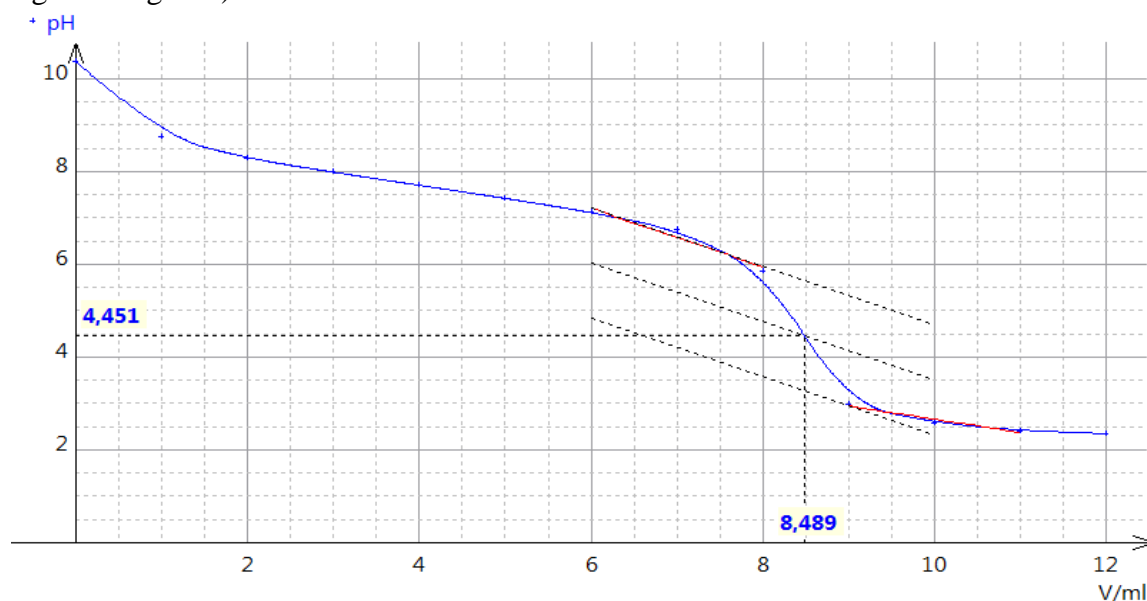


Fig 30 : Courbe de titrage de l'échantillon 1

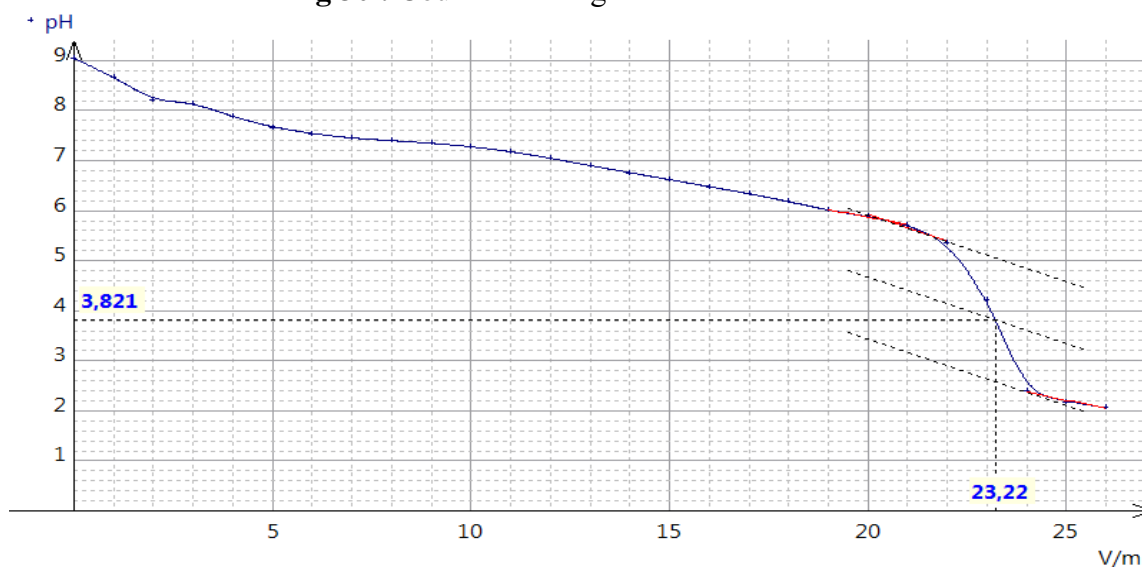


Fig 31 : Courbe de titrage de l'échantillon 2

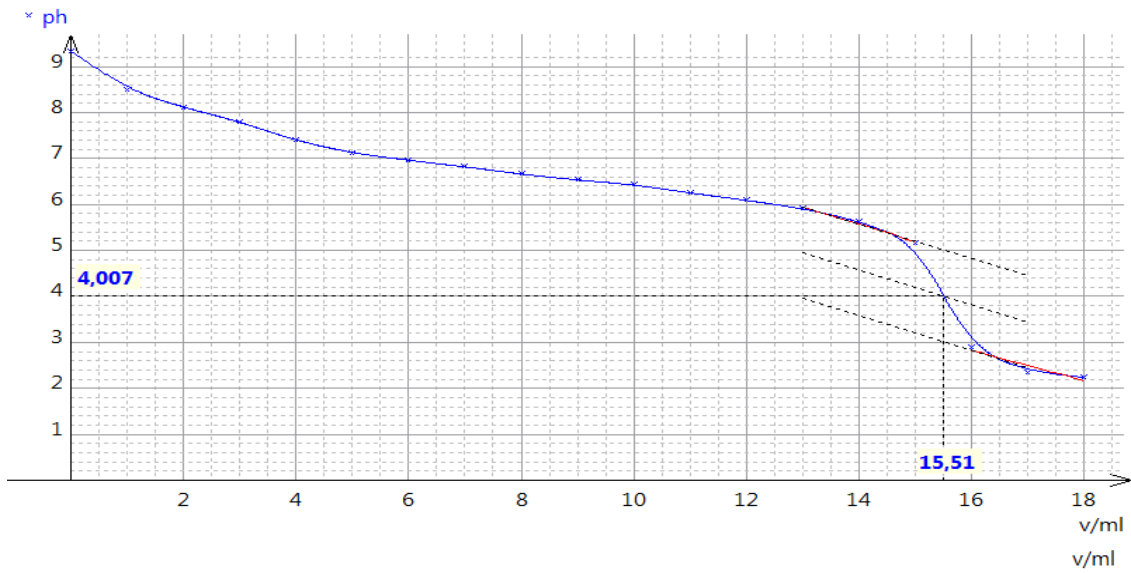


Fig 32 : Courbe de titrage de l'échantillon 3

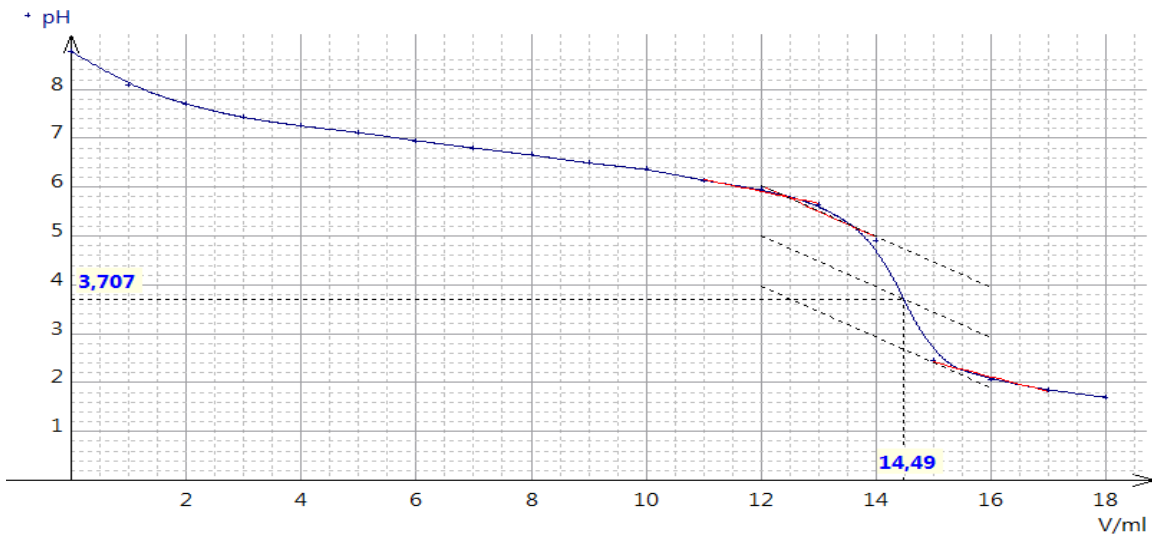


Fig 33 : Courbe de titrage de l'échantillon 4

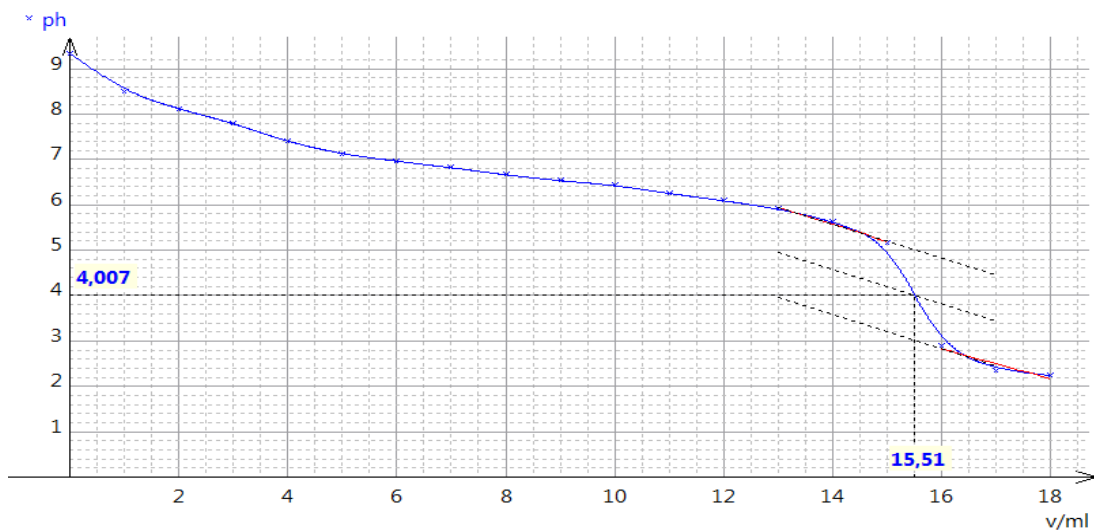


Fig 34: Courbe de titrage de l'échantillon 5

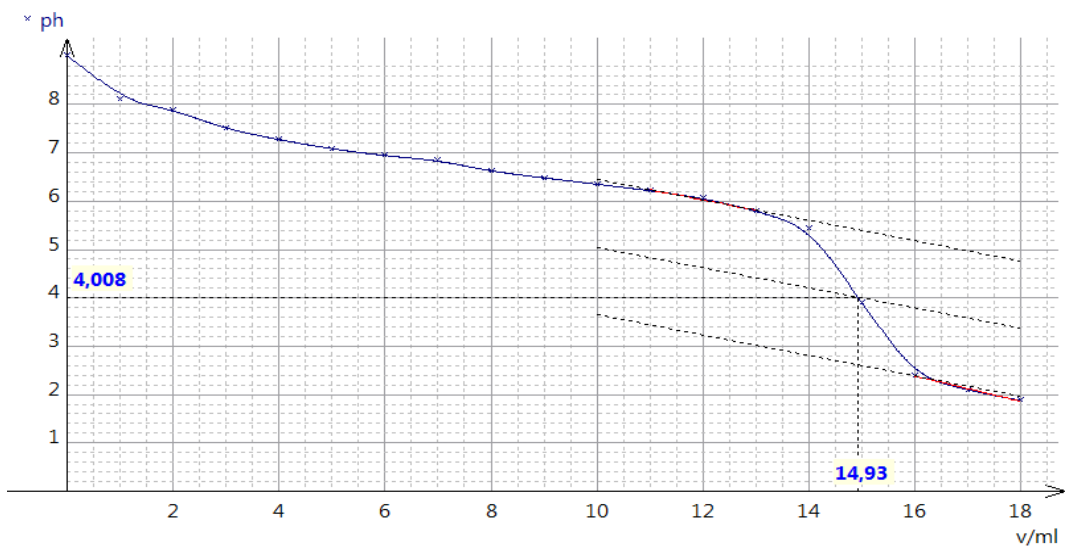


Fig 35 : Courbe de titrage de l'échantillon 6.

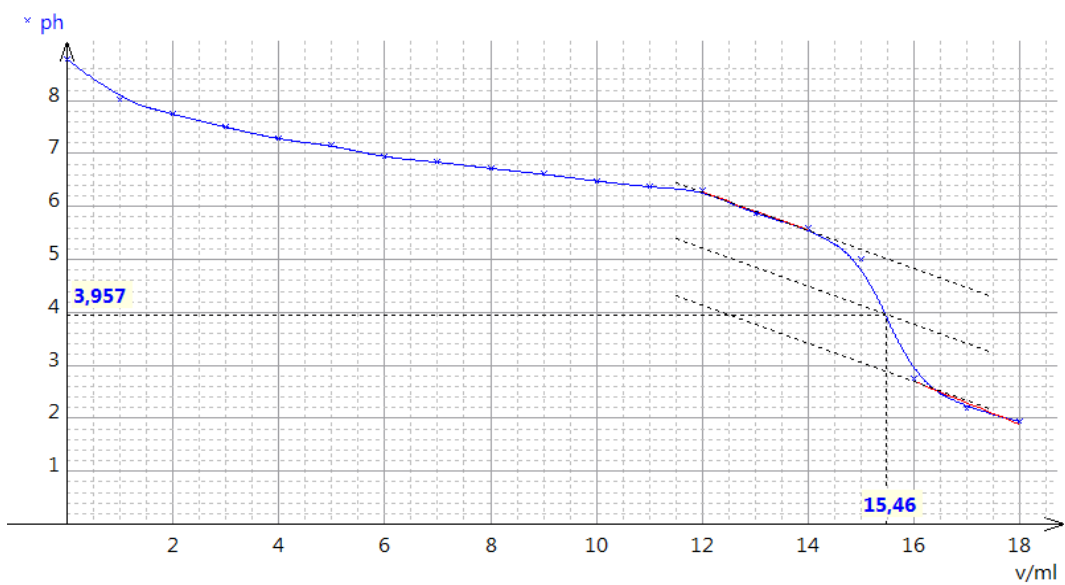


Fig 36 : Courbe de titrage de l'échantillon 7.

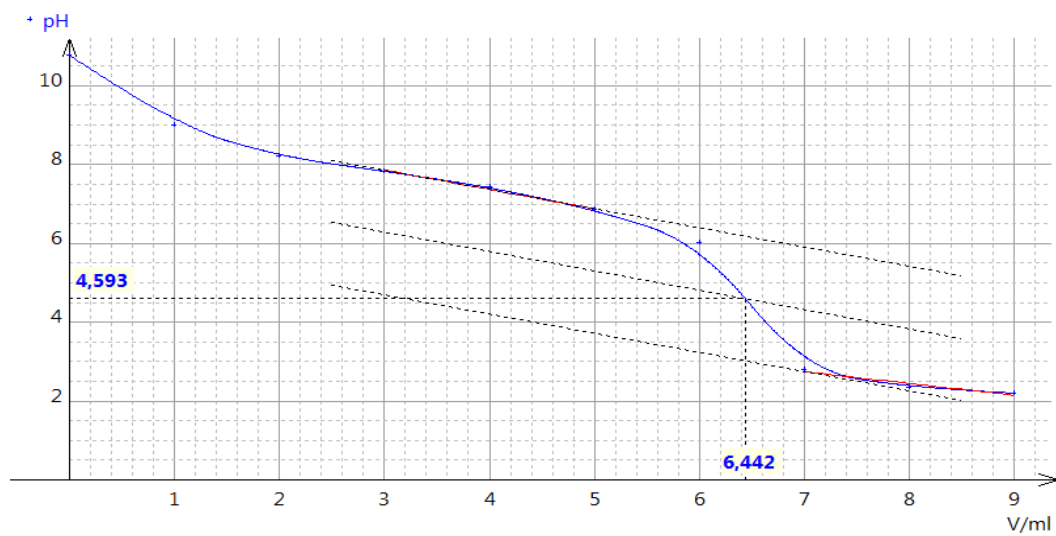


Fig 37 : Courbe de titrage de l'échantillon 8.

Les valeurs du volume équivalent, les grandeurs du pH à l'équivalence de ce titrage ainsi que les concentrations molaires des bases dans les échantillons considérés sont contenues dans ce tableau ci-dessous.

Tableau 9 : Résultats du titrage pH métrique des solutions de Dakin.

Echantillons	Volume équivalent (ml)	pH _E	[Base] (mol/L)	Ecart relatif (%)
E ₁	8,489	4.45	0,1	-44,4 %
E ₂	23,22	3,82	0.27	50 %
E ₃	6,48	4,87	0.076	-57 %
E ₄	14,49	3,7	0.17	-5,5 %
E ₅	15 ,51	4	0.18	0 %
E ₆	14,93	4.01	0.175	-2,77 %
E ₇	15,46	3,96	0.181	0,55 %
E ₈	6,44	4,59	0.075	-58 %

$$\text{Ecart relatif} = (C_{\text{EXP}} - C_{\text{NORM}}) / C_{\text{NORM}}$$

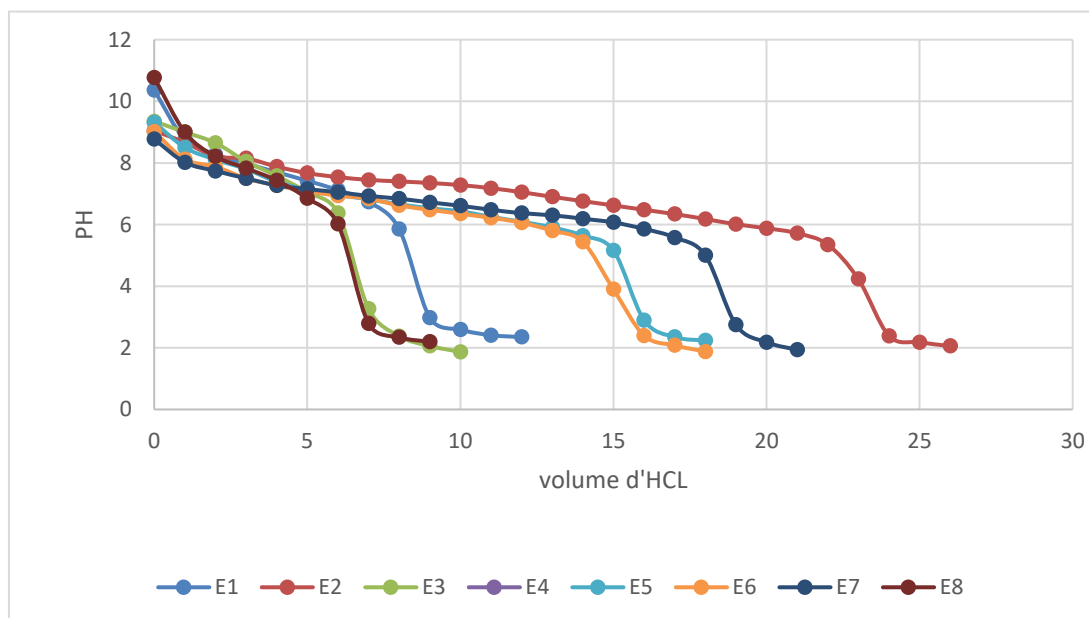


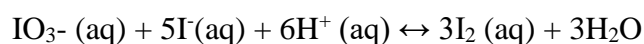
Fig 38 : Courbe de titrage Ph-métrique $\text{pH} = f(V_E)$.

A l'équivalence, les valeurs de pH des différentes solutions dosées sont inférieures à 4,87. Le volume équivalent et par conséquent la concentration des bases changent d'un échantillon à un autre. En comparant nos valeurs à la concentration moyenne des bases dans une solution de Dakin et qui est de $0,18 \text{ mol L}^{-1}$ et si nous tolérons une erreur relative de 10%, nous remarquons que sur les 8 échantillons testés, les échantillons E_4, E_5, E_6, E_7 sont conforme [42]

5. Contrôle de l'agent actif : l'ion hypochlorite

5.1. Etalonnage d'une solution de thiosulfate de sodium :

Le titrage de la solution de thiosulfate de sodium est effectué à l'aide d'une solution d'iodate de potassium (KIO_3) en présence d'un excès d'iodure de potassium et de proton (milieu acide), un ion iodate libère 3 molécules d'iode mettant en jeu 6 électrons selon les réactions suivant :



Le diode formé est dosée par la solution de thiosulfate selon la réaction suivante :

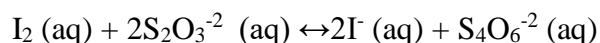


Tableau 10 : Résultat de l'étalonnage de la solution de thiosulfate de sodium

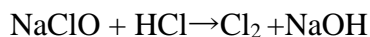
Essais			Volume d'équivalence V(ml)
V_1 (ml)	V_2 (ml)	V_3 (ml)	
15,5	15,25	15,30	15.35

On obtient un volume d'équivalence égale à 15.35 ml de thiosulfate de sodium et par conséquent : $C_{\text{thio}} = 6 (C_{\text{IO}_3^-} * V_{\text{IO}_3^-}) / V_{\text{thio}} = 6 (2,335 * 10^{-2} * 10) / 15,35)$

Donc $C_{\text{thio}} = 0.091 \text{ mol/L}$.

5.2. Dosage des ions hypochlorite :

L'activité antiseptique d'une solution de Dakin est mesurée par son pourcentage en chlore actif, Ce pourcentage est défini par le degré chlorométrique qui est le nombre de litres de chlore dégagés en milieu HCl par litre de solution :



L'objectif est de doser et de vérifier la teneur réelle en chlore actif des huit échantillons de solutions de dakin.

Le dosage repose sur une méthode volumétrique indirecte par retour :

- 1e étape : dilution au cinquième de la solution commerciale du dakin, de manière à manipuler des solutions titrantes moins concentrées.
- 2e étape : les ions ClO⁻ présents dans un échantillon de solution fille sont réduits quantitativement par un excès de solution d'iodure de potassium.
- 3e étape : le diode formé sera réduit en ion iodure par une solution de thiosulfate de Na

Tableau 11 : Résultat du dosage des ions hypochlorite.

Echantillons	Veq (ml)	[ClO ⁻] (mol/L)	m cl ₂ (g)	Ecart relatif (%)
E ₁	6,4	0,073	0,51	2%
E ₂	3,3	0,037	0,26	-48%
E ₃	3,5	0,04	0,28	-44%
E ₄	2	0,022	0,15	-70%
E ₅	2.1	0,024	0,17	-66%
E ₆	3	0,033	0,23	-54%
E ₇	1,7	0,019	0,13	-74%
E ₈	5	0,057	0,40	-22%

Expression de calcul :

$$C_{\text{ClO}^-} = 5 \times \frac{C_{\text{thio}} \times V_{\text{Eq}}}{2 V_1}$$

$$m_{Cl_2} = 5 \times 0,1 \frac{C_{thio} \times V_{Eq} \times M_{Cl_2}}{2 \times V_1}$$

La norme pour le chlore actif est de 0.5 g dans 100 ml, soit une concentration molaire de 0.07 mol/l.

D'après les résultats obtenus on remarque que :

- La teneur en chlore actif dans l'échantillon E₁ est conforme avec un écart relatif de 2 % ;
- Les échantillons E₈, E₆, E₂, et E₃ présentent des teneurs inférieures à la norme avec des écarts relatifs différents ;
- Les échantillons E₄, E₅, E₇ présentent des teneurs en chlore actif trop basses avec des écarts relatifs respectivement très grands 70 % ,66% ,74%.

La teneur en chlore actif doit correspondre à ce qui devait être mentionné sur l'étiquette, comme c'est le cas de E1.

6. Contrôle des ions chlorure :

6.1. Etalonnage de la solution de nitrate d'argent :

Le titrage de la solution de nitrate d'argent est effectué à l'aide d'une solution aqueuses chlorure de potassium (KCL) en présence d'un indicateur le chromate potassium selon la réaction suivante :

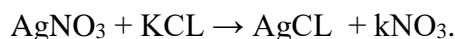


Tableau 12 : Résultat de l'étalonnage de la solution de nitrate d'argent.

Essais			Volume d'équivalence V(ml)
V ₁ (ml)	V ₂ (ml)	V ₃ (ml)	
1,8	1,5	1,2	1,5

On obtient un volume d'équivalence égale à 1,5 ml de nitrate d'argent et par conséquent :

$$C_{Ag^+} = (C_{kcl} * V_{kcl}) / V_{eq} = (0,01 * 10) / 1,5 \text{) donc } C_{Ag^+} = 0.066 \text{ mol/L}$$

6.2. Dosage des ions chlorure :

Le dosage se fait par la méthode de Mohr qui est une méthode directe essentiellement adaptée au titrage des halogénures, Elle consiste à verser une solution de nitrate d'argent dans une solution diluée de dakin contenant des ions de chlorure en présence d'un indicateur, le chromate de potassium dans un pH qui varie entre 7 et 10.

Tableau 13 : Résultat du dosage par argentimétrie des chlorures.

Echantillons	Veq (ml)	C cl ⁻ (mol/L)	Ecart relatif (%)
E ₁	2,8	0,092	2%
E ₂	2,3	0,076	-15%
E ₃	3,7	0,12	33%
E ₄	1	0,033	-63%
E ₅	1,8	0,06	- 33%
E ₆	1,3	0,043	-52%
E ₇	1,2	0,036	- 60%
E ₈	1,4	0,046	- 48%

La norme pour le chlorure est une concentration molaire de 0.09 mol/l

D'après les résultats obtenus on remarque que :

- La concentration en chlorure dans l'échantillon E₁ est conforme, avec un écart relatif de 2 % ; tandis que les échantillons E₂ et E₅ présentent des concentrations proches de la norme avec des écarts relatifs négative de -15 % et -33% respectivement.
- En ce qui concerne l'échantillon E₃, il donne une concentration au-dessus de la norme ce qui correspond à un excès en chlorure.

La concentration en chlorure doit être proche de la norme, ce qui n'est pas le cas pour la plupart des produits contrôlés.

7. Contrôle des ions permanganate :

7.1. Etalonnage de la solution de permanganate de potassium :

L'étalonnage de la solution de $KMnO_4$ est effectué à l'aide d'une solution d'acide oxalique ($H_2C_2O_4$) de concentration connue, dans un milieu acide selon la réaction suivante :

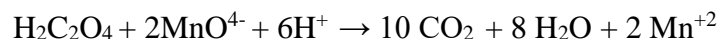


Tableau 14 : Résultat de l'étalonnage de la solution de permanganate de potassium.

Essais			Volume d'équivalence V(ml)
V ₁ (ml)	V ₂ (ml)	V ₃ (ml)	
10,8	10,4	10,3	10,5

A l'équivalence, on trouve $V_{EQ} = 10,5$ ml ; $[KMnO_4] = \frac{2 C_{AO} \times V_{AO}}{5 V_{KMNO4}}$

On obtient : $C_{kmno4} = 0.12 \times 10^{-3}$ mol/l

7.2. Mesure de l'absorbance A des solutions :

La solution de Dakin est un liquide limpide légèrement rose violacé due à la présence des ions permanganate qui donne cette couleur, notre but est d'évaluer avec précision la concentration en ion MnO_4^- dans chaque solution de Dakin, pour cela on utilise un spectrophotomètre ou colorimètre.

Cet appareil permet de mesurer la proportion de lumière absorbée par une solution colorée.

Il affiche une grandeur sans unité « l'absorbance » notée A.

A l'aide d'un spectrophotomètre on peut tracer un spectre d'absorption en fonction de la longueur d'onde, notée $A = f(\lambda)$.

L'étude du spectre d'absorption permet de déterminer la longueur d'onde notée λ_{max} pour laquelle l'absorbance est maximale.

La longueur d'onde maximale trouvée pour $KMnO_4$ est de 524 nm.

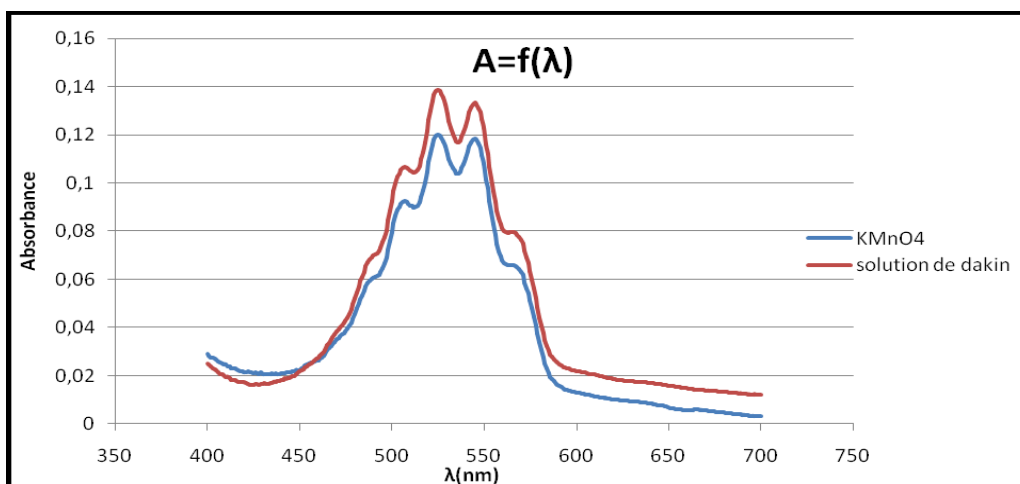


Fig. 39 : Spectre d'absorption du permanganate de potassium et d'une solution de Dakin

D'après les deux spectres précédents, dans la figure ci-dessus nous pouvons dire que seul le permanganate de potassium absorbe dans l'UV visible à 524 nm en ce qui concerne le Dakin.

Tableau 15 : Absorbance maximal des étalons de permanganate de potassium.

Solution	C_{KMnO_4} (mol/L)	Absorbance
S ₁	$5,01 \times 10^{-5}$	0,119
S ₂	$7,5 \times 10^{-5}$	0,18
S ₃	$10,1 \times 10^{-5}$	0,256
S ₀	$12,7 \times 10^{-5}$	0,32

A l'aide des résultats du tableau 15 on trace la courbe d'étalonnage $A = f(C)$

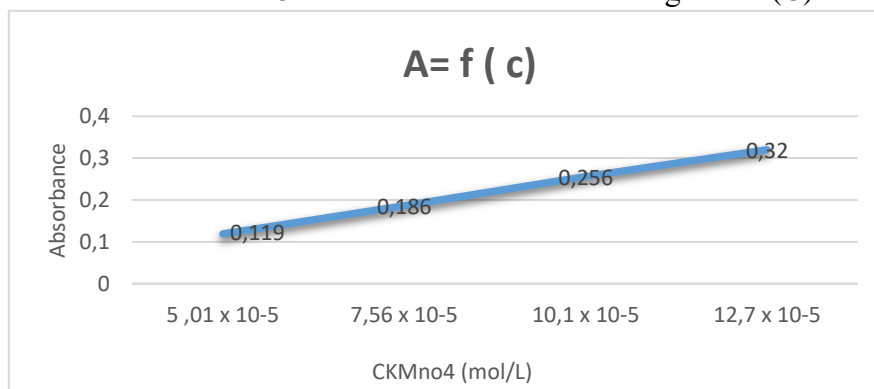


Figure 40 : Courbe d'étalonnage $A = f(c)$

La courbe obtenue est une droite linéaire $A = k \times C$.

Les résultats obtenus sont bien en accord avec la **loi de Beer-Lambert**, c'est-à-dire que l'absorbance A est proportionnelle à la concentration molaire de la solution.

Le coefficient K correspond au coefficient directeur de la droite obtenue ;

$$k = A / C = \frac{0,119}{5,01 \times 10^{-5}} = 2,37 \times 10^3$$

Tableau 16 : Absorbance maximale des solutions de Dakin.

Echantillons	E ₁	E ₂	E ₃	E ₄	E ₅	E ₆	E ₇	E ₈
Absorbance	0.021	0.033	0.023	0.344	0.048	0.072	0.073	0.121

Tableau 17 : Concentration en ion permanganate dans les solutions du dakin.

Echantillons	C _{kmno4diluée} (mol/l)	C _{commerciale} (mol/l)	C _m (mg/L)	Ecart relatif (%)
E ₁	1,52 x 10 ⁻⁵	7,6 x 10 ⁻⁵	12	20
E ₂	1,8 x 10 ⁻⁵	9 x 10 ⁻⁵	14,22	42
E ₃	1,55 x 10 ⁻⁵	7,75 x 10 ⁻⁵	12,24	22
E ₄	13,58 x 10 ⁻⁵	67,9 x 10 ⁻⁵	107	970
E ₅	2,34 x 10 ⁻⁵	11,7 x 10 ⁻⁵	18,5	85
E ₆	3,25x 10 ⁻⁵	16,25 x 10 ⁻⁵	25,5	155
E ₇	3,27 x 10 ⁻⁵	16,35 x 10 ⁻⁵	26	160
E ₈	5,08 x 10 ⁻⁵	25,4 x 10 ⁻⁵	40	300

La norme en ion permanganate est 7×10^{-5} mol/l, soit une concentration massique de 10 mg/l

D'après les résultats obtenus on remarque que :

- La concentration en ion MnO_4^- dans l'échantillon E₁, E₂, et E₃ sont proche de la norme
- En ce qui concerne l'échantillon E₄, il contient une quantité importante de permanganate, ce qui justifier la couleur très foncée du produit.
- Pour les échantillons E₅, E₆, E₇ et E₈ donnent des concentration supérieur à la norme .

Une concentration élevée en ion permanganate peut causer des irritations sur la peau d'où arrêt de traitement ; c'est pour cette raison que la concentration doit être proche de la norme, ce qui n'est pas le cas pour la plupart des solutions de Dakin contrôlés.

Tableau 18 : Tableau récapitulatif de nos résultats.

Echantillons	pH	[Base]	[ClO^-]	[Cl^-]	[KMnO_4]
E ₁	10,22	0,10	0,073	0,092	$7,6 \times 10^{-5}$
E ₂	8,91	0,27	0,037	0,076	9×10^{-5}
E ₃	9,18	0,076	0,04	0,12	$7,75 \times 10^{-5}$
E ₄	8,61	0,17	0,022	0,033	$67,9 \times 10^{-5}$
E ₅	9,23	0,18	0,024	0,06	$11,7 \times 10^{-5}$
E ₆	9,02	0,175	0,033	0,043	$16,25 \times 10^{-5}$
E ₇	8,75	0,181	0,019	0,036	$16,35 \times 10^{-5}$
E ₈	10,98	0,075	0,057	0,046	$25,4 \times 10^{-5}$
Norme	pH Basique	0.18	0.07	0.09	7×10^{-5}

8. Etude de stabilité :

8.1. Effet du temps sur l'évolution de la teneur en chlore actif :

Après ouverture des flacons, un suivi pendant un mois, de l'évolution de la concentration en ions hypochlorite a été effectué. Les résultats obtenus sont donnés dans ce tableau ci-dessous :

Tableau 19 : la concentration des ions hypochlorite après un mois d'ouverture.

Echantillons	V eq (ml)	[ClO^-] (mol/L)	m Cl_2 (g)	Ecart relatif (%)
E ₁	6,3	0,071	0,50	0%
E ₂	1,8	0,02	0,14	72%
E ₃	2,4	0,027	0,19	62%
E ₄	1,8	0,02	0,14	72%
E ₅	1,9	0,021	0,15	70%
E ₆	2,5	0,028	0,20	60%
E ₇	1,4	0,016	0,11	78%
E ₈	4,2	0,048	0,34	32%

D'après les résultats obtenus on remarque :

- Qu'après un mois d'ouverture la concentration en chlore actif reste presque inchangée pour les échantillons E₁, E₄, E₅, E₇ par rapport à la concentration initiale.
- Pour les échantillons E₆, E₈ on constate une légère dégradation de l'agent actif.
- En ce qui concerne les échantillons E₂, E₃ les résultats obtenus révèlent une importante diminution de la concentration.

Les résultats obtenus sont en accord avec la bibliographie où la durée de conservation recommandée pour la solution de Dakin après l'ouverture est d'un mois.

8.2. Effet du temps sur l'évolution du pH :

Après ouverture des flacons, un suivi pendant un mois, de l'évolution du pH a été effectué.

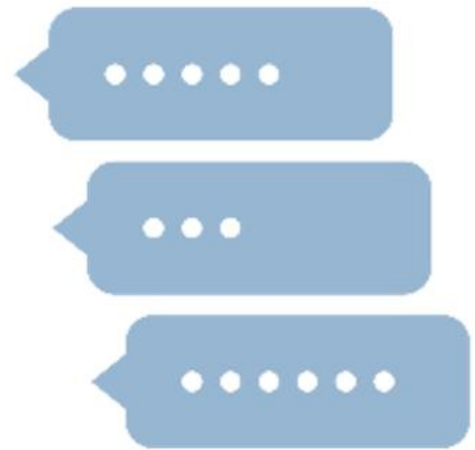
Les résultats obtenus sont donnés dans ce tableau ci-dessous :

Tableau 20 : les valeurs du pH après un mois d'ouverture.

Echantillons	E ₁	E ₂	E ₃	E ₄	E ₅	E ₆	E ₇	E ₈
PH	10,58	9,07	9,38	8,79	9,36	9,17	8,92	11,12
	10,52	9,06	9,42	8,78	9,39	9,12	8,91	11,14
	10,50	9,05	9,39	8,76	9,38	9,16	8,96	11,13
PH moyen	10,53	9,06	9,40	8,77	9,37	9,15	8,93	11,13

Par comparaison avec l'ancien résultat on constate une légère augmentation des valeurs du pH pour l'ensemble de nos échantillons, ceci explique la diminution de la concentration en chlore actif.

Discussions



Au cours de notre étude portée sur le contrôle de la qualité de la solution de Dakin, l'acquisition des différents échantillons était difficile vue l'étendue des distances entre les villes du pays ce qui a restreint largement notre champs d'étude en ce qui concerne une sélection d'un nombre plus nombre plus important d'échantillons à contrôler.

En outre des refus à des demandes de visite dans des laboratoires pharmaceutique fabricant la solution de Dakin en vue d'appréhender le processus du contrôle sur les matières premières et le contrôle au cours de la fabrication ce qui constitue un élément primordial dans tout contrôle de qualité.

Les aboutissements de cette étude s'appuient sur sept (07) indices de conformité portant sur la qualité des échantillons contrôlés, les résultats de chaque indice est analysé et interprété comme suit :

1. Etiquetage et mention légales :

La teneur quantitative en agent actif n'est pas mentionné sur l'étiquette sur la plupart des échantillons à l'exception de l'échantillon « E1 »

La datation représente un élément primordial à l'utilisation du médicament, Une durée de conservation correctement démontrée et fixée sur la base de directives valables assure la qualité du médicament et la sécurité du patient. Pendant ce délai, le fabricant doit assumer la responsabilité (sous réserve d'un stockage et d'une utilisation corrects).

● **Conditionnement** : concernant l'échantillon « E8 » qui est issue d'une préparation magistrale officinale, le conditionnement qu'il présente est transparent contrairement aux autre échantillons, la transparence du flacon cause une dégradation plus accélérée du produit , donc un produit inefficace même avant sa date de péremption.

2. La mesure de pH :

L'ensemble des résultats de nos échantillons sont basiques ($8.61 < Ph < 10.98$) ; La basicité est un paramètre important empêchant la dégradation de l'agent actif.

Par ailleurs la basicité excessive des échantillons, pourra causer une irritation cutanée, alors qu'un pH acide engendrera la dégradation du chlore, donc une activité antiseptique obsolète ou nulle.

3. La concentration des bases :

Les résultats portants sur la concentration des bases sont différents d'un échantillon à un autre. En comparant nos valeurs à la concentration moyenne des bases dans une solution de Dakin et qui est de $0,18 \text{ mol.L}^{-1}$ [42] avec une tolérance d'erreur relative de 10%, quatre (04) des huit (08) échantillons testés, sont conforme or pour les quatre (04) restants nous constatons des valeurs en excès ou en moins par rapport aux normes requises.

4. La concentration en Chlore actif :

La concentration adéquate pour le chlore actif est de 0.5 g dans 100 ml, soit une concentration molaire de 0.07 mol/l .

Suites aux résultats recueilli on constate que la teneur en chlore actif dans l'échantillon E_1 est conforme ; alors que, la majorité des échantillons présentent des teneurs faibles en chlore actif ce qui influence l'efficacité de l'action antiseptique.

5. La concentration en Chlorure :

La norme pour la concentration en chlorure est égale à 0.09 mol/l

D'après les résultats obtenus on remarque que :

La concentration en chlorure doit être proche de la norme, ce qui n'est pas le cas pour la plupart des produits contrôlés qui révèlent des écarts important vis-à-vis de la valeur normale .

Au final la majorité des échantillons présentent des teneurs faibles ou des teneurs en excès en chlorure.

6. La concentration en permanganate de potassium :

Dans la solution de Dakin la valeur requise en ion de permanganate de potassium est $7 \times 10^{-5} \text{ mol/l}$, ce qui correspond à une concentration massique de 10 mg/l .

Les résultats correspondants aux teneurs en permanganate de potassium révèlent :

- La concentration en ion MnO_4^- dans l'échantillon E_1 , E_2 , et E_3 sont proche de la norme.
- En ce qui concerne l'échantillon E_4 , il contient une quantité importante de permanganate, d'où la couleur très foncée du produit.
- Cinq des Huit échantillons présentent des concentrations sont largement supérieures à la norme.

Une concentration élevée en ion permanganate de potassium peut causer des irritations sur la peau d'où arrêt de traitement ; c'est pour cette raison que la concentration doit être proche de la norme, ce qui n'est pas le cas pour la plupart des solutions du Dakin contrôlés.

La couleur violacée de la solution de Dakin n'est aucunement un critère d'excellence de qualité, or beaucoup de fabricant se réfèrent a une couleur plus foncé pour juger une qualité meilleure.

7. L'étude sur la stabilité de l'hypochlorite de sodium et du pH :

L'étude sur la stabilité est portée sur deux indices permettant le suivi de l'état des solutions : L'hypochlorite de sodium et le pH, ces deux paramètres sont quantifiés, puis l'opération est répétée après une durée de 30 jours, tout en obéissant à la fidélité de la méthodologie et cela en utilisant exactement le même matériel et dosage est refait par la même personne dans les mêmes conditions.

A. L'hypochlorite de sodium :

D'après les résultats obtenus On a remarqué :

- Qu'après un mois d'ouverture la concentration en chlore actif reste presque inchangé pour les échantillons E₁, E₄, E₅, E₇ par rapport à la concentration initial.
- Pour les échantillons E₆, E₈ on constate une légère dégradation de l'agent actif.
- En ce qui concerne les échantillons E₂, E₃ les résultats obtenus ne donne une importante diminution de la concentration.

La dégradation est dû aux facteurs externes tel que la température, le pH, la lumière...

Les résultats obtenus sont en accord avec la bibliographie où la durée de conservation recommandée pour la solution de Dakin après l'ouverture est d'un mois.

B. Le pH :

Après une durée de 30 jours, et dans des conditions de conservation respectées, la mesure du pH avec le même matériel en vue de préserver la fidélité de l'opération les solutions échantillons révèlent une légère augmentation du pH par rapport à la première mesure ; ce qui est en relation étroite avec la diminution de la concentration en chlore actif.

A l'issue de cette étude L'analyse et l'interprétation des résultats constituent l'étape qui permet une comparaison des différents échantillons sur une base rationnelle. Il est donc essentiel de fonder sur une approche systématique et rigoureuse cette étape est sans doute celle qui fait le

plus appel à des connaissances techniques, une rigueur scientifique, et à un large spectre de recherche touchant à d'autres études menées sur la même thématique.

Dans notre cas, une étude similaire a été menée en 2015 à la faculté des sciences de l'université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen, titrée : « Contrôle de qualité d'un antiseptique de fabrication locale vendu en pharmacie : l'eau de Dakin »

En effet un rapprochement est fait avec notre étude et nous avons observé des similitudes et des écarts tout au long des différentes parties de l'étude.

CONCLUSION GENERALE

La qualité du médicament fait l'objet de nombreux contrôles tout au long de sa production puis de son cycle de vie. De l'arrivée des matières premières dans l'usine avant la formulation au contrôle post-commercial de stabilité, de nombreux protocoles et méthodes analytiques sont mis en œuvre pour garantir la conformité réglementaire des produits et en avoir une connaissance plus approfondie en analysant toutes les variables et les paramètres de conformité du produit final à mettre sur le marché.

Au cours de notre étude on a procédé à un contrôle de qualité d'un antiseptique en sélectionnant huit (08) échantillons de la solution de Dakin :

Dans l'ensemble des échantillons sélectionnés on constate que la plupart sont conditionnés à divers volumes dans des flacons, bien fermés en polyéthylène opaques sauf pour un seul échantillon avec un emballage transparent.

Les solutions ont une odeur chlorée caractéristique d'eau de javel et sont d'un aspect légèrement rosé, pour la plupart des échantillons l'étiquetage comprend la composition qualitative (hypochlorite de sodium, du bicarbonate, du permanganate de potassium et de l'eau).

La mesure du pH a montré des solutions basiques entre 08 et 10. L'intervalle des valeurs trouvées correspond au domaine de prédominance de l'ion hydrogénocarbonate. Ce dernier assure la basicité de l'eau de Dakin et la prévient d'une dégradation suite à la production du chlore gazeux. Le dosage des bases montre que certains échantillons sont loin de la norme adéquate. Concernant le chlore actif sept des huit échantillons testés ne sont pas à la bonne concentration et sont considérées comme trop diluées pour pouvoir avoir une bonne activité microbiologique. Pour le permanganate de potassium $KMnO_4$ la totalité des échantillons est non conforme. Par ailleurs, l'évolution de la teneur en chlore actif a été suivie pendant un mois ; le résultat obtenu confirme la durée de stabilité d'une solution de Dakin après ouverture du flacon et qui est de quatre semaines.

L'objectif principal du contrôle de qualité est d'étudier les normes pour les propriétés du produit, d'évaluer les résultats et de rejeter les produits qui n'atteignent pas les normes. Le cas de la solution de Dakin traité dans cette étude reflète de nombreuses lacunes pour un produit mis à la disposition du patient qui doit avoir la garantie que la qualité de son médicament est irréprochable. L'efficacité et la qualité des antiseptiques sont déterminées par une série de critères spécifiques établis par les organismes compétents. Ces normes d'efficacité et de qualité qui ne sont pas toujours respectées ou du moins existées en Algérie.

L'objectif de notre étude, est d'alerter sur l'état et instaurer un changement visant à resserrer les critères d'efficacité et de qualité pour une sécurité optimale des patients.

Et cela en procédant à un reclassement des produits antiseptiques comme médicament répondant à niveau d'efficacité et de sécurité validé comme tout autre médicament.

RÉFÉRENCES

BIBLIOGRAPHIQUES



Références bibliographiques :

1. Fleurette J , Freney J, Reverdy Me, Tissot Guerraz F . Guide pratique de l'antiseptie et de la désinfection. ESKA. 1995.
2. Dictionnaire médicale. Masson. 1998.
3. Brücker. G, Huchon Becel D, Baffoy N, Farret D . Antiseptiques et desinfectants . Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales de l'Interrégion Paris - Nord; 2000.
4. Dewilde-Blanc N. Les antiseptiques : Substitus aux Antibiotique en médecine vétérinaire a la faculte de medecine de Creteille 2002.
5. Placet -Thomazeau B. Le bon usage des antiseptiques. groupe de travail CCLIN Sud-Ouest; 2001.
6. Moesch C. Buxeraud J, Actualités pharmaceutiques. Généralités sur les antiseptiques. Avr 2011.
7. Benmansour N. Contrôle de qualité d'un antiseptique de fabrication locale vendu en pharmacie : l'eau de Dakin. Universite AbouBekr Belkaid - Tlemcen, 2015.
8. Fongoro F. Evaluation de la prescription et l'utilisation des antiseptiques dans le service Chirurgie pédiatrique.Université de Bamako,faculte de medecine,de pharmacie et D'odonto-stomatologie;2006.
9. Dictionnaire vidal. 2018^e éd.
10. Dr. Hadj Youcef M. Cours de Chimie en solution 2015. Disponible sur: <https://www.univ-usto.dz/images/coursenligne/Cours-HADJ.pdf>
11. Pharmacorama,www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-elements/divers/derives-mercuriels-pharmacologie/.
12. Jeffrey M. Dakin's Solution: Past, Present, and Future , Advances in Skin & Wound Care. 2013;
13. www.doctissimo.com.
14. www.Larousse.fr.
15. Rasmussen A. « liqueur de Dakin ». In. Encyclopedia Universalis .
16. Dr CARREL A , Dr DAKIN Ambulance du Rond Royal , dossier de monument, les hôpitaux de l'arrière, sud de Compiègne en lisière de forêt, Compiègne, Allemands et Français, 1915 à 1918.

17. Eau de Dakin : composition d'un antiseptique pour nettoyer plaies et muqueuses - disponible sur : www.web-libre.org/dossiers/eau-dakin,7011.html].
18. Dr HORDE P, Dakin Cooper stabilisé - Indications, posologie et effets secondaires, sante-médecine, Juin 2014.
19. Fonteneau J-M ; Klusiewicz P, travaux pratiques de préparation et de conditionnement des médicaments, Wolters Kluwer France, 7 février 2008. page 75.
20. Hypochlorite de sodium dans la base de données de produits chimiques Reptox de la CSST (organisme québécois responsable de la sécurité et de la santé au travail), consulté le 23 avril 2009.
21. Cotton F , Wilkinson G., Murillo C-A, et Bochmann M, Advanced Inorganic Chemistry, 6th Edition, Wiley-VCH, avril 1999 .
22. Schuster G, Sur l'oxydation de quelques corps gras par le permanganate de potassium, étude de l'huile de ricin, des beurres de cacao, d'illipé, de karité et du beurre de vache. Synthèse de quelques glycérides azélaïques , 1932.
23. Veau B, Lepermanganate de potassium, Pharmacie Veau 3, avenue de la résistance 71700 TOURNUS , disponible sur www.pharmacieveau.fr.
24. De Cuyper X, Federal Agency for Medicines and Health Products, 2007
25. Pharmacopée européenne, 4ème Edition, Strasbourg, Cedex France, Conseil de l'Europe,
26. Gabriel J , le manager, la qualité et les normes ISO, Edition Masson, Paris, pp : 148.
27. Le Hir A, Chaumeil J-C, Brossard D, Charriueau C , Crauste-Manciet S , Pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments, 7ème Edition, Masson, Paris, pp : 120-269.
28. Emery Y et Gonin F la qualité et les normes ISO, Press polytechniques et universitaires romandes, pp : 185.
29. Bollecker M , Tricot J , Gestion et contrôle de la qualité, Association Française de normalisation, Edition Masson, Paris, pp : 134.
30. Pharmacie, Documentation juridique 2ème Edition, Alger, pp : 258.
31. Assurance de qualité des produits pharmaceutiques, volume 1. Genève : OMS, pp : 1-2.
32. Chimie des médicaments, Tome 1, Edition Maloine, Paris, pp : 234-324-403.
33. Biotechnologie Tec & Doc. 5ème Edition, Paris, pp : 927.
34. Schorderet M, Pharmacologie, Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques 1989.
35. Le médicament de l'an 2000, Edition, Masson, Paris, pp : 5-33.

36. Ernst T, Rietschel P. Bacterial endotoxin.1994, molecular relationship of structure to activity and function. The FASEB Journal. Vol.8.
37. Bird K Salles propres et environnements maîtrisés apparentés Maîtrise de la biocontamination (ISO 14698-1 : 2003).
38. Analyse Microbiologique Des Biocontaminations disponible sur <http://biotech.spip.ac-rouen.fr/>.
39. AllamneniLY, Allamneni N, Dayananda Chary P, Kumar V, Kumar A Quality of Water for Pharmaceutical use.
40. Bonne pratiques de fabrication, édition 2011.
41. « Le Ph : Définition Et Mesure ». 2011. Disponible sur: www.gralon.net/articles/materiel-et-consommables/materiels-industriels/article-le-ph---
42. Mougnot T MONTAGES de Chimie du Capes Programme de session 2007. Disponible sur: <http://doczz.fr/doc/2153872/montages-chimie-capes-2007-maths-physique--chimie-de-la>
43. L'ion dihydrogéné-phosphate de sodium dihydraté disponible sur : http://www.lem.ulg.ac.be/Create/AcidesBases2emeEprv2011_CG/page_20.htm
44. « Pharmacopée européenne 8ème édition » 2006.
45. L'eau de javel solution aqueuse de sodium ». chambre syndicale nationale de l'eau, 2010. www.google.dz/url?sa=t&source=web&rct=j&url=http://www.eaudejavel.fr/assets/fichiers/post/1475836601.pdf&ved=2ahUKwiHqcWT3qrbAhWLzIMKHRPcAtwQFjACegQIBBAB&usg=AOvVaw0EjvbgTh7qCNmQv1_8wNp2.
46. « Correction de l'activité O₃.1 : L'eau de Dakin, » [Internet]. 2013. Disponible sur: chimphys.voila.net/1ereS/Observer/corrections/corr_eleves_O_3_1_EauDakin_Beer_Lambert.pdf.
47. « Méthode de MOHR ». institut français de l'éducation, [Internet]. 2008. Disponible sur: http://eduterre.ens-lyon.fr/ressources/scenario1/planetebleue/tp/tp_salinite_mohr.
48. « Dosage par spectrophotométrie d'une espèce colorée en solution, chapitre 7: les solutions colorées, activité expérimentale. », s. d. [Internet]. Disponible sur: http://flaubert-lyc.spip.ac-rouen.fr/IMG/pdf/tp8_dosage_spectrophotometrique_corrige.pdf.
49. Stabilité de l'hypochlorite de sodium aqueux produit par électrolyse d'une solution de NaCl Maxime Richard, Pierre-Gilles Duvernay, Dr. Jean-Pascal Bourgeois.

Résumé

Cette étude est un contrôle de qualité d'un antiseptique de fabrication locale, en évaluant les paramètres de conformités afin de vérifier les indications portées sur l'étiquetage.

Après une étude bibliographique profonde, les échantillons sélectionnés sont soumis à des tests de contrôle physico-chimique en vue de déterminer les concentrations des ions hypochlorites par iodométrie, le dosage des bases contenues dans les solutions, la quantifications des ions chlorures par argentimétrie et la détermination de la concentration des ions de permanganate de potassium KMnO_4 par spectrophotométrie d'absorbance.

L'ensemble des résultats obtenu est soumis à des interprétations puis des discussions sous forme d'un constat de l'état de la solution de Dakin et une conclusion générale.

Mots clés : Solution de dakin, contrôle de la qualité, antiseptique

Abstract

This study is a quality control of Dakin solution a topical antiseptic locally manufactured, by evaluating the conformity, parameters to verify the indications reported in the labeling

After a deep bibliographic study, the selected samples are subjected to physico-chemical control tests with a view to determining the concentrations of the hypochlorite ions by iodometry, the determination of the bases contained in the solutions, the quantification of the chloride ions by argentimetry and the determination. the concentration of KMnO_4 potassium permanganate ions by absorbance spectrophotometry.

All the results obtained are subject to interpretations and discussions in the form of a statement of the state of Dakin's solution and a general conclusion.

Key words: dakin solution, quality control, antiseptic

