

# ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2003

## ZONE SUD

### EXERCICE N° 1 (40 points)

#### ÉNONCÉ

Dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'amprénavir (AGENERASE®), les propriétés pharmacocinétiques suivantes sont indiquées :

**Absorption** : Après administration orale, la biodisponibilité est estimée à environ 90 %. Le délai moyen d'obtention de la concentration plasmatique maximale de l'amprénavir est compris entre 1 et 2 heures pour la capsule molle, et est compris entre 0,5 et 1 heure pour la solution buvable. Un second pic est observé après 10 à 12 heures. Aux posologies thérapeutiques (1200 mg deux fois par jour), la  $C_{max}$  moyenne de l'amprénavir à l'état d'équilibre est de 5,36  $\mu\text{g/mL}$  et la  $C_{min}$  à l'état d'équilibre est de 0,28  $\mu\text{g/mL}$ . L'aire sous la courbe (AUC) moyenne sur un intervalle d'administration de 12 heures est de 18,46  $\mu\text{g.h/mL}$ . Les capsules à 50 mg et 150 mg se sont avérées bioéquivalentes (50 mg x 3 équivalent à 150 mg x 1).

**Distribution** : Le volume de distribution est d'environ 430 litres (6 L/kg pour un poids corporel de 70 kg). La concentration d'amprénavir dans le liquide céphalorachidien représente moins de 1% de la concentration plasmatique. Dans les études *in vitro*, le taux de liaison aux protéines de l'amprénavir est d'environ 90 %. L'amprénavir est principalement lié à l'alpha-1 glycoprotéine acide (AAG) mais également à l'albumine. Une diminution des concentrations d'AAG a été observée au cours du traitement antirétroviral. **Métabolisme** : L'amprénavir est principalement métabolisé par le foie, moins de 3% étant éliminé sous forme inchangée dans les urines. L'amprénavir est métabolisé principalement par le cytochrome P450 3A4. **Élimination** : La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de l'amprénavir est de 9 heures.

**QUESTION N° 1** : Pour quelle raison la vitesse d'absorption correspondant à la solution buvable est-elle plus rapide que celle de la capsule molle ? Quelles peuvent être les causes du second pic de concentrations plasmatiques ?

**QUESTION N° 2** : En faisant l'hypothèse que les concentrations décroissent de façon exponentielle entre la  $C_{max}$  et la  $C_{min}$  avec un pic obtenu après 1 heure, estimer la demi-vie plasmatique de l'amprénavir. Commenter la différence entre la valeur obtenue et la demi-vie d'élimination observée de 9 heures.

**QUESTION N° 3** : Calculer la clairance d'élimination plasmatique de l'amprénavir :

- En prenant en compte les valeurs du volume de distribution et du temps de demi-vie indiquées dans le RCP.
- En prenant en compte la valeur moyenne de l'AUC sur un intervalle d'administration de 12 heures à l'état d'équilibre (18,46  $\mu\text{g.h/mL}$ ).

**QUESTION N° 4** : Que signifie : « les capsules à 50 mg et 150 mg se sont avérées bioéquivalentes » ?

**QUESTION N° 5** : Comment peut-on expliquer que les taux d'amprénavir au niveau du liquide céphalorachidien ne représentent que 1% des taux plasmatiques ?

**QUESTION N° 6** : Quelle(s) caractéristique(s) physico-chimique(s) explique(nt) que l'amprénavir soit fixé à 90% et ce principalement à l'alpha-1 glycoprotéine acide (AAG) ?

**QUESTION N° 7** : Pour quelles raisons l'association amprénavir-rifampicine est-elle contre-indiquée et celle amprénavir-ritonavir doit-elle s'accompagner d'une diminution de la posologie des deux dérivés ?

## EXERCICE N° 2 (40 points)

### ÉNONCÉ

Un médicament a été administré à la dose de 50 mg par voie intraveineuse bolus à deux patients adultes présentant des fonctions rénales normales (débit de filtration glomérulaire (DFG) = 120 mL/min<sup>-1</sup>).

Le tableau ci-dessous indique les valeurs de clairance totale d'élimination plasmatique (CL), de fraction libre plasmatique (fu) et la quantité totale de médicament éliminé sous forme inchangée dans les urines (Qu) observées chez chacun des patients :

	CL (L.h <sup>-1</sup> )	fu (%)	Qu (mg)
Patient 1	1,29	2,2	5,8
Patient 2	2,54	3,8	5,5

**QUESTION N° 1 :** Citer les principales techniques utilisées pour mesurer la fraction libre plasmatique des médicaments.

**QUESTION N° 2 :** Calculer les clairances rénales (Cl<sub>r</sub>) et non rénales (Cl<sub>nr</sub>) d'élimination plasmatique de ce médicament chez chacun des deux patients.

**QUESTION N° 3 :** Quel(s) mécanisme(s) d'élimination subit ce médicament au niveau rénal ?

**QUESTION N° 4 :** Sachant que l'élimination non rénale de ce médicament correspond à un phénomène de métabolisation au niveau du foie et que le débit sanguin hépatique est de l'ordre de 90 L/h, quels sont les facteurs qui peuvent expliquer la différence de clairance non rénale de ces deux patients ?

## EXERCICE N° 3 (40 points)

### ÉNONCÉ

La phosphatase alcaline (PAL) catalyse l'hydrolyse des esters phosphoriques en milieu basique. On étudie l'activité de cette enzyme par l'hydrolyse du para-nitrophénylphosphate (PNPP) avec libération de para-nitrophénol mesurée à 405 nm :



Des déterminations d'activité enzymatique sont réalisées, dans des conditions bien définies, en présence de différentes concentrations de PNPP, dans le but d'établir les constantes catalytiques de la PAL vis-à-vis de ce substrat. Les résultats obtenus sont analysés par linéarisation selon la représentation en doubles inverses de Lineweaver-Burk. L'équation obtenue est la suivante :

$$y = 0,062x + 0,250 \text{ avec } y = 1/v_0 \text{ (} v_0 \text{ : activité enzymatique en } \mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}\text{)}$$
$$\text{et } x = 1/S \text{ (} S \text{ : concentration en PNPP en mmol}\cdot\text{L}^{-1}\text{)}.$$

**QUESTION N° 1 :**

- A partir de l'équation de Michaelis-Menten, écrire les étapes de transformation permettant d'établir l'équation de Lineweaver-Burk (sans valeur numérique).
- Déterminer le K<sub>m</sub> de la PAL pour le PNPP.
- Déterminer la vitesse maximale correspondant à la concentration de PAL dans le milieu réactionnel.

**QUESTION N° 2 :** La même série d'expériences est réalisée en présence de phosphate ajouté au milieu réactionnel à deux concentrations différentes. Les résultats obtenus, dans les mêmes conditions que celles utilisées précédemment, sont les suivants :

- en présence de  $0,5 \text{ mmol.L}^{-1}$  de phosphate :  $y = 0,101x + 0,250$
- en présence de  $1 \text{ mmol.L}^{-1}$  de phosphate :  $y = 0,140x + 0,251$

- a) Déterminer, en justifiant votre réponse, le type d'inhibition exercé par le phosphate sur l'activité PAL.
- b) Calculer la constante d'inhibition  $K_i$  du phosphate pour la PAL.

#### EXERCICE N° 4 (40 points)

#### ÉNONCÉ

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

Pour juger de l'efficacité d'une drogue D dans la prévention d'une maladie, un essai thérapeutique randomisé a comparé deux groupes de chacun 100 patients, l'un (T) traité par la drogue et l'autre (P) par un placebo.

**QUESTION N° 1 :** On relève l'âge des patients (en années) dans les deux groupes :

Groupe	Moyenne	Ecart-type
T	68,2	10,4
P	66,8	8,2

Peut-on suspecter à la vue de ces données, la qualité du tirage au sort ?

**QUESTION N° 2 :** 11 patients du groupe T contre 23 du groupe P sont atteints de la maladie.

- a) Quelles sont les fréquences de maladie dans les deux groupes ?
- b) La drogue est-elle efficace dans la prévention de la maladie ?

**QUESTION N° 3 :** Les 100 patients du groupe P ont été classés en 3 groupes A, B et C selon leur risque cardiovasculaire. La répartition des effectifs est donnée dans le tableau suivant :

Groupe	A	B	C
Malade	4	6	13
Non malade	26	24	27

La maladie est-elle liée au risque cardiovasculaire ?

**QUESTION N° 4 :** Au cours de l'étude de l'activité de la drogue D, on obtient les résultats suivants :

$x = \log \text{ dose}$	0	1	2	3
y	0,29	0,52	0,61	0,79

(dose : unité arbitraire, y : fraction d'un effet maximum)

- a) Déterminer les paramètres p et  $y_0$  de la relation effet-dose  $y = px + y_0$ .
- b) Existe-t-il un effet dose ? On donne l'écart-type de p :  $s_p = 0,018$ .

## EXERCICE N° 5 (40 points)

### ÉNONCÉ

Un échantillon de 10 g contenant du carbonate de sodium et de l'hydrogénocarbonate de sodium est dissous dans 25 mL d'eau distillée et est titré par une solution d'acide chlorhydrique  $0,5 \text{ mol.L}^{-1}$ .

On ajoute quelques gouttes de phénolphthaléine. On observe le premier point d'équivalence après addition de 10 mL d'acide chlorhydrique, la solution devenant incolore. On ajoute alors de l'hélianthine. Après addition de 18 mL supplémentaires de solution d'HCl, la coloration de la solution change, visualisant ainsi le deuxième point d'équivalence.

On donne :  $MM(\text{NaHCO}_3) = 84$

$MM(\text{Na}_2\text{CO}_3) = 106$ , le  $pK_a$  de l'hélianthine = 3,8

Les  $pK_a$  de l'acide carbonique sont : 6,4 et 10,3

**QUESTION N° 1 :** Quelles sont les espèces en solution lorsque la phénolphthaléine change de couleur ? Quel est le pH de la solution ?

**QUESTION N° 2 :** Quelles sont les espèces en solution lorsque l'hélianthine change de couleur ?

**QUESTION N° 3 :** Quelles sont les masses de carbonate de sodium et d'hydrogénocarbonate de sodium dans l'échantillon ?

**QUESTION N° 4 :** L'hélianthine est-il l'indicateur adapté à ce dosage ? pourquoi ?

# ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2003 PROPOSITIONS DE RÉPONSES<sup>(\*)</sup>

## ZONE SUD

### EXERCICE N° 1 (40 points)

#### QUESTION N° 1 :

La différence entre les pics de concentration correspond au temps de dissolution des capsules molles. Le second pic de concentrations plasmatiques peut correspondre à un cycle entéro-hépatique ou une absorption tardive (et différée) d'une fraction de la dose administrée.

#### QUESTION N° 2 :

$$C_{\min} = C_{\max} \cdot e^{-kt} \text{ avec } t = 12 \text{ h} - 1 \text{ h} = 11 \text{ h}$$

$$k = \ln(0,28/5,369)/11 = 0,268 \text{ h}^{-1}$$

$$T_{1/2} = \ln 2/k = 2,58 \text{ h.}$$

Cette valeur est nettement plus faible que la valeur observée indiquée dans le RCP. L'hypothèse d'une décroissance mono-exponentielle entre  $C_{\max}$  et  $C_{\min}$  ne correspond sans doute pas à la réalité; un phénomène de distribution entre compartiment plasmatique et compartiments périphériques se déroule certainement après le  $C_{\max}$  et contribue à une diminution des concentrations entre ce  $C_{\max}$  et  $C_{\min}$  plus importante que ne le laisse préjuger la seule valeur de demi-vie d'élimination.

#### QUESTION N° 3 :

Calcul de la clairance d'élimination plasmatique (CL) de l'amprénavir :

a)  $T_{1/2} = \ln 2 \cdot V/CL$

avec  $T_{1/2}$  moyen de l'ordre de 9 heures :  $CL = 0,693 \cdot 130L/9 \text{ heures} = 33,1 \text{ L/h}$

b) A l'état d'équilibre : l'AUC entre deux administrations,  $AUC_{\tau}$ , est égale à  $F \cdot D/CL$  où D correspond à la dose de chaque prise et F au coefficient de biodisponibilité.

$$CL = F \cdot D/AUC_{\tau} = 0,9 \cdot 1200 \text{ mg}/18,46 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL} = 58,5 \text{ L/h.}$$

#### QUESTION N° 4 :

« Les capsules à 50 mg et 150 mg se sont avérées bioéquivalentes » signifie que la vitesse de mise à disposition représentée par les  $C_{\max}$ ,  $T_{\max}$  (temps auquel est observée la concentration maximale) et l'intensité de mise à disposition évaluée par AUC (aire sous la courbe des concentrations plasmatiques) ne diffèrent pas significativement si la même dose est administrée soit sous forme de 3 gélules à 50 soit à une gélule à 150 mg au même sujet.

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

### QUESTION N° 5 :

Ce pourcentage témoigne d'une faible perméabilité de la barrière hématoencéphalique (BHE) pour l'amprénavir; c'est d'ailleurs le cas de l'ensemble des inhibiteurs de la protéase du VIH ce qui s'explique par le fait que ces composés sont des substrats de la glycoprotéine P (P-gp ou protéine MDR1) qui limite le passage des xénobiotiques au niveau de la BHE

### QUESTION N° 6 :

C'est une molécule à caractère basique dont l'hydrosolubilité est limitée : elle se fixe donc particulièrement sur l'alpha-1 glycoprotéine acide (AAG).

### QUESTION N° 7 :

L'association amprénavir-rifampicine est contre-indiquée car cette dernière est un inducteur enzymatique puissant en particulier du cytochrome P450 3A4 ce qui diminuera fortement les concentrations plasmatiques d'amprénavir et donc son activité antivirale. En revanche, ritonavir est un inhibiteur enzymatique du cytochrome P450 3A4 qui va donc augmenter les concentrations plasmatiques d'amprénavir. Cette interaction est utilisée en thérapeutique antivirale en associant le ritonavir aux autres antiprotéases. Cependant, afin de limiter les effets indésirables de chacune des antiprotéases, leur posologie devra être diminuée.

## EXERCICE N° 2 (40 points)

### QUESTION N° 1 :

Ultrafiltration du plasma, dialyse à l'équilibre (entre un compartiment contenant le plasma et un deuxième compartiment contenant une solution tampon isotonique), également ultracentrifugation du plasma.

### QUESTION N° 2 :

$CL_r = CL \times f_e$  où  $f_e$  est la fraction de la dose IV éliminée sous forme inchangée dans les urines =  $Q_u/Dose$

$$CL_{nr} = CL - CL_r$$

	$f_e$	$CL_r$ (L/h)	$CL_{nr}$ (L/h)
Patient 1	0,116	0,15	1,14
Patient 2	0,11	0,28	2,26

### QUESTION N° 3 :

La clairance de filtration glomérulaire ( $CL_{fg}$ ) d'un médicament est égale à  $f_u \times DFG$  où DFG correspond au débit de filtration glomérulaire du patient.

$$CL_{fg} (\text{patient 1}) = 0,022 \times 120 \text{ mL/min} = 2,64 \text{ mL/min} = 0,16 \text{ L/h}$$

$$CL_{fg} (\text{patient 2}) = 0,038 \times 120 \text{ mL/min} = 4,56 \text{ mL/min} = 0,27 \text{ L/h}$$

Or, la clairance rénale d'un médicament résulte de trois phénomènes possibles : filtration glomérulaire, sécrétion et réabsorption tubulaires :

$$CL_r = CL_{fg} + CL_{sécrétion} - CL_{réabsorption}$$

Pour chacun des deux patients, la clairance rénale d'élimination du médicament est très proche de la clairance de filtration glomérulaire de celui-ci. Soit sa clairance de réabsorption tubulaire rénale est identique à celle de sécrétion tubulaire, soit – et cela est plus vraisemblable – le médicament est uniquement filtré au niveau rénal (ni phénomène de réabsorption, ni de sécrétion tubulaire).

#### QUESTION N° 4 :

Les valeurs de  $CL_{nr}$  observées chez ces deux patients sont faibles par rapport au débit sanguin hépatique (de l'ordre de 90 L/h); il s'agit donc d'un médicament à faible coefficient d'extraction hépatique ( $E = CL_{nr}/Q_h$  où  $Q_h$  est le débit sanguin hépatique);  $E$  (patient 1) =  $1,14/90 = 0,013 = 1,3\%$  et  $E$  (patient 2) =  $2,26/90 = 0,025 = 2,5\%$ .

Pour ces médicaments à faible coefficient d'extraction hépatique (également appelés à faible clairance hépatique), la clairance hépatique ( $CL_{nr}$ ) est fonction de la fraction libre plasmatique ( $f_u$ ) et de la clairance intrinsèque hépatique du médicament ( $CL_{int}$ ) (qui correspond à l'affinité du médicament pour les systèmes enzymatiques impliqués et à l'activité de ces enzymes) :  $CL_{nr} = f_u \times CL_{int}$ .

$$CL_{int} \text{ (patient 1)} = 1,14/0,022 = 51,8 \text{ L/h}$$

$$CL_{int} \text{ (patient 2)} = 2,26/0,038 = 59,5 \text{ L/h}$$

Ces  $CL_{int}$  de ces deux patients sont relativement proches; leur différence de clairance non rénale s'explique par la plus faible fixation protéique du médicament chez le patient 2 :  $f_u$  (patient 2)/ $f_u$  (patient 1) = 1,7 et  $CL_{nr}$  (patient 2)/ $CL_{nr}$  (patient 1) = 2,0.

Cette différence de fixation protéique peut être liée à une diminution des taux plasmatiques de(s) la (les) protéine(s) sur laquelle (lesquelles) se fixe le médicament.

Autre explication possible : un phénomène de déplacement du médicament de ses sites de fixation protéique par un médicament associé (voire accumulation d'un composé endogène) se produit peut-être chez le patient 2.

#### EXERCICE N° 3 (40 points)

##### QUESTION N° 1 :

$$a) v_o = \frac{V_m \times [S]}{K_m + [S]} \Rightarrow \frac{1}{v_o} = \frac{K_m + [S]}{V_m \times [S]} \Rightarrow \frac{1}{v_o} = \frac{K_m}{V_m} \times \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_m}$$

$$b) \frac{1}{v_o} = 0 \Rightarrow \frac{K_m}{V_m} \times \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_m} = 0 \Rightarrow \frac{1}{[S]} = -\frac{1}{K_m}$$

$$\Rightarrow \text{pour } y = 0, x = -\frac{1}{K_m}$$

$$\Rightarrow 0,062 \times \left(-\frac{1}{K_m}\right) + 0,250 = 0 \Rightarrow \frac{1}{K_m} = 4,032 \Rightarrow K_m = 0,248 \text{ mmol.L}^{-1}$$

$$c) \frac{1}{[S]} = 0 \Rightarrow \frac{1}{v_o} = \frac{1}{V_m}$$

$$\Rightarrow \text{pour } x = 0, y = \frac{1}{V_m}$$

$$\Rightarrow \frac{1}{V_m} = 0,250 \Rightarrow V_m = 4 \mu\text{mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$$

**QUESTION N° 2 :**

- a) En présence de phosphate, l'ordonnée à l'origine reste identique, la pente augmente ce qui signifie que  $V_m$  reste identique et que  $K_m$  augmente. Ceci correspond à une inhibition compétitive.
- b) En présence de l'inhibiteur :

$$K_m \text{ apparent} = K_m \times \left(1 + \frac{[I]}{K_i}\right) \Rightarrow \frac{K_m \text{ apparent} - K_m}{K_m} = \frac{[I]}{K_i} \Rightarrow K_i = \frac{K_m \times [I]}{K_m \text{ apparent} - K_m}$$

$$\text{pour } [I] = 0,5 \text{ mmol.L}^{-1} \frac{K_m \text{ apparent}}{V_m} = 0,101$$

$$\Rightarrow K_m \text{ apparent} = 0,101 \times 4 = 0,404 \Rightarrow K_i = \frac{0,248 \times 0,5}{0,404 - 0,248} = 0,795 \text{ mmol.L}^{-1}$$

$$\text{(vérification) : pour } [I] = 1 \text{ mmol.L}^{-1} \frac{K_m \text{ apparent}}{V_m} = 0,140$$

$$\Rightarrow K_m \text{ apparent} = 0,140 \times 4 = 0,560 \Rightarrow K_i = \frac{0,248 \times 1}{0,560 - 0,248} = 0,795 \text{ mmol.L}^{-1}$$

**EXERCICE N° 4 (40 points)****QUESTION N° 1 :**

Comparaison des moyennes : échantillons indépendants ( $n > 30$ )

$$H_0(\mu_1 = \mu_2) / H_1(\mu_1 \neq \mu_2)$$

$$\varepsilon = \frac{|m_1 - m_2|}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}} = 1,06 < 1,96 \Rightarrow \text{l'âge des patients ne diffère pas significativement dans les deux groupes T et P. La qualité du tirage au sort n'est pas suspecte.}$$

**QUESTION N° 2 :**

- a) Fréquences de maladie :

$$\text{Groupe T : } f_1 = \frac{11}{100} = 0,11 \text{ et groupe P : } f_2 = \frac{23}{100} = 0,23$$

- b) Comparaison des fréquences :  $H_0(p_1 = p_2) / H_1(p_1 < p_2)$

$$f_1 = 0,11 \text{ et } f_2 = 0,23, \text{ on calcule } \hat{p} = \frac{11 + 23}{200} = 0,17$$

$$\varepsilon = \frac{|f_1 - f_2|}{\sqrt{pq \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}} = 2,26 > 1,645 \Rightarrow \text{la fréquence de la maladie diffère significativement entre les deux groupes T et P.}$$



La drogue est efficace.

Ou test de  $\chi^2$

	T(Ci)	P(Ci)	
Malades	11 (17)	23 (17)	$\chi^2 = 5,10$
Non malades	89 (83)	77 (83)	La drogue est efficace

### QUESTION N° 3 :

Comparaison des 2 distributions :  $H_0(\forall i: p_i = p_{i0})/H_1(p_i \neq p_{i0})$

	A		B		C		Total
	Obs(ni)	Théo(ci)	Obs(ni)	Théo(ci)	Obs(ni)	Théo(ci)	
Malade	4	6,9	6	6,9	13	9,2	23
Non malade	26	23,1	24	23,1	27	30,8	77
Total	30		30		40		100

$\chi^2 = \sum \frac{(n_i - c_i)^2}{c_i} = 3,77 < 5,99$  (d.d.l. = 2)  $\Rightarrow$  il n'est pas mis en évidence de relation entre la maladie et le risque cardiovasculaire.

### QUESTION N° 4 :

a) Calcul de l'équation de la droite de régression :  $y = px + y_0$

$$\text{calcul de la pente : } p = \frac{\text{cov}(x, y)}{s^2(x)} = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{n \sum x^2 - (\sum x)^2} = 0,159$$

$$\text{Calcul de l'ordonnée à l'origine : } y_0 = \bar{y} - p\bar{x} = 0,314$$

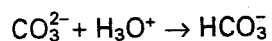
b) Comparaison de la pente à zéro :  $H_0(p = 0)/H_1(p \neq 0)$

$$t = \frac{|p|}{s_p} = 8,83 > 4,3 \quad (\text{d.d.l.} = 2) \Rightarrow \text{il existe un effet dose.}$$

### EXERCICE N° 5 (40 points)

#### QUESTION N° 1 :

Au premier point d'équivalence on a titré la première basicité de  $\text{CO}_3^{2-}$



la solution correspond à une solution de  $\text{Na}^+, \text{HCO}_3^-, \text{Cl}^-$

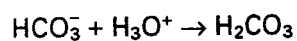
$\text{HCO}_3^-$  est un amphotère appartenant aux deux couples

$\text{HCO}_3^-/\text{CO}_3^{2-}$  ( $\text{pK}_a = 10,3$ ) et  $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-$  ( $\text{pK}_a = 6,4$ )

$$\text{le pH d'une solution de } \text{HCO}_3^- = \frac{1}{2}(10,3 + 6,4) \quad \text{pH} = 8,35$$

**QUESTION N° 2 :**

Au deuxième point d'équivalence on a titré la basicité de  $\text{HCO}_3^-$



on a utilisé  $18 \times 0,5 = 9$  mmol. de  $\text{H}_3\text{O}^+$

Le pH de la solution est celui d'une solution  $\text{H}_2\text{CO}_3 = \frac{9 \text{ mmol}}{(25 + 18 + 10) \text{ mL}} = 0,17 \text{ M}$

$$\text{pH} = \frac{1}{2} 6,4 - \frac{1}{2} \log 0,17 = 3,58$$

**QUESTION N° 3 :**

- La quantité de  $\text{CO}_3^{2-}$  dans l'échantillon est de  $10 \times 0,5 = 5$  mmol  
soit en  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  :  $5 \times 106 = 530$  mg
- La quantité de  $\text{HCO}_3^-$  dans l'échantillon est de  $9 - 5 = 4$  mmol  
soit en  $\text{NaHCO}_3$  :  $4 \times 84 = 336$  mg

**QUESTION N° 4 :**

L'hélianthine est un indicateur qui convient, puisque son  $\text{pK}_a$  est voisin du pH de la solution au point d'équivalence.