

## Epreuve de LCA P du 16/06/2021

## LCA 1

Prenez connaissance de l'article intitulé "Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study" et répondez aux questions suivantes.

### Question 1 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse

A propos du rationnel de l'étude concernant le cancer du poumon non à petites cellules (une ou plusieurs propositions attendues) :

Proposition A

le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne est une chimiothérapie doublet à base d'un sel de platine

Proposition B

un traitement d'entretien est recommandé en cas de progression pendant le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne

Proposition C

si le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne est basé sur un anticorps monoclonal comme le bevacizumab, celui-ci peut être poursuivi dans une phase d'entretien

Proposition D

en cas de progression après le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne, 30 à 50% des patients ne reçoivent pas de chimiothérapie de 2<sup>de</sup> ligne

Proposition E

la progression de la maladie apparaît la plupart du temps dans les 2 à 3 mois suivants le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne

## Question 2 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse

Quels seraient les avantages potentiels de l'erlotinib en traitement d'entretien après une 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie classique (doublet à base d'un sel de platine) dans cette indication (une ou plusieurs propositions attendues) ?

Proposition A

le prix de l'erlotinib est concurrentiel

Proposition B

la sécurité de l'erlotinib apparaît acceptable

Proposition C

l'efficacité de l'erlotinib a été montrée dans une large population de patients

Proposition D

l'erlotinib est un anti-EGFR inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) ayant déjà montré son efficacité en 2<sup>de</sup> ligne

Proposition E

l'erlotinib peut être administré par voie orale

### Question 3 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse

L'objectif de cette étude est d'évaluer, sur la survie sans progression (PFS) : (une seule proposition attendue)

Proposition A

l'efficacité de l'erlotinib en 1<sup>ère</sup> ligne chez des patients répondeurs en phase initiale

Proposition B

l'efficacité de l'erlotinib en traitement d'entretien chez des patients sans progression après une 1<sup>ère</sup> ligne de doublet à base de sels de platine

Proposition C

l'efficacité de l'erlotinib en traitement d'entretien chez des patients sans progression après une 1<sup>ère</sup> ligne avec l'erlotinib

Proposition D

l'efficacité de l'erlotinib en 2<sup>nde</sup> ligne chez des patients sans progression après la 1<sup>ère</sup> ligne de doublet à base de sels de platine

Proposition E

l'efficacité de l'erlotinib en 2<sup>nde</sup> ligne chez des patients sans progression après une 1<sup>ère</sup> ligne avec l'erlotinib

**Question 4 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse**

Il s'agit d'une étude : (une ou plusieurs propositions attendues)

Proposition A

randomisée en double aveugle

Proposition B

multicentrique internationale

Proposition C

versus double placebo

Proposition D

en groupes parallèles

Proposition E

financée par l'industrie pharmaceutique

### Question 5 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse

Dans cette étude, la randomisation est : (une ou plusieurs propositions attendues)

Proposition A

réalisée avant le début du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne

Proposition B

basée sur une procédure de minimisation

Proposition C

stratifiée sur l'erlotinib

Proposition D

centralisée

Proposition E

imprévisible

### Question 6 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse

Pour quelle raison la randomisation a-t-elle été stratifiée sur le statut tabagique ? (une seule proposition attendue)

Proposition A

il s'agit d'un facteur pronostique connu pour lequel on souhaitait 1/3 de fumeurs actuels, 1/3 fumeurs passés, et 1/3 de non-fumeurs

Proposition B

il s'agit d'un facteur pronostique connu pour lequel on souhaitait une équi-répartition entre les deux groupes

Proposition C

il s'agit d'un facteur pronostique connu pour lequel on souhaitait tester une interaction avec l'effet traitement sans inflation du risque alpha

Proposition D

il s'agit d'un critère d'exclusion secondaire au traitement par erlotinib

Proposition E

il s'agit d'un facteur pronostique corrélé avec les autres facteurs de stratification de l'étude

### Question 7 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse

Il y a deux co-critères de jugement principaux dans cette étude : la survie sans progression (PFS) dans la population totale, et la survie sans progression chez les patients qui sur-expriment l'EGFR en immuno-histochimie (EGFR positif). Qu'implique ce choix méthodologique ? (une seule proposition attendue)

Proposition A

le risque global de conclure à tort à l'efficacité du traitement est conservé à 5% (3% + 2%)

Proposition B

on ne prend pas en compte la multiplicité des tests

Proposition C

chacun des deux tests doit être significatif au seuil de 5% pour conclure à l'efficacité

Proposition D

il faudra d'abord montrer la supériorité sur la PFS dans la population totale pour pouvoir faire le test chez les patients EGFR positif

Proposition E

il ne sera pas possible de conclure chez les patients EGFR positif car c'est un sous-groupe

### Question 8 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse

Dans cette étude, le comité de surveillance indépendant (data safety monitoring board) :  
(une ou plusieurs propositions attendues)

Proposition A

a classé la réponse tumorale selon les critères RECIST 1.0

Proposition B

s'est prononcé pour chaque patient en progression sur le traitement à choisir en 2<sup>de</sup> ligne

Proposition C

surveillait les données de sécurité tous les 3 mois

Proposition D

a revu les données de l'analyse intermédiaire après inclusion de 54% des patients

Proposition E

a recommandé la poursuite de l'étude après l'analyse intermédiaire

**Question 9 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse**

A propos de la Figure 1 commentée dans le texte par les auteurs : (une ou plusieurs propositions attendues)

Proposition A

plus de la moitié des patients ayant reçu une 1<sup>ère</sup> ligne de traitement avec un doublet à base d'un sel de platine n'étaient pas éligibles à la randomisation

Proposition B

22% des patients avaient progressé à l'issue de la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement

Proposition C

la survie sans progression pendant la 1<sup>ère</sup> ligne était de 22%

Proposition D

seuls les patients en bon état général (performance status) à l'issue de la 1<sup>ère</sup> ligne étaient éligibles à la randomisation

Proposition E

plus de la moitié des patients ont progressé pendant la phase d'entretien

**Question 10 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse**

A propos du calendrier de l'étude : (une ou plusieurs propositions attendues)

Proposition A

les patients ont été inclus et traités avec la chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne entre décembre 2005 et mai 2008

Proposition B

la date de point d'évaluation des deux co-critères de jugement principaux est le 17 mai 2008

Proposition C

la durée de suivi moyenne est d'environ 11 mois

Proposition D

le protocole prévoyait 18 mois de recrutement et 6 mois de suivi

Proposition E

la période de recrutement aurait du être rallongée pour pallier le manque de puissance statistique de l'étude

**Question 11 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse**

A propos des figures 2A et 4A : (une ou plusieurs propositions attendues)

Proposition A

la décroissance en marches d'escalier régulièrement espacées de la survie sans progression résulte de la périodicité des visites de suivi programmées

Proposition B

les marches d'escalier de la survie globale correspondent aux moments des décès

Proposition C

la médiane de la survie sans progression est plus courte que la médiane de survie globale

Proposition D

les événements apparaissent aux mêmes durées de suivi pour la survie sans progression et la survie globale

Proposition E

l'efficacité de l'erlotinib sur la survie sans progression est identique à celle observée pour la survie globale

**Question 12 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse**

Concernant le résultat pour les deux co-critères de jugement principaux de l'étude (une ou plusieurs propositions attendues) :

Proposition A

une amélioration significative de 29% de la survie sans progression est observée en faveur de l'erlotinib dans la population totale analysée

Proposition B

l'efficacité de l'erlotinib sur la survie sans progression chez les patients EGFR positif est superposable à celle observée dans la population totale

Proposition C

l'efficacité de l'erlotinib sur la survie sans progression n'est pas fournie chez les patients EGFR négatif

Proposition D

l'intervalle de confiance de la survie sans progression dans la population totale analysée aurait dû être fourni avec une précision de 97%

Proposition E

à 12 semaines, la survie sans progression dans la population totale analysée est estimée à 25% dans les deux groupes

**Question 13 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse**

A propos de la figure 3B concernant la survie globale : (une ou plusieurs propositions attendues)

Proposition A

il n'y a pas d'inflation du risque alpha car tous les sous-groupes ont été prédéfinis

Proposition B

seuls les sous-groupes ayant servi à la stratification de la randomisation peuvent être testés

Proposition C

on ne peut pas exclure que le statut tabagique soit un modificateur de l'efficacité de l'erlotinib sur la survie globale

Proposition D

l'erlotinib est efficace sur la survie globale uniquement chez les patients avec un stade IV

Proposition E

le bénéfice de l'erlotinib en termes de survie globale pourrait être d'autant plus important que les patients sont d'origine asiatique

**Question 14 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse**

Que démontre cette étude (une ou plusieurs propositions attendues) ?

Proposition A

le nombre de patients bénéficiant d'un traitement efficace est plus important avec l'erlotinib prescrit en entretien plutôt qu'en 2<sup>nd</sup>e ligne

Proposition B

il y a moins d'effets indésirables sous erlotinib en phase d'entretien que sous erlotinib en 2<sup>nd</sup>e ligne

Proposition C

le traitement d'entretien est plus efficace que la 2<sup>nd</sup>e ligne car l'erlotinib est administré plus précocément

Proposition D

comme les cas de progression sont tardifs après la 1<sup>ère</sup> ligne, le traitement d'entretien donné immédiatement en fin de 1<sup>ère</sup> ligne est inutile

Proposition E

la stratégie de traitement d'entretien avec l'erlotinib peut être préconisée dans les recommandations dans cette indication

## LCA 2

Prenez connaissance de l'article intitulé "Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: population based case-control study" et répondez aux questions suivantes.

### Question 1 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse

Sur quel(s) élément(s) s'appuie le rationnel de cette étude (une ou plusieurs réponses attendues) ?

Proposition A

les connaissances actuelles sur les facteurs de risque environnementaux des troubles du spectre autistique sont parcellaires

Proposition B

les facteurs de risque des troubles du spectre autistique ne sont pas de nature exclusivement génétique

Proposition C

l'exposition prénatale aux organo-phosphates augmenterait le risque de trouble du spectre autistique

Proposition D

des études expérimentales conduites *in vivo* chez la femme enceinte ont montré que l'exposition prénatale à différents pesticides était suivie d'anomalies du développement neuro-comportemental

Proposition E

les données disponibles sur l'exposition aux pesticides dans la vie courante et sur le risque associé de troubles du spectre autistique sont rares

## Question 2 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse

Dans cette étude cas-témoins (une ou plusieurs réponses attendues) :

### Proposition A

l'exposition d'intérêt est l'exposition aux pesticides ambiants d'origine agricole pendant la période prénatale et la 1<sup>ère</sup> année de vie

### Proposition B

la population source est constituée des enfants nés entre 1998 et 2010 et résidant au moment de la naissance et du diagnostic dans une zone d'agriculture intensive en Californie

### Proposition C

les cas sont des enfants avec un trouble du spectre autistique

### Proposition D

les témoins sont des enfants dont la mère n'a pas été exposée aux pesticides ambiants d'origine agricole pendant la grossesse

### Proposition E

les pesticides étudiés ont été sélectionnés *a posteriori* sur la base des associations statistiquement significatives objectivées au moment de l'analyse des résultats

### Question 3 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse

Les cas sont des enfants avec un trouble du spectre autistique. Ils ont été identifiés par (une seule réponse attendue) :

Proposition A

l'interrogation de l'Etat civil (Office of Vital Statistics)

Proposition B

l'interrogation du registre du Department of Developmental Services (DDS) à l'aide du code de diagnostic principal de trouble du spectre autistique (299.00)

Proposition C

l'extraction des informations contenues dans le certificat de naissance

Proposition D

le système d'information géographique alimenté par les données de la base CA-PUR

Proposition E

la réalisation d'une enquête postale par questionnaire standardisé adressé au domicile maternel

#### Question 4 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse

Dans cette étude, l'exposition aux pesticides ambiants d'origine agricole est une variable (une ou plusieurs réponses attendues)

Proposition A

quantitative

Proposition B

continue

Proposition C

censurée

Proposition D

binaire

Proposition E

subjective

### Question 5 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse

L'exposition aux pesticides ambiants pendant la période prénatale et la 1<sup>ère</sup> année de vie a été documentée par (une seule réponse attendue) :

Proposition A

un questionnaire standardisé soumis périodiquement à la mère par un enquêteur

Proposition B

le certificat de naissance de l'enfant

Proposition C

le dosage maternel périodique des métabolites urinaires des pesticides

Proposition D

la concentration des pesticides en air ambiant mesurée dans la pièce de vie principale du logement maternel

Proposition E

le système d'information géographique alimenté par les données de la base CA-PUR

### Question 6 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse

L'information sur l'exposition aux pesticides ambiants est dérivée d'un système d'information géographique basé sur les données de la base CA-PUR. Quelles sont les limites méthodologiques de cette source d'information (une ou plusieurs réponses attendues) ?

Proposition A

elle est propice aux biais de mémorisation, compte-tenu de son caractère rétrospectif et subjectif

Proposition B

elle n'intègre pas l'exposition aux pesticides d'usage domestique

Proposition C

elle ne prend pas en compte les autres sources d'exposition aux pesticides, notamment alimentaires

Proposition D

elle peut être mise en défaut en cas de déménagement en cours de grossesse

Proposition E

elle repose sur l'hypothèse que les individus étaient présents à domicile aux dates d'application des pesticides par les agriculteurs

### Question 7 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse

L'information sur l'exposition aux pesticides ambiants est incomplète. Quelles sont les conséquences possibles de ce biais de classement (une ou plusieurs réponses attendues) ?

Proposition A

il surestime la prévalence de l'exposition aux pesticides ambiants chez les cas

Proposition B

il sous-estime la prévalence de l'exposition aux pesticides ambiants chez les cas et les témoins

Proposition C

il n'influence pas l'estimation ponctuelle de l'odds ratio quantifiant l'association entre l'exposition aux pesticides ambiants et les troubles du spectre autistique

Proposition D

il éloigne de 1,00 l'estimation ponctuelle de l'odds ratio quantifiant l'association entre l'exposition aux pesticides ambiants et les troubles du spectre autistique

Proposition E

il tend à atténuer l'intensité de l'association entre l'exposition aux pesticides ambiants et les troubles du spectre autistique

### Question 8 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse

A propos du tableau 1 (une ou plusieurs réponses attendues) :

Proposition A

81,2% des enfants de sexe masculin ont un trouble du spectre autistique

Proposition B

le degré de signification (valeur de p) des tests statistiques de comparaison n'est pas nécessaire dans ce type d'étude

Proposition C

la majorité des enfants avec un trouble du spectre autistique ont un déficit intellectuel

Proposition D

le niveau d'éducation des mères des enfants avec un trouble du spectre autistique pourrait être un facteur de confusion car il est plus élevé que celui des mères des témoins

Proposition E

les différences observées entre les cas et les témoins pour les caractéristiques socio-démographiques résultent de l'exposition aux pesticides ambiants d'origine agricole

### Question 9 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse

La sur-représentation des enfants de sexe masculin chez les cas (Tableau 1) s'explique le plus probablement par (une seule réponse attendue) :

Proposition A

un biais de sélection lié au mode de recrutement des cas

Proposition B

l'appariement des cas aux témoins

Proposition C

l'effet des pesticides ambiants sur la différenciation sexuelle embryonnaire

Proposition D

la prévalence plus élevée des troubles du spectre autistique chez les sujets de sexe masculin

Proposition E

la réalisation de l'étude dans une zone rurale à prédominance masculine

### Question 10 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse

En dépit de l'appariement sur l'année de naissance, la proportion d'enfants nés entre 2005 et 2010 diffère entre les cas (65,1%) et les témoins (59,3%) (Tableau 1). Quelle est l'explication la plus probable à ce déséquilibre entre les deux groupes d'étude (une seule réponse attendue) ?

Proposition A

la sur-représentation masculine dans l'échantillon d'étude

Proposition B

le déséquilibre de l'effectif des cas (2961) et des témoins (35370)

Proposition C

un problème technique lors de l'appariement sur l'année de naissance et le sexe

Proposition D

la sur-mortalité des témoins avant l'âge de 6 ans

Proposition E

la restriction de l'échantillon aux comtés ruraux après appariement

### Question 11 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse

Quelle(s) exposition(s) pendant la première année de vie est (sont) indépendamment associée(s) à une augmentation significative du risque de trouble du spectre autistique dans le modèle multivarié ajusté sur l'ensemble des pesticides (Tableau 3) (une ou plusieurs réponses attendues) ?

Proposition A

glyphosate

Proposition B

permethrin

Proposition C

imidacloprid

Proposition D

diazinon

Proposition E

avermectin

### Question 12 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse

L'association entre l'exposition au glyphosate ambiant pendant la première année de vie et le développement de troubles du spectre autistique (Tableau 3) peut résulter (une ou plusieurs réponses attendues) :

Proposition A

de fluctuations aléatoires d'échantillonnage

Proposition B

de facteurs de confusion méconnus

Proposition C

de l'effet du glyphosate sur le système nerveux central en développement

Proposition D

d'un défaut de puissance statistique

Proposition E

d'une erreur de classement sur l'exposition au glyphosate, non-différentielle entre les cas et les témoins

### Question 13 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse

Quel(s) argument(s) plaide(nt) en faveur de la nature causale de l'association entre l'exposition à différents pesticides ambiants et les troubles du spectre autistique (une ou plusieurs réponses attendues) ?

Proposition A

la cohérence avec les études épidémiologiques antérieures

Proposition B

la présence d'une relation dose-effet entre le niveau d'exposition aux pesticides et l'odds ratio des troubles du spectre autistique

Proposition C

l'existence de modèles expérimentaux animaux publiés dans la littérature

Proposition D

la séquence temporelle de l'association entre l'exposition aux pesticides et les troubles du spectre autistique

Proposition E

l'ajustement sur les caractéristiques socio-démographiques en analyse multivariée

#### Question 14 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse

Quelle serait votre préconisation sur la base des résultats de cette étude (une seule réponse attendue) ?

Proposition A

aucune recommandation ne peut être formulée en raison des biais potentiels de cette étude cas-témoins rétrospective

Proposition B

des essais contrôlés prospectifs randomisés doivent être rapidement planifiés pour confirmer la toxicité des pesticides ambiants chez la femme enceinte et le jeune enfant

Proposition C

il faut recommander aux agriculteurs l'utilisation préférentielle de l'imidacloprid en raison de son potentiel effet protecteur vis-à-vis des troubles du spectre autistique

Proposition D

l'impact de l'exposition aux pesticides d'origine agricole est négligeable en termes de santé publique, en raison de l'augmentation limitée et inconstante des odds ratios d'association avec les troubles du spectre autistique

Proposition E

il faut limiter l'exposition des femmes enceintes et des jeunes enfants aux pesticides, en vertu du principe de prévention

--- Fin de copie ---