

	PROTOCOLE COURT Recherche n'Impliquant pas la Personne Humaine (RNIPH) – Catégorie : Recherche sur Données	V4
--	---	----

Version 1.1 du 16/01/2025

n° AGORA :
24-5084

PREMIER OBSERVATOIRE DES STADES PUBERTAIRES EN LIBERAL
PROSPEL
RNIPH sur données

INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	Dr Emilie DOYE Service d'Endocrinologie Pédiatrique Hôpital Femme Mère Enfant 59 boulevard Pinel, 69675 BRON Cedex	Tél : 04.72.11.88.90 Email : emilie.doye@chu-lyon.fr
Équipes HCL associées	<input type="checkbox"/> NON <input checked="" type="checkbox"/> OUI : précisez ci-dessous : Équipes cliniques HCL : n= 00 Autres équipes HCL : n= 00 (pharmacie / biologie / imagerie etc.) Équipes support HCL ** : n= 1 <i>Centre d'Investigation Clinique de Lyon, 28 av du Doyen Lépine, 69677 Bron Cedex</i> <i>** si travail facturé par les équipes supports : joindre les devis sur AGORA et/ou le budget global</i>	
Financement	<input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> Partiellement : visez-vous un appel à Projets ? <input checked="" type="checkbox"/> OUI, précisez ci-dessous : <input type="checkbox"/> PHRCN <input type="checkbox"/> Association <input type="checkbox"/> AAP interne HCL : <input type="checkbox"/> PHRCi <input type="checkbox"/> ANR <input type="checkbox"/> PHRIP <input type="checkbox"/> H2020 <input checked="" type="checkbox"/> Autres : <i>DGS, ARS</i> <input type="checkbox"/> PREPS <input type="checkbox"/> RHU	
Partenaire externe	<input type="checkbox"/> NON <input checked="" type="checkbox"/> OUI, précisez : <u>Coordonnateurs scientifiques :</u> - Dr Olivier PUEL, 88 av Pasteur - 33600 PESSAC, Tel : 06 11 04 12 38, opuel@free.fr - Dr Monique JESURAN-PERELROIZEN, 73 impasse d'Aquitaine - 40150 SOORTS HOSSEGOR, Tel : 06 08 36 64 97, drjesuranperelroizen@gmail.com <u>Autres partenaires :</u> AFPEL (Association Française des Pédiatres Endocrinologues Libéraux), AFPA (Association Française de Pédiatrie Ambulatoire), SFEDP (Société Française d'Endocrinologie et diabétologie pédiatrique), Inserm, INED (Institut national d'études démographiques). <u>Comité scientifique :</u> Il est composé de l'investigateur coordonnateur, des coordonnateurs scientifiques ainsi que de représentants des partenaires : - SFEDP : Dr Claire BOUVATTIER - AFPA : Dr Andréas WERNER - INSERM : Dr Barbara HEUDE - INED : Dr Marie-Noëlle DUFOURG - CIC Lyon : Dr Aurélie PORTEFAIX	
Équipes hors HCL associées	<input type="checkbox"/> NON <input checked="" type="checkbox"/> OUI : <i>environ 559 centres associés (cabinets de médecine libérale)</i> <i>Merci de coller la liste des centres associés complétée sur AGORA en annexe 1 de ce document</i>	
Contexte et Justification	<p>L'âge de la puberté a fluctué au cours de l'histoire. Depuis le début du XIXe siècle (premières données publiées), on a noté une nette diminution de l'âge d'apparition des premières règles; tendance qui semble se stabiliser depuis les années 90 (1). La description plus précise des caractères sexuels secondaires et de leur évolution est apportée au XXe siècle par Reynolds et Marshall. Les données plus récentes montrent une avancée de l'âge d'apparition des signes pubertaires aux USA (2-3), mais aussi en Europe. Ainsi, dans la Copenhagen Puberty Study, le stade S2 apparaît en moyenne à 10,9 ans entre 1991 et 1993 puis à 9,9 ans entre 2006 et 2008, toutefois sans différence d'âge de la ménarche. Une méta-analyse récente a montré la poursuite de cette tendance avec</p>	

une diminution de l'âge d'apparition des seins de 0,24 années (environ 3 mois) par décade de 1977 à 2013. Chez les garçons la variation n'est pas aussi nette mais on a décrit une survenue plus jeune de l'âge de la mue de la voix et du pic de croissance pubertaire. Dans les deux sexes est observé un étalement de la période d'apparition des caractères sexuels secondaires.

En France il n'existe pas de données précises concernant l'âge d'apparition des signes pubertaires. On constate à l'heure actuelle une augmentation des demandes de consultations pour avance pubertaire, tout particulièrement après la période de confinement liée au Covid 19. Le développement des caractères sexuels secondaires à l'école primaire, en particulier chez la fille avec possibilité d'apparition des premières règles en classe de CM2, est une préoccupation grandissante chez les enseignants.

La puberté précoce est suspectée d'être favorisée par une exposition aux perturbateurs endocriniens (PE) ; son incidence a été listée par un panel de scientifiques au niveau international, le réseau HURGENT coordonné par Santé publique France (SpF) en 2015, comme un indicateur clé à surveiller. C'est pourquoi il nous a paru important de proposer une étude transversale, observationnelle, du déroulement pubertaire qui serait réalisée dans les cabinets de pédiatrie et de médecine générale répartis sur l'ensemble du territoire (France Métropolitaine et DOM), avec une méthodologie s'inspirant d'une des publications de référence en la matière (2). Il s'agit du Premier Observatoire des Stades Pubertaires En Libéral (PROSPEL).

Une première étude, effectuée sur les régions de Bordeaux et Toulouse, a confirmé la faisabilité de cette étude PROSPEL. Elle a démontré la compétence et l'engagement de 60 médecins, spécialistes en pédiatrie et en médecine générale. Sur 2832 enfants vus en consultation, l'évaluation des stades pubertaires a pu être réalisée chez 2208 (83.5%), ce qui témoigne d'une bonne faisabilité. L'objectif secondaire de cette première phase était de dégager l'âge d'entrée en puberté (stade 2 de Tanner). Malgré le faible nombre et le recrutement non représentatif de l'ensemble du territoire français, nos résultats sont proches de ceux de la littérature. L'âge moyen du stade G2 chez les garçons est de 11.1 ans et du stade S2 chez les filles de 10.2 ans (4).

Ainsi, nous sommes encouragés à développer PROSPEL à l'échelon national sur les 13 régions de France métropolitaine et un département d'outre-mer, la Réunion. L'analyse de l'étude de faisabilité nous a permis de valider le module de formation et de certification des médecins participants. Il convient de recruter les médecins dans des zones socio-économiques et géographiques représentatives des différentes populations. Notre démarche, du fait de la conception et de la réalisation du projet qui s'appuie sur les acteurs de terrain, complète l'approche précédente de SpF sur l'analyse spatio-temporelle de la puberté précoce centrale idiopathique. L'objectif de cette précédente étude menée par SpF était d'estimer l'incidence (2.68 pour 10000 filles et 0.24 pour 10000 garçons) et d'en analyser des tendances géographiques (sur-incidence des régions Occitanie et Rhône Alpes) (5). Elle reposait sur un indicateur construit sur des résolutions cantonales à partir des données de consommation médicamenteuse. Cependant cet indicateur semble relativement affecté par les variations de pratique médicale et ne permet pas d'identifier de potentiels facteurs de risque environnementaux et géographiques. Ainsi, l'intégration des données locales produites par PROSPEL fournira des éléments complémentaires qui permettront d'améliorer les estimations locales d'incidence. Par ailleurs, l'analyse des cartographies conduira à une exploration complémentaire du rôle de l'exposition aux perturbateurs endocriniens.

Afin d'obtenir des données épidémiologiques françaises, actuellement inexistantes, la mise en place d'un observatoire des stades pubertaires avec un recueil transversal des données, permettra une approche de terrain, fiable et précise, susceptible de compléter les données internationales à notre disposition. La mise en place de cet observatoire des stades pubertaires inclura les médecins libéraux qui voient des enfants lors d'exams systématiques, afin d'être le plus exhaustif et représentatif possible.

<p>Objectifs</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Objectif principal : Evaluer la prévalence d'enfants en puberté vus en consultation par des médecins libéraux spécialistes en pédiatrie et en médecine générale, pour chaque classe d'âge et de sexe, et estimer l'âge médian d'entrée en puberté. • Objectif(s) secondaire(s) : <ol style="list-style-type: none"> 1. Décrire la prévalence des stades pubertaires selon la classification de Tanner (G1-G5, S1-S5, P1-P5) pour chaque groupe d'âge et de sexe, et estimer l'âge médian d'entrée dans chacun de ces stades. 2. Si les données recueillies le permettent : analyser les facteurs pouvant être associés à l'âge d'entrée en puberté (IMC - Indice de Masse Corporelle, contexte socio-économique, contexte environnemental, lieu géographique, spécialité du médecin). 3. Estimer l'âge médian de la ménarche. Si les données recueillies le permettent : analyser les facteurs pouvant être associés à l'âge de la ménarche (IMC, contexte socio-économique, contexte environnemental, lieu géographique, spécialité du médecin). 4. Estimer l'âge médian à la mue de la voix. Si les données recueillies le permettent : analyser les facteurs pouvant être associés à l'âge à la mue de la voix (IMC, contexte socio-économique, contexte environnemental, lieu géographique, spécialité du médecin). 5. Décrire la répartition de l'IMC, du taux de surpoids et du taux de d'obésité des enfants en France en fonction de l'âge et du sexe. 6. Décrire le taux de repérage et d'adressage des enfants avec pathologie pubertaire suspectée (puberté précoce et/ou puberté avancée).
<p>Type d'étude</p>	<p><input type="checkbox"/> Cohorte : <input type="checkbox"/> Rétrospective <input type="checkbox"/> Prospective <input type="checkbox"/> les deux</p> <p><input type="checkbox"/> Cas témoin <input checked="" type="checkbox"/> Autre, précisez : Etude observationnelle transversale</p>
<p>Méthodologie / Schéma de l'étude</p>	<p>L'étude PROSPEL est une étude transversale, observationnelle, multicentrique. 43 médecins, répartis entre spécialistes en pédiatrie et en médecine générale, seront sélectionnés dans chacune des 13 régions françaises. Cette sélection tiendra compte des variabilités des zones géographiques en termes de contexte socio-économique (3 catégories) et environnemental (3 catégories de niveaux rural/urbain) pour minimiser les biais de sélection. Les médecins participant à l'étude seront certifiés à l'issue d'une formation visant à homogénéiser la cotation des signes pubertaires chez l'enfant. Chaque médecin investigateur inclura ses patients lors de 4 semaines réparties sur une période de 3 mois. Le recueil des données s'effectuera à l'occasion d'une seule visite des patients, après recueil de la non opposition du(des) parent(s) accompagnant(s).</p>
<p>Critères de jugement</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Critère principal : Le critère de jugement principal sera défini comme le taux d'enfants en puberté (S2+ pour les filles et G2+ pour les garçons) dans chacun des groupes d'âge et de sexe. • Critère(s) secondaire(s) : <ul style="list-style-type: none"> - Le taux de chaque stade de Tanner (G1-G5, S1-S5, P1-P5) dans chacun des groupes d'âge et de sexe - Le taux d'enfants en puberté dans chacun des groupes d'âge et de sexe - L'âge de la ménarche - L'âge à la mue de la voix - L'IMC, le taux de surpoids et le taux d'obésité. Les taux de surpoids et d'obésité seront définis selon les critères de l'International Obesity Task Force (IOTF) d'une part et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) d'autre part - Taux de repérage et le taux d'adressage des enfants avec pathologie pubertaire suspectée (puberté précoce et/ou puberté avancée).
<p>Population Cible</p>	<p>Enfants des 2 sexes âgés de plus de 5 ans et de moins de 18 ans, à l'exclusion des enfants adoptés et des enfants porteurs d'une pathologie chronique.</p>
<p>Critères d'Inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Age \geq 5 ans et $<$ 18 ans - Vu dans le cadre d'un examen systématique - Non opposition à l'utilisation des données

<p>Critères de NON Inclusion</p>	<p>- Enfants adoptés - Enfants porteurs d'une pathologie chronique* * toute pathologie non équilibrée pouvant retentir sur la croissance et sur la puberté ou nécessitant des traitements prolongés qui, par eux-mêmes ou de par la posologie utilisée, sont susceptibles d'interférer avec la croissance et la puberté.</p>										
<p>Effectif attendu et Plan d'Analyse Statistique</p>	<table border="1" data-bbox="368 293 1458 338"> <tr> <td>Nb patients HCL</td> <td>0</td> <td>Nb patients hors HCL</td> <td>22000</td> <td>TOTAL</td> <td>22000</td> </tr> </table> <p>La population analysée sera composée de tous les patients inclus dans l'étude. DESCRIPTIF DE LA POPULATION INCLUSE : Les caractéristiques des sujets seront décrites par leur médiane, moyenne, écart-type, minimum, maximum et quartiles (variables quantitatives) et par les effectifs et pourcentages (variables catégorielles). ANALYSE DU CRITERE PRINCIPAL : Le taux d'enfants en puberté (S2+ pour les filles et G2+ pour les garçons) sera calculé pour chacun des groupes d'âge et de sexe. Un modèle linéaire généralisé (fonction de lien : probit) avec un effet linéaire de l'âge sera ajusté pour estimer l'âge auquel 50% des enfants ont atteint la puberté. L'âge médian d'entrée en puberté sera donc défini comme l'âge avant lequel la moitié des sujets sont en puberté. L'intervalle de confiance (fiducial limits) sera calculé en utilisant le théorème de Fieller. Ce résultat pourra être confirmé avec des courbes de survie (estimateur de Turnbull's) adaptées aux données censurées (current status data). ANALYSE DES CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Les taux d'enfants en stades G1+, G2+, ...G5, S1+, S2+...S5 et P1+, P2+, ..., P5 seront calculés pour chacun des groupes d'âge et de sexe. La même méthode statistique que celle décrite pour le critère de jugement principal sera appliquée pour l'estimation de l'âge médian d'entrée dans chacune des phases de puberté. 2. Le même modèle que pour le critère de jugement principal sera enrichi en ajoutant des facteurs d'ajustement tels que l'IMC ainsi que le contexte socio-économique (défaveur social), le contexte environnemental (rural/urbain), le lieu géographique (région ou regroupement de régions) et la spécialité du médecin (variables générées à partir de l'adresse du centre). 3. Des courbes de survie (méthode de Kaplan-Meier) pour les âges de survenue de la ménarche seront réalisées. L'âge médian de la ménarche sera défini comme l'âge avant lequel la moitié des filles n'ont pas encore eu la ménarche. Un modèle de survie (modèle semi-paramétrique ou non paramétrique) sera ajusté sur les mêmes facteurs que ceux décrits dans le point 2 précédent. 4. Des courbes de survie (méthode de Kaplan-Meier) pour les âges de mue de la voix seront réalisées. L'âge médian de mue de la voie sera défini comme l'âge avant lequel la moitié des garçons n'ont pas encore eu la mue de la voix. Un modèle de survie (modèle semi-paramétrique ou non paramétrique) sera ajusté sur les mêmes facteurs décrits dans le point 2 précédent. 5. Les IMC seront catégorisés afin d'estimer le taux de surpoids et d'obésité pour chacun des groupes d'âge et de sexe. 6. Les taux de repérage et le taux d'adressage seront calculés pour chacun des groupes d'âge et de sexe pour les enfants avec pathologie pubertaire suspectée (puberté précoce et/ou avancée). <p>ANALYSES INTERMEDIAIRES : Outre l'analyse finale, des analyses intermédiaires pourront être effectuées en cours d'étude.</p>					Nb patients HCL	0	Nb patients hors HCL	22000	TOTAL	22000
Nb patients HCL	0	Nb patients hors HCL	22000	TOTAL	22000						
<p>Information INDIVIDUELLE des patients</p>	<p>A l'occasion de la visite d'inclusion, les parents seront informés oralement de façon complète et loyale, en des termes compréhensibles, des objectifs, de leurs droits de refuser de participer à l'étude ou de la possibilité de se rétracter à tout moment. Toutes ces informations figurent sur un formulaire d'information remis aux parents. Une information adaptée à l'âge sera également donnée aux enfants. La non-opposition d'au moins un parent sera recueillie par l'investigateur avant le début de la recherche.</p>										
<p>Source(s) des données personnelles (choix multiples)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Dossiers médicaux <input type="checkbox"/> Cohorte / Registre n'incluant pas de données du SNDS <input type="checkbox"/> Base de données existante, précisez : <i>écrivez ici</i> <input type="checkbox"/> Enquête <input type="checkbox"/> Autres données, précisez : <i>écrivez ici</i> Bien lister TOUTES les sources de données</p>										

<p>Mode de recueil des données personnelles (papier, électronique...)</p>	<p>Le recueil des données s'effectuera, au choix des investigateurs : soit directement sur informatique à partir du dossier source du participant, soit sur une fiche papier dans un premier temps puis saisie informatique dans un second temps. La saisie informatique sera réalisée sur le logiciel RedCap et le data-management de l'étude sera assuré par un data manager du CIC de Lyon.</p>
<p>Circuit des données personnelles ET modalités de protection de leur confidentialité dont lieu d'hébergement de la base de données</p>	<p><u>Saisie</u> : Les données seront recueillies par les médecins investigateurs de chaque centre. Si les médecins choisissent de renseigner les données sur une fiche papier, deux solutions sont possibles en fonction de leur préférence : i) ils saisissent eux-mêmes les données sur RedCap, ou ii) ils envoient les fiches complétées au CIC de Lyon où le personnel autorisé saisira les données sur RedCap (envoi par email d'un dossier zippé crypté + mot de passe communiqué par téléphone). <u>Pseudonymisation</u> : sur les fiches papier ou sur RedCap, les patients seront identifiés par un numéro d'ordre et le numéro du centre (pas d'initiales). Une table de correspondance sera tenue à jour sur chacun des sites (fiche papier dans le classeur de l'étude), avec la correspondance entre l'identifiant du patient et son identité. <u>Hébergement</u> : la base de données sera hébergée sur un serveur sécurisé. <u>Transferts</u> : tous les transferts des données intermédiaires/finales du datamanager au biostatisticien se feront via le service de partage de fichiers sécurisé des HCL, avec restriction d'accès : seul l'ingénieur statisticien qui travaillera sur cette étude pourra accéder aux données chiffrées sur la plateforme des HCL via ses identifiants HCL.</p>
<p>Variables recueillies</p>	<p>Numéro d'identification du patient, numéro de centre, date de visite, date de naissance (mois/année), poids, taille, sexe, critères d'inclusion, stade de Tanner, date de la ménarche (si applicable), date de mue de la voix (si applicable), détection d'une anomalie pubertaire, proposition d'une prise en charge.</p>
<p>Calendrier / Organisation de l'étude</p>	<p>Historique des données collectées : Du : Au : Durée de la collecte des données : De : <i>septembre 2024</i> À : <i>août 2026</i> Durée du contrôle et analyse stat : <i>6 mois</i> Durée totale de la recherche : <i>30 mois</i></p>
<p>Ethique :</p>	<p>Demande d'avis au Comité Scientifique et Ethique des HCL (CSE-HCL) ? <input checked="" type="checkbox"/> OUI</p>
<p>Travail destiné à :</p>	<p><input type="checkbox"/> Thèse Médecine / Pharma <input type="checkbox"/> Mémoire M2, DU <input checked="" type="checkbox"/> Publication <input type="checkbox"/> Mémoire DES <input type="checkbox"/> Thèse de Sciences (PhD) <input type="checkbox"/> Autre : ...</p>
<p>Retombées attendues</p>	<p>La mise en place d'un observatoire des stades pubertaires permettra une approche de terrain précise, susceptible de fournir des données fiables sur l'âge d'entrée en puberté en France en 2024. Ce programme de recherche clinique en médecine libérale participera également à la formation des médecins. Elle leur apportera un perfectionnement dans la connaissance du développement pubertaire, pour une meilleure prise en charge et une amélioration de la qualité des soins des anomalies de la puberté. Ce module pourra être décliné par la suite et adapté à la formation de l'ensemble des professionnels impliqués dans les soins infantiles. L'intégration des données spatialisées permettra d'améliorer les approches d'analyse de variations spatiales pour la puberté précoce centrale idiopathique (PPCI) menées par Santé publique France du fait de l'intérêt de cette pathologie, dans le contexte de l'hypothèse d'une perturbation endocrine touchant la population générale. Ces travaux permettront ultérieurement des études de cartographies de l'exposition environnementales des populations, en particulier en ce qui concerne la présence de perturbateurs endocriniens environnementaux et son influence éventuelle sur le développement pubertaire.</p>
<p>Transparence des résultats</p>	<p>Dans l'année suivant la fin de l'étude, le plan de communication est le suivant : - Publications dans les revues médicales en fin d'étude - Communications orales et/ou affichées dans les congrès - Communication dans les organes de diffusion des ARS</p>

<p>Bibliographie (5 maximum)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, Mogensen SS, Juul A. Recent Secular Trends in Pubertal Timing: Implications for Evaluation and Diagnosis of Precocious Puberty. <i>Horm Res Paediatr.</i> 2012;77(3):137-45. 2. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, et al. Secondary Sexual Characteristics and Menses in Young Girls Seen in Office Practice: A Study from the Pediatric Research in Office Settings Network. <i>PEDIATRICS.</i> 1 avr 1997;99(4):505-12. 3. Herman-Giddens M, Steffes J, Harris D, al. Secondary sexual charact in boys: data from the Pediatric Research in Office Settings. 2012. 4. Mazarino J, Puel O, Jesuran-Perelroizen M. Update on pubertal development in France. PROSPEL – Observational study. Preliminary feasibility study. <i>Arch Pédiatrie.</i> févr 2019;26(2):108-14. 5. Le Moal J, Rigou A, Le Tertre A, De Crouy-Channel P, Léger J, Carel JC. Marked geographic patterns in the incidence of idiopathic central precocious puberty: a nationwide study in France. <i>Eur J Endocrinol.</i> janv 2018;178(1):33-41.
---	--