

# ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2001

## EXERCICE N° 1 (30 points)

### ÉNONCÉ

Une expérience porte sur une solution d'enzyme E agissant sur un substrat S.

Les mesures d'activités sont effectuées dans les conditions conventionnelles retenues pour la définition de l'unité internationale.

Parmi ces conditions, la concentration en substrat du milieu d'incubation est fixée à  $[S] = 10 K_m = 5 \cdot 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ .

L'activité enzymatique de la solution mesurée dans les conditions conventionnelles donne  $V_o = 2,5 \cdot 10^{-6} \text{ mol.min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ .

**QUESTION N° 1 :** Calculer la vitesse maximale ( $V_{\max}$ ) correspondant à cette concentration d'enzyme.

**QUESTION N° 2 :** Sur cette solution d'enzyme, nous devons contrôler les effets sur l'activité enzymatique d'un inhibiteur non compétitif présent dans le milieu d'incubation à une concentration de  $[I] = 8 \cdot 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ . Le  $K_i$  de l'enzyme pour l'inhibiteur est de  $2 \cdot 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ .

- Quel est l'effet prévisible de l'inhibiteur sur  $K_m$  et  $V_{\max}$  ? Calculer le cas échéant, les valeurs de  $V_{\max}$  et du  $K_m$  en présence de l'inhibiteur.
- Calculer la vitesse initiale apparente ( $V_{\text{app}}$ ) prévisible dans les conditions conventionnelles.

**QUESTION N° 3 :**

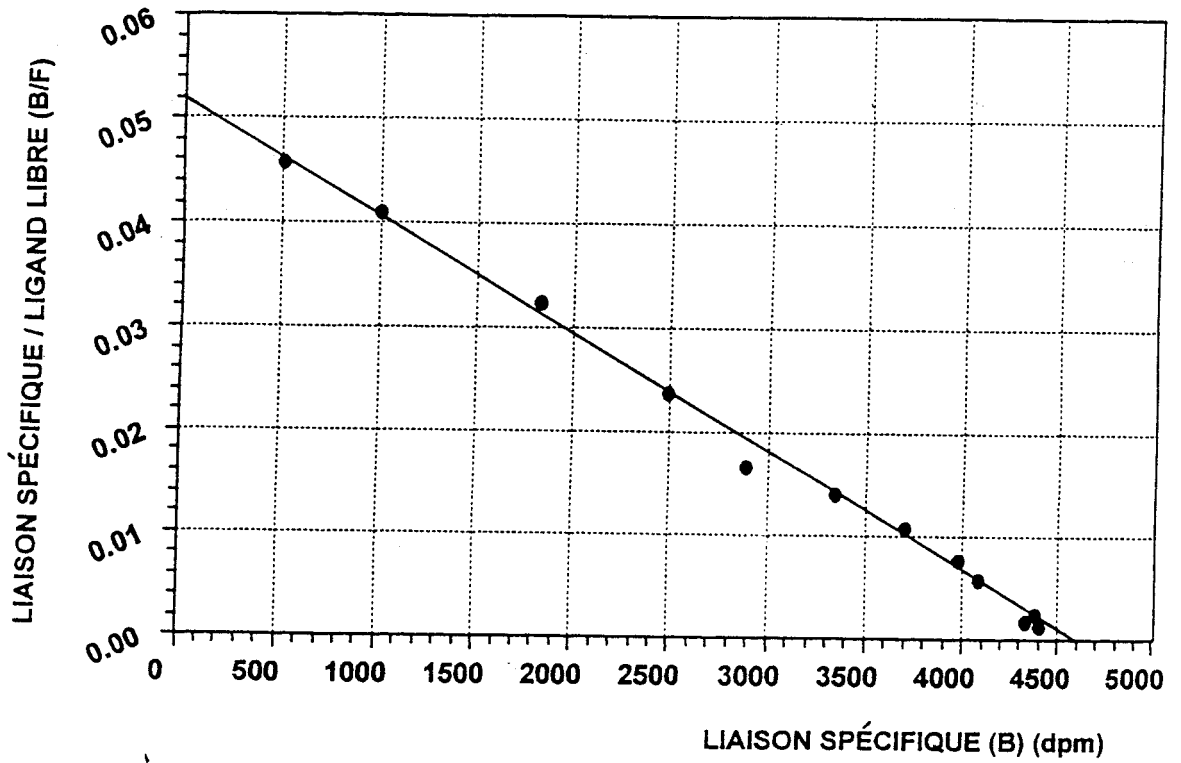
- Calculer le pourcentage d'inhibition pour cette concentration en substrat.
- Quelle est l'évolution prévisible de ce pourcentage d'inhibition quand on augmente la concentration en substrat du milieu d'incubation sans modifier la concentration en inhibiteur ?

## EXERCICE N° 2 (30 points)

### ÉNONCÉ

Des expériences de saturation des récepteurs  $\mu$  cérébraux de rat avec un agoniste opiacé, le  $^3\text{H-DAGO}$  sont réalisées. Le volume de chaque essai est de 2 mL, la concentration en protéines de la préparation membranaire est de 0,33 mg/essai. L'activité spécifique du radioligand est de 157 404 dpm/pmole. Les résultats de l'expérience sont analysés à l'aide de la représentation de Scatchard (Fig. 1)

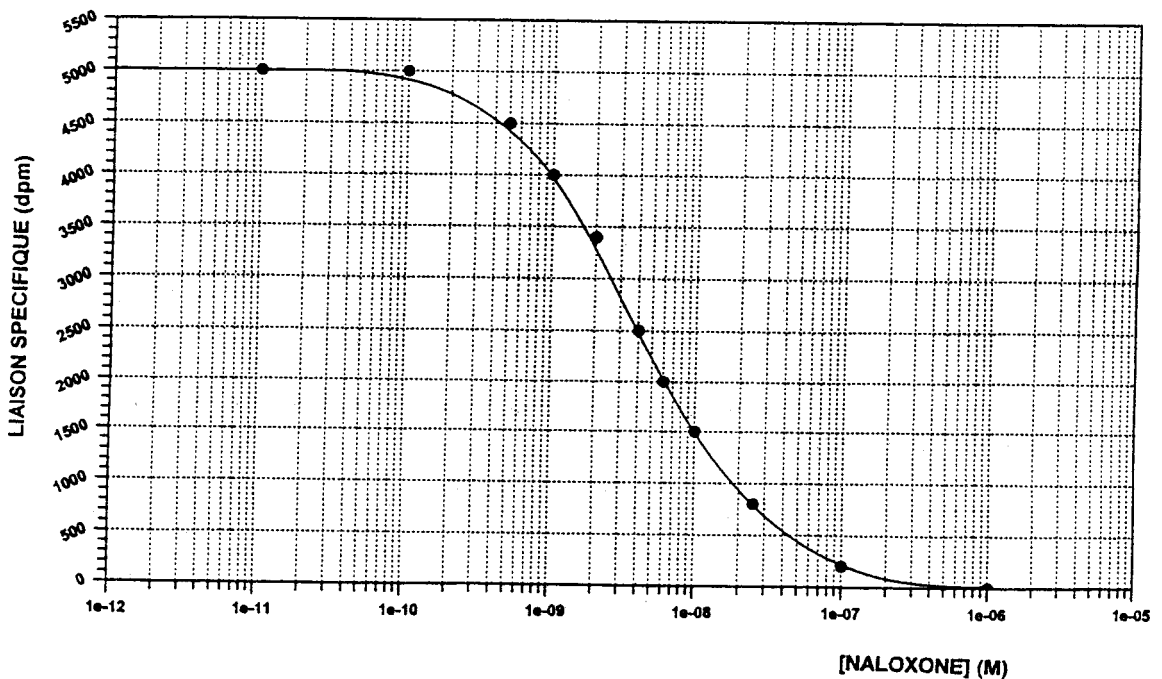
Fig. 1 - Représentation de Scatchard



Des expériences de compétition sont effectuées en déplaçant le  $^3\text{H}$ -DAGO par des concentrations croissantes de naloxone ou de tramadol. La concentration de  $^3\text{H}$ -DAGO utilisée pour les expériences de compétition est de  $1,05 \text{ nmol.L}^{-1}$ .

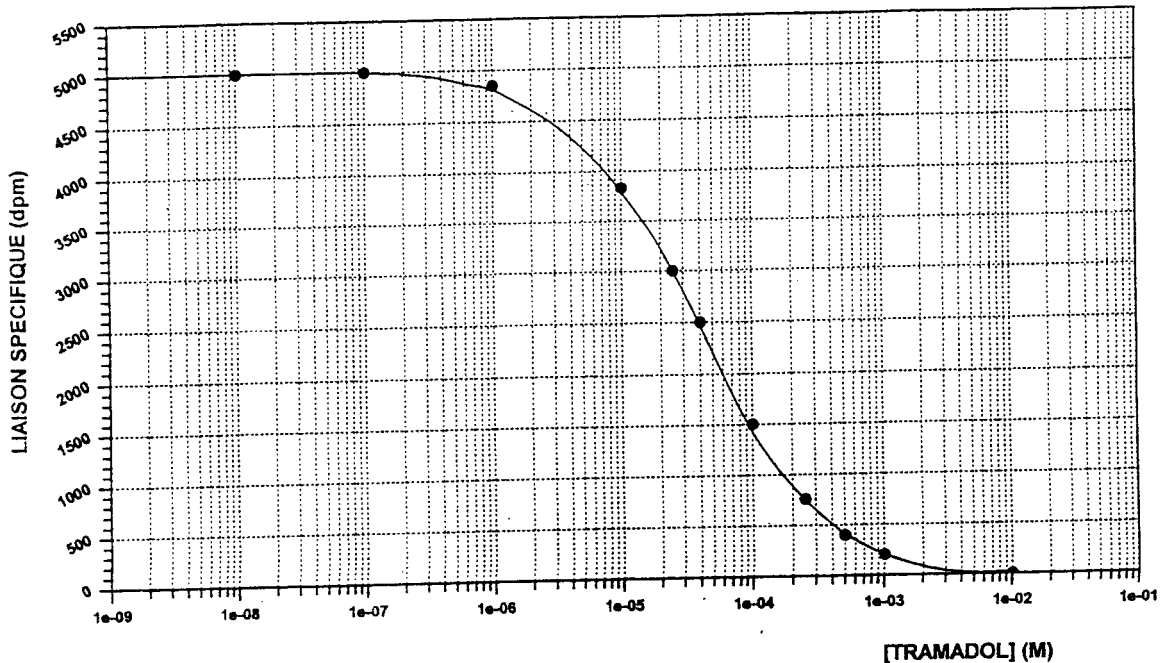
Les courbes de compétition obtenues sont représentées sur les figures 2 et 3. Pour l'échelle des abscisses de ces deux figures  $1\text{e-}06$  correspond à  $1 \mu\text{M}$ ,  $1\text{e-}05$  à  $10 \mu\text{M}$ ...

Fig. 2 - Courbe de compétition obtenue avec la naloxone



## ÉNONCÉ (suite)

Fig. 3 - Courbe de compétition obtenue avec le tramadol



**QUESTION N° 1 :** A l'aide de la représentation de Scatchard, déterminer les deux paramètres (concentration en sites récepteurs rapportée à la quantité de protéines de la préparation membranaire et  $K_D$ ) permettant de caractériser la liaison du  $^3\text{H-DAGO}$  aux récepteurs  $\mu$  opiacés.

**QUESTION N° 2 :** A l'aide des courbes de compétition, déterminer les valeurs de  $CI_{50}$  et de  $K_i$  pour chaque compétiteur. Quelles conclusions en tirez-vous quant à l'affinité de ces différents composés pour les récepteurs  $\mu$  ?

**QUESTION N° 3 :** Ces deux médicaments possèdent-ils les mêmes propriétés pharmacodynamiques ? Commenter brièvement votre réponse.

### EXERCICE N° 3 (15 points)

#### ÉNONCÉ

**QUESTION N° 1 :** Le coefficient de partage d'un composé A entre l'hexane et l'eau est 6,25. Pour 25 mL de solution aqueuse initiale à 0,060 M de A, calculer le pourcentage de A restant dans l'eau après extraction par 25 mL d'hexane.

**QUESTION N° 2 :** On procède à une extraction de la même solution aqueuse par deux fois 12,5 mL d'hexane. Quel est le rendement de cette extraction ?

**EXERCICE N° 4 (30 points)****ÉNONCÉ**

On s'intéresse aux effets de l'exposition professionnelle à un toxique sur la survenue des maladies cardiovasculaires. On constitue à cet effet deux groupes de chacun 200 hommes travaillant depuis plusieurs années, les premiers dans une usine où ils sont exposés au toxique, les seconds dans une entreprise où ils ne sont pas exposés au toxique.

Pour tous les tests on choisira un risque  $\alpha = 5\%$ .

**QUESTION N° 1 :** Il y a 22 malades chez les travailleurs exposés au toxique et 10 malades chez les non exposés. Le pourcentage de malades diffère-t-il significativement entre les deux groupes ?

**QUESTION N° 2 :** Les résultats de mesure de la tension artérielle (mmHg) observés pour la totalité des sujets des deux groupes ont pour moyenne ( $m$ ) et écart-type ( $s$ ) estimés :

Exposés	$m_1 = 13,9$	$s_1 = 2,5$
Non exposés	$m_2 = 13,5$	$s_2 = 1,9$

La tension artérielle est-elle significativement plus élevée chez les hommes exposés ? On précisera les hypothèses testées.

**QUESTION N° 3 :** Un paramètre biologique  $Y$  est mesuré chez les 10 malades non exposés avant et après administration d'un traitement. Les résultats exprimés en UI/L sont les suivants :

Y (UI/L) \ Sujet	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avant traitement	5	6	6	6	7	7	8	8	8	9
Après traitement	8	8	7	9	10	12	11	9	11	12

Calculer le coefficient de corrélation linéaire entre les résultats avant et après traitement. Est-il significativement différent de zéro ?

**EXERCICE N° 5 (15 points)****ÉNONCÉ**

Soit un médicament acide HX. On mesure l'absorbance d'une solution de concentration  $C_0$  de HX pour 3 solutions de pH différents.

Les absorbances ont été mesurées dans une cellule de 1 cm à 270 nm, les résultats sont les suivants :

pH	1,0	4,5	10,0
Absorbance	0,470	0,176	0,129

On considérera que le médicament existe sous une seule forme à pH = 1,0 et sous une seule forme à pH = 10,0.

Quel est le  $pK_a$  de ce médicament ?

## EXERCICE N° 6 (25 points)

### ÉNONCÉ

A son entrée à l'hôpital, un sujet masculin de 30 ans, pesant 82 kg, est mis sous perfusion intraveineuse d'un médicament M à la vitesse de  $1 \text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ .

**QUESTION N° 1 :** Le médicament M présente chez le patient les paramètres pharmacocinétiques suivants :

- demi-vie plasmatique du médicament = 10 heures
- volume de distribution =  $0,3 \text{ L}\cdot\text{kg}^{-1}$
- fraction de la dose administrée éliminée dans les urines sous forme inchangée = 70 %.

Calculer les clairances totale et rénale de ce médicament, la concentration à l'équilibre, le temps d'atteinte de l'état d'équilibre et la dose de charge qui permettrait d'atteindre immédiatement cette concentration à l'équilibre.

**QUESTION N° 2 :** Par la suite, le malade présente, après une antibiothérapie par un aminoside le bilan biologique suivant :

- urémie =  $8 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$
- créatininémie =  $150 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
- créatininurie =  $4,42 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ . Cette concentration correspond à un recueil urinaire de 342 mL obtenu sur une période de 190 min.

Sachant que l'élimination rénale de ce médicament varie proportionnellement à la clairance de la créatinine et que celle-ci était de  $120 \text{ mL}/\text{min}$  chez ce patient à son entrée à l'hôpital, calculer la nouvelle valeur de clairance totale de ce médicament et proposer une modification de posologie.

## EXERCICE N° 7 (15 points)

### ÉNONCÉ

Pour titrer une solution d'acide phosphorique, on dispose d'une solution titrée de HCl 1N et d'une solution titrée de NaOH 1N ainsi que de solutions alcooliques :

- de vert de bromocrésol ( $\text{pK}_a = 4,6$ ),
- de phénolphthaléine ( $\text{pK}_a = 9,0$ )

Les  $\text{pK}_a$  de l'acide phosphorique sont : 2,23 - 7,21 - 12,32.

**QUESTION N° 1 :** Proposer deux protocoles de titrage. Expliquer.

**QUESTION N° 2 :** Le titre de la solution d'acide phosphorique a été déterminé à  $0,123 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ . Quelle quantité de HCl ou de NaOH doit-on ajouter à 200 mL de cette solution pour obtenir un  $\text{pH} = 7,00$  ?

**ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2001**  
**PROPOSITIONS DE RÉPONSES(\*)**

**EXERCICE N° 1 (30 points)**

**QUESTION N° 1 :**

$$V_o = V_{\max} \frac{[S]}{K_m + [S]} = \frac{10}{11} V_{\max} = 2,5 \cdot 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$$

$$V_{\max} = 2,75 \cdot 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$$

**QUESTION N° 2 :**

- a) Inhibition non compétitive donc sans effet sur  $K_m$ . Inhibition "type V" diminue la vitesse maximale.

$$V_{\max, \text{app}} = \frac{V_{\max}}{1 + \frac{[I]}{K_i}} \text{ donc plus faible que } V_{\max} \text{ avec } \left(1 + \frac{[I]}{K_i}\right) = 5, \text{ car } [I] = 4 K_i$$

$$V_{\max, \text{app}} = \frac{2,75 \cdot 10^{-6}}{5} = 0,55 \cdot 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$$

- b) Pour  $[S] = 10 K_m$

$$V_o = V_{\max, \text{app}} \cdot \frac{10}{11} = \frac{0,55 \times 10^{-6}}{11} = 0,5 \cdot 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$$

**QUESTION N° 3 :**

a)  $\frac{V_o - V_{\text{app}}}{V_o} \cdot 100 = \frac{2,5 - 0,5}{2,5} \cdot 100 = 80 \%$

- b) Pour une inhibition non compétitive, le pourcentage d'inhibition est indépendant de  $[S]$  car il n'y a pas de compétition entre S et I.

**Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jours des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de notation comme ils le souhaitent.

## EXERCICE N° 2 (30 points)

### QUESTION N° 1 :

Les deux paramètres que l'on peut déterminer à l'aide de la représentation de Scatchard sont  $B_{\max}$  et  $K_D$  :

$$\left( B = \frac{B_{\max} \cdot F}{K_D + F} \Leftrightarrow \frac{B}{F} = -\frac{1}{K_D} \cdot B + \frac{B_{\max}}{K_D} \right)$$

Scatchard linéaire : la droite coupe l'axe des abscisses au point  $B_{\max}$

$$B_{\max} = 4600 \text{ dpm/essai (2 mL)}$$

Calcul de la concentration des sites récepteurs dans la préparation membranaire :

$$\left[ 4600 \text{ dpm} \times \frac{1000 \text{ mL}}{2 \text{ mL}} \right] / 157\,404 \text{ (dpm} \cdot \text{pmol}^{-1}) = 14,6 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$$

$$[\text{protéines}] = 0,33 \text{ mg/essai} \Leftrightarrow 0,33 \times \frac{1000 \text{ mL}}{2 \text{ mL}} = 165 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$$

$$\Leftrightarrow B_{\max} = \frac{14,6 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}}{165 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}} = 0,089 \text{ pmol} \cdot \text{mg}^{-1} \text{ de protéines}$$

$$\Leftrightarrow B_{\max} = 89 \text{ fmol} \cdot \text{mg}^{-1} \text{ de protéines}$$

La droite coupe l'axe des ordonnées au point  $B_{\max}/K_D$

$$B_{\max}/K_D = 0,052$$

$$K_D = B_{\max}/0,052 = 88\,462 \text{ dpm/essai (2 mL)}$$

$$\Leftrightarrow \left[ 88\,462 \text{ dpm} \times \frac{1000 \text{ mL}}{2 \text{ mL}} \right] / 157\,404 \text{ (dpm} \cdot \text{pmol}^{-1}) = 281 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$$

$$\Leftrightarrow K_D = 0,28 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$$

### QUESTION N° 2 :

Les courbes de compétition sont les sigmoïdes. La détermination graphique des  $CI_{50}$  par projection sur l'axe des abscisses donne les valeurs suivantes :

$$\text{Naloxone : } CI_{50} = 4 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$$

$$\text{Tramadol : } CI_{50} = 40 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$$

Les valeurs de  $K_i$  sont déterminées grâce à la formule suivante :

$$K_i = \frac{CI_{50}}{1 + \frac{[{}^3\text{H-DAGO}]}{K_D}}$$

$$[{}^3\text{H-DAGO}] = 1,05 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$$

$$K_D = 0,28 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$$

On obtient :

Naloxone :

$$K_i = \frac{4 \text{ nM}}{1 + \frac{1,05 \text{ nmol.L}^{-1}}{0,28 \text{ nmol.L}^{-1}}} = 0,84 \text{ nmol.L}^{-1}$$

$$K_i = 0,84 \text{ nmol.L}^{-1}$$

Tramadol :

$$K_i = \frac{40 \text{ } \mu\text{M}}{1 + \frac{1,05 \text{ nmol.L}^{-1}}{0,28 \text{ nmol.L}^{-1}}} = 8,4 \text{ } \mu\text{mol.L}^{-1}$$

$$K_i = 8,4 \text{ } \mu\text{mol.L}^{-1}$$

Le rapport des valeurs de  $K_i$  du tramadol/naloxone est de 10 000. Le tramadol présente une affinité très inférieure à celle de la naloxone pour les récepteurs  $\mu$ .

### QUESTION N° 3 :

Non. La naloxone est antagoniste pur de la morphine, utilisé dans le traitement des intoxications aiguës à la morphine. A l'inverse, le tramadol est un agoniste pur (et non sélectif), analgésique opioïde d'action centrale utilisé dans le traitement des douleurs modérées à sévères.

### EXERCICE N° 3 (15 points)

#### QUESTION N° 1 :

25 x 0,06 = 1,5 mmol. de composé A en solution dans 25 mL d'eau ( $V_e$ ) est extrait par 25 mL d'hexane ( $V_h$ ) A l'équilibre :

soit  $Q_e$  : la quantité de A dans l'eau

$Q_h$  : la quantité de A dans l'hexane

$$Q_e + Q_h = 1,5 \text{ mmol.}$$

$$Q_e = C_e V_e; Q_h = C_h V_h$$

$$\text{Le coefficient de partage } P = \frac{C_h}{C_e} = 6,25$$

$$1,5 = 25 C_e + 25 C_h = 25 (7,25 C_e)$$

$$C_e = \frac{1,5}{25 \cdot 7,25}$$

$$Q_e = 25 C_e = \frac{1,5}{7,25} = 0,207 \text{ mmol.}$$

$$\text{Pourcentage de A restant dans l'eau} = \frac{0,207}{1,5} \times 100 = 13,8 \%$$



**QUESTION N° 2 :**

Si on effectue deux extractions successives avec 12,5 mL d'hexane :

- A la fin de la première extraction

$$1,5 \text{ mmol} = Q_{e1} + Q_{h1}$$

$$\text{avec } \frac{Q_{h1}}{Q_{e1}} = \frac{C_{h1} \cdot V_h}{C_{e1} \cdot V_e} = 6,25 \cdot \frac{12,5}{25} = 3,125$$

$$Q_{e1} = \frac{1,5}{4,125} = 0,3636 \text{ mmol.}$$

- Lors de la deuxième extraction cette quantité restante se répartit en  $Q_{e2}$  et  $Q_{h2}$

$$0,3636 = Q_{e2} + Q_{h2}$$

$$\text{avec } \frac{Q_{h2}}{Q_{e2}} = 6,25 \cdot \frac{1,25}{25} = 3,125$$

$$Q_{e2} = \frac{0,3636}{4,125} = 0,088 \text{ mmol.}$$

$$\text{Rendement} = \left( \frac{1,5 - 0,088}{1,5} \right) \times 100 = 94,1\%$$

**EXERCICE N° 4 (30 points)****QUESTION N° 1 :**

Comparaison des pourcentages :

- Première possibilité (test du  $\chi^2$ ) :

Tableau des effectifs :

	malades		non malades		total
	obs(ni)	théo(ci)	ni	ci	
exposés	22	16	178	184	200
non exposés	10	16	190	184	200
total	32		368		

$\chi^2 = \sum \frac{(ni - ci)^2}{ci} = 4,89 > 3,84$  (d.d.l. = 1)  $\Rightarrow$  le pourcentage de malades diffère significativement entre les deux groupes.

- Deuxième possibilité (test de comparaison de 2 pourcentages fondé sur l'utilisation de la loi normale) :

$$\text{Exposés : } f_E = \frac{22}{200} = 0,11$$

$$\text{Non exposés : } f_{NE} = \frac{10}{200} = 0,05$$

Estimation de la fréquence commune :

$$f_c = \frac{10 + 22}{200 + 200} = 0,08$$

Valeur prise par la variable normale :

$$Z_c = \frac{|f_E - f_{NE}|}{\sqrt{f_c(1-f_c)\left(\frac{1}{N_E} + \frac{1}{N_{NE}}\right)}} = 2,21$$

Au risque 5 %,  $Z_c > Z_\alpha = 1,96$

⇒ les pourcentages dans les 2 groupes sont significativement différents.

### QUESTION N° 2 :

Comparaison de moyennes pour des échantillons indépendants et grands ( $n > 30$ ) par un test unilatéral.

Hypothèses testées :

$$\begin{array}{ll} H_0 & \mu_E = \mu_{NE} \quad \text{ou } \mu_E \leq \mu_{NE} \\ H_1 & \mu_E > \mu_{NE} \end{array}$$

$$Z = \frac{m_1 - m_2}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}} = 1,80$$

La valeur seuil au risque 5 % pour un test unilatéral (lue dans la table pour  $2 \alpha = 10\%$ ) est  $Z_\alpha = 1,64$ .

Conclusion :  $Z > Z_\alpha$  la tension artérielle est significativement plus élevée chez les exposés que chez les non exposés.

### QUESTION N° 3 :

Calcul et comparaison du coefficient de corrélation à zéro :

On calcule le coefficient de corrélation entre les deux résultats :

$$r = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{\sqrt{n \sum x^2 - (\sum x)^2} \sqrt{n \sum y^2 - (\sum y)^2}} = 0,756$$

$t = \frac{|r|}{\sqrt{1-r^2}} \sqrt{n-2} = 3,27 > 2,306$  (d.d.l. = 8) ⇒ le coefficient de corrélation est significativement différent de zéro, les deux résultats d'un même sujet sont corrélés.

### EXERCICE N° 5 (15 points)

- à pH = 1,0 seule la forme HX existe :

$$0,470 = \epsilon_A C_0 L$$

$$\epsilon_A = \frac{0,47}{C_0}$$

- à pH = 10,0 seule la forme X<sup>-</sup> existe :

$$0,129 = \epsilon_B C_0 L$$

$$\epsilon_B = \frac{0,129}{C_0}$$

- à pH = 4,5

$$C_A + C_B = C_0$$

$$0,176 = \frac{0,47}{C_0} C_A + \frac{0,129}{C_0} C_B$$

$$0,176 = \frac{0,47 (C_0 - C_B) + 0,129 C_B}{C_0}$$

$$0,176 = 0,47 - 0,47 \frac{C_B}{C_0} + 0,129 \frac{C_B}{C_0}$$

$$0,176 = 0,47 - 0,341 \frac{C_B}{C_0}$$

$$0,294 C_0 = 0,341 C_B \quad C_B = 0,8622 C_0$$

$$C_A = 0,1378 C_0$$

$$4,5 = pK_a + \log \frac{0,8622 C_0}{0,1378 C_0}$$

$$4,5 - 0,796 = pK_a \quad pK_a = 3,70$$

### EXERCICE N° 6 (25 points)

#### QUESTION N° 1 :

$$Cl = k \cdot V \quad \text{où} \quad \begin{array}{ll} Cl & = \text{clairance totale du médicament} \\ k & = \text{constante d'élimination du médicament} \\ V & = \text{volume de distribution du médicament} \end{array}$$

$$k = \ln 2 / T_{1/2} \quad \text{où} \quad T_{1/2} = \text{demi-vie du médicament}$$

$$k = 6,93 \cdot 10^{-2} \text{h}^{-1}$$

$$\text{Donc : } Cl = 1,7 \text{ L.h}^{-1}$$

$$\text{et : } Cl_R = f_e \times Cl = 1,19 \text{ L.h}^{-1} \text{ où } Cl_R = \text{clairance rénale du médicament}$$

$f_e$  = fraction du médicament inchangée dans les urines.

Pour la concentration d'équilibre, on a :

$$C_{ss} = R_p / Cl \text{ où } C_{ss} = \text{concentration d'équilibre du médicament}$$

$R_p$  = débit de perfusion du médicament

$$C_{ss} = 82 / 1,7 = 48,2 \text{ mg.L}^{-1}$$

Le temps d'atteinte de l'équilibre est d'environ 5 demi-vies, soit : 50 heures (après 5 demi-vies, la concentration correspond à 97 % de la concentration à l'équilibre) (ou 3,3 demi-vies soit 33 heures pour obtenir 90 % de  $C_{ss}$ ).

Pour arriver directement à la concentration d'équilibre, la dose de charge à utiliser est de :

$$D^* = V \cdot C_{ss} = 1186 \text{ mg.}$$

### QUESTION N° 2 :

Calcul de la clairance de la créatinine ( $Cl'_{\text{créat}}$ ) après aminoside :

$$Cl'_{\text{créat}} = \frac{U \times V}{P} \text{ où } U = \text{concentration urinaire en créatinine}$$

$P$  = concentration plasmatique en créatinine

$V$  = débit urinaire =  $342/190 = 1,8 \text{ mL.min}^{-1}$

$$Cl'_{\text{créat}} = \frac{U \times V}{P} = \frac{1,8 \times 4,42 \cdot 10^{-3}}{150 \cdot 10^{-6}} = 53 \text{ mL.min}^{-1}$$

Le malade présente une insuffisance rénale, sans doute due à la prise d'aminoside. Soient  $Cl$  et  $Cl'$  les clairances totales du médicament avant et après aminoside :

- A l'entrée de l'hôpital :  $Cl = Cl_{NR} + Cl_R$  avec  $Cl_{NR}$  = clairance non rénale.

$$Cl_{NR} = 1,7 - 1,19 = 0,51 \text{ L.h}^{-1}$$

- Après l'antibiothérapie :

$$Cl'_{NR} = Cl_{NR} = 0,51 \text{ L.h}^{-1}$$

$$Cl'_R = Cl_R \cdot \frac{Cl'_{\text{créat}}}{Cl_{\text{créat}}} = 1,19 \cdot \frac{53}{120} = 0,52 \text{ L.h}^{-1}$$

$$Cl' = Cl'_{NR} + Cl'_R = 1,03 \text{ L.h}^{-1}$$

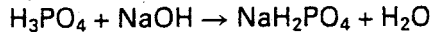
La clairance d'élimination totale a donc diminué d'un facteur 1,64 ( $1,7/1,03$ ); la posologie doit donc être diminuée de ce facteur = nouvelle vitesse de perfusion =  $1 \text{ mg.h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} / 1,64 = 0,61 \text{ mg.h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ .

## EXERCICE N° 7 (15 points)

### QUESTION N° 1 :

On titrera la solution d'acide phosphorique  $\text{H}_3\text{PO}_4$  à l'aide d'une solution d'hydroxyde de sodium soit en présence de vert de bromocrésol soit en présence de phénolphtaléine.

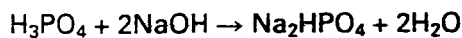
a) en présence de **vert de bromocrésol** la réaction de titrage sera :



En effet le pH d'une solution de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (sel amphotère de polyacide) est égal à  $1/2 (\text{pK}_{a1} + \text{pK}_{a2}) = 1/2 (2,23 + 7,21) = 4,72$ .

Le  $\text{pK}_a$  du vert de bromocrésol est de 4,6. Il est très bien adapté à la mise en évidence de la fin de cette réaction pour laquelle l'équivalent est égal à la masse molaire.

b) en présence de **phénolphtaléine** la réaction de titrage sera :



En effet le pH d'une solution de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (sel amphotère de polyacide) est égal à  $1/2 (\text{pK}_{a3} + \text{pK}_{a2}) = 1/2 (12,32 + 7,21) = 9,76$ .

Le  $\text{pK}_a$  de la phénolphtaléine est de 9,0. Il est très bien adapté à la mise en évidence de la fin de cette réaction pour laquelle l'équivalent est égal à la moitié de la masse molaire.

### QUESTION N° 2 :

Pour obtenir un pH de 7,00, il faut introduire NaOH : une quantité  $200 \times 0,123 = 24,6$  mmoles pour former  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  plus une quantité  $y$  mmoles de façon à ce que le pH devienne égal à 7,00.

$$7,00 = 7,21 + \log \frac{y}{24,6 - y} \text{ d'où } \frac{y}{24,6 - y} = 0,6166$$

$$y = 9,38 \text{ mmoles}$$

Quantité de NaOH à introduire =  $24,6 + 9,38 = 33,98$  mmoles