



Santé publique

Retard pubertaire d'origine nutritionnelle : Analyse d'une série de cas d'un centre universitaire de l'Est Algérien

Delayed puberty of nutritional origin: Analysis of a cases serie from an eastern Algeria academic center

Khalida BOUDAUD.¹, Mourad SEMROUNI.²

¹Faculté de Médecine, Laboratoire de Biologie et de Génétique Moléculaire, Université Salah Boubnider Constantine 3. Algérie. ²Faculté de Médecine, Université Alger 1. Algérie

Corresponding author: khalida.boudaoud@univ-constantine3.dz

Reçu le 22 janvier 2023, Révisé le 09 mai 2023, Accepté le 09 juin 2023

Résumé Introduction. La malnutrition est l'une des principales causes fonctionnelles du retard de la croissance et de la maturation pubertaire. **Objectifs.** Déterminer la prévalence de l'hypogonadisme hypogonadotrophique fonctionnel (HHF) de cause nutritionnelle et étudier ses caractéristiques cliniques et paracliniques. **Population et méthodes.** Cette étude rétrospective a été menée sur 32 HHF [secondaire à des Maladies Chroniques +Retard Constitutionnel de la Croissance et de la Puberté (RCCP)], issus d'une série de 125 retards pubertaires (RP), évalués au Service d'Endocrinologie-CHU-Constantine, entre 2000 et 2010 et suivis pendant au moins 5 ans. Le diagnostic de malnutrition est clinique selon le consensus de l'Académie Américaine de Nutrition et de Diététique. Chaque patient a bénéficié systématiquement d'un bilan général et d'un dosage hormonal gonadotrope et thyroïdienne. Les autres explorations étiologiques étaient guidées par la clinique. Le groupe HHF est comparé avec le groupe hypogonadisme hypogonadotrophique électif (HHE). **Résultats.** L'HHF constitue 26% de la série [21 garçons/11 filles, ($p < 0,05$)] contre 24% d'HHE. L'HHF secondaire représente 20% des cas de la série contre 6% de RCCP. La malnutrition représente 27% de la série dont 11% responsable direct du retard pubertaire (RP). Les carences protéino-énergétiques et ferriprives par défaut d'apport représentent 62% des causes nutritionnelles. Il existe une cassure de la courbe de croissance dans 97% des HHF contre 26% des HHE ($p < 0,001$). L'HHF multiplie le risque de retard staturo-pondéral (RSP) par trois. Dans le groupe HHF masculin, le volume testiculaire est de $2,82 \pm 0,73$ mL (patients en malnutrition $2,69 \pm 0,4$ mL) vs $2,09 \pm 0,87$ mL pour le groupe HHE ($p < 0,05$). **Conclusion.** Malgré les progrès thérapeutiques, le RP dans les MC reste fréquent, considéré comme un indicateur de la sévérité et du mauvais contrôle des MC, d'où l'intérêt d'un dépistage précoce, d'une supplémentation nutritionnelle et d'un bon contrôle des maladies.

Mots clés : *Retard pubertaire, Retard de croissance, Hypogonadisme fonctionnel, Malnutrition, Maladies chroniques*

Abstract Introduction. Malnutrition is one of main reasons for growth and puberty delay. **Objective.** To determine the prevalence of functional hypogonadotropic hypogonadism (FHH) from nutritional origin, and to study its clinical and biological characteristics. **Population and methods.** This retrospective study was conducted on 32 cases of FHH [secondary to Chronic Diseases + Constitutional Delay of Growth and Puberty (CDGP)], from a series of 125 patients evaluated for delayed puberty (DP) in the Endocrinology Department of the University Hospital Center of Constantine, between 2000 and 2010, and follow-up for at least 5 years. The diagnosis of malnutrition was clinical, according to the American Academy of Nutrition and Dietetics consensus. Each patient received a general check-up and a gonadotropic and thyrotropic hormonal assay. Other etiological explorations were clinically guided. FHH group was compared with isolated hypogonadotropic hypogonadism (IHH) group. **Results.** FHH constituted 26% of the series [21 boys/11 girls, ($p < 0.5$)] vs 24% of IHH group. Secondary HHH represented 20% of cases in the series against 6% of CDGP. Malnutrition represented 27% of the series, 11% of which were directly responsible for delayed puberty (DP). Protein-energy undernutrition and iron deficiency anemia, due to inadequate intake, accounted for 62% of nutritional causes. There was a break in the growth curve in 97% of FHH vs 26% of IHH patients ($p < 0.001$). FHH tripled the risk for developing growth retardation. Testicular volume of FHH group was 2.82 ± 0.73 mL (2.69 ± 0.4 mL in patients with malnutrition) vs 2.09 ± 0.87 mL for IHH group ($p < 0.05$). **Conclusion.** Despite therapeutic progress, DP in CD is common, representing a severity indicator, and poor control of CD. Prevention of FHH requires early detection, nutritional supplementation, and good control disease.

Key words: *Delayed puberty, Delayed growth, Functional hypogonadism, Malnutrition, Chronic diseases*

Introduction

La puberté est un processus maturationnel transitoire qui transforme l'enfant en adulte, englobant la transformation somatique (pic de croissance et maturation osseuse), la maturation d'organes et de fonction sexuelle (faculté de procréer), ainsi que la transformation psychoaffective. Ce processus s'échelonne sur 2 à 3 ans avec une durée totale entre 5 et 6 ans. Il commence chez la fille, entre 9 et 10 ans (âge moyen de 10 ans et demi) et chez le garçon entre 10 et 12 ans (âge moyen de 11 ans et demi) [1,2]. L'initiation et la progression du développement pubertaire sont le résultat de mécanismes complexes faisant intervenir des signaux à partir de l'environnement extérieur, des gonades et du tissu adipeux (rôle de la leptine). Ces signaux convergent et interagissent au niveau de l'hypothalamus (rôle de kisspeptine/GPR54, neurokine B et Dinorphine A) pour entraîner une accélération de la fréquence de la sécrétion pulsatile de la gonadoréline (GnRH), responsable de la stimulation

de l'axe hypophysio-gonadique [3-6]. Il existe une variabilité du déroulement chronologique de la maturation, liée principalement aux facteurs génétiques (facteurs intrinsèques), mais aussi aux facteurs nutritionnels, ethniques et socioéconomiques (facteurs extrinsèques). Lorsque des facteurs liés à la santé limitent cette expression, la croissance et la maturation observées (le phénotype) reflèteront l'influence de l'environnement plus que l'héritage génétique [7]. Les mécanismes qui sous-tendent ces variations physiologiques, mais aussi les formes pathologiques de puberté précoce et tardive, restent encore mal connus [8].

La puberté est considérée comme un processus dépendant de l'énergie ; le changement de la graisse corporelle et le niveau d'activité physique peuvent entraîner un retard de la croissance pubertaire chez l'être humain [9,10]. Dans ce domaine, la leptine, régulatrice de l'appétit et de la balance énergétique, et la ghréline, antagoniste de la leptine, jouent un rôle important. Un déficit en leptine ou une diminu-

tion de ses récepteurs est responsable d'hypogonadisme hypogonadotrophique, associé à une obésité et une hyperinsulinémie, chez la souris ob/ob et chez l'humain [11,12]. La ghréline stimule la prise alimentaire et inhibe l'axe gonadotrope (par inhibition de la sécrétion pulsatile de GnRH et des gonadotrophines, et stimulation de la prolactine), son taux est inversement corrélé à l'indice de masse corporelle (IMC) et diminue au cours de la puberté [10].

L'état nutritionnel constitue l'un des facteurs déterminants de la croissance et de la maturation pubertaire, l'avancement séculaire du début de la puberté, de l'âge de la ménarche et le recul de l'âge de la ménopause, avec l'industrialisation des pays riches, sont des éléments en faveur du rôle des conditions socioéconomiques, en particulier hygiéno-diététiques, dans ces deux phénomènes [7,13-15]. Le gonadostat est très sensible aux variations pondérales, les cas d'hypogonadisme et d'aménorrhée liés à l'obésité et à la maigreur sont de très bons exemples de cette sensibilité, en particulier, chez la fille [10,14,16-18].

Le retard pubertaire (RP), défini comme l'absence totale ou presque totale des signes pubertaires, à un âge situé au-delà de 2 à 2,5 écarts types [3,19,20], est secondaire à des causes multiples, d'ordre général et endocrinien. Elles sont classées habituellement en : - Hypogonadisme hypergonadotrophique, d'origine gonadique, - Hypogonadisme hypogonadotrophique permanent, d'origine hypothalamo-hypophysaire, qui peut être isolé, électif (HHE) ou multiple (insuffisance antéhypophysaire), - Hypogonadisme hypogonadotrophique fonctionnel (HHF) secondaire, transitoire, entrant dans le cadre d'un retard de maturation générale, englobant certaines maladies chroniques endocriniennes et non endocriniennes, - Hypogonadisme hypogonadotrophique fonctionnel simple ou retard constitutionnel de la croissance et de la puberté (RCCP).

Les maladies chroniques endocriniennes sont représentées par les hypothyroïdies, le déficit en hormone de croissance (GH), l'hypercorticisme et le diabète sucré mal contrôlé. Les maladies chroniques non endocriniennes sont dominées par les maladies rénales, les anémies, les pathologies responsables d'hypoxie chronique, et toutes les causes de malnutrition.

Malgré les progrès dans le traitement des maladies chroniques pédiatriques, les anomalies de la puberté demeurent fréquentes [21].

L'objectif de notre étude est de déterminer la prévalence du retard pubertaire de causes nutritionnelles et d'étudier ses caractéristiques cliniques et paracliniques.

Population et méthodes

Population et critères d'inclusion

Nous avons colligé 32 cas d'HHF parmi 125 dossiers de patients algériens (66 garçons et 59 filles), évalués pour RP au service d'Endocrinologie du CHU Benbadis de Constantine, entre 2000 et 2010 et suivis pendant au moins 5 ans.

Les critères d'inclusion sont l'absence de signes pubertaires (stade 1 de Tanner) à partir de 13 ans d'âge civil pour la fille (absence de développement mammaire) et de 14 ans pour le garçon (volume testiculaire < 4 mL ou taille < 2,5 cm) ainsi que les cas de puberté arrêtée (stade 2 de Tanner ou plus), y compris les cas d'aménorrhée primaire (absence de ménarches au-delà de 15 ans, indépendamment de la présence des caractères sexuels secondaires).

Evaluation de la croissance staturo-pondérale

Elle est réalisée selon les références du National Center of Health Statistics (NCHS) validées par l'OMS [22], version 2000, concernant les enfants des deux sexes, entre l'âge de 9 et 18 ans. La maigreur, la surcharge pondérale ou l'obésité sont évaluées par l'indice de Quételet ou IMC. Un Z score < -2 DS ou une valeur de l'indicateur < 3^e centile définit une taille faible pour l'âge, un IMC faible pour l'âge est défini par un seuil < 5^e centile, le surpoids et l'obésité sont définis par une valeur de l'indicateur ≥ 85^e centile et ≥ 95^e centile, respectivement [22]. La maturation osseuse a été étudiée sur l'âge osseux à partir d'une radiographie de la main gauche et interprétée sur l'atlas de Greulich & Pyle [23]; le seuil normal, inférieur ou supérieur, est situé à plus ou moins 1 an par rapport à l'âge chronologique. Le début de la puberté normale correspond à un âge osseux de 11 ans chez la fille et 13 ans chez le garçon, cet âge osseux est dit de niveau pubertaire.

Instruments de mesure anthropométrique

Une toise et une balance à fléau (marque SECA) sont utilisées pour la mesure de la taille et du poids, un mètre-ruban pour la mesure des segments, un compas en plastique pour la mesure de l'épaisseur du pli cutané, un pied à coulisse pour mesurer la taille des testicules. Le volume testiculaire était calculé selon la formule Longueur (cm) x Largeur (cm) x 0,52.

Evaluation de l'état nutritionnel

Elle est essentiellement clinique, basée sur les mesures anthropométriques à savoir IMC et les mesures des plis cutanés tricipital et scapulaire, interprétées selon les données de l'OMS (7). Les

valeurs des plis cutanés sont exprimées en centiles de la population pour l'âge et le sexe, une valeur entre le 5^e et le 15^e centile implique une malnutrition modérée, et en dessous du 5^e centile signifie une malnutrition sévère.

Le diagnostic de la malnutrition est basé sur les critères adaptés d'Alberda, (2006) et du consensus de l'Académie Américaine de Nutrition et de Diététique(2014) [24,25]. De ce fait, les critères de la malnutrition protéino-énergétique sont les suivants : - IMC faible par rapport à la taille et à l'âge, - Perte pondérale entre 5 et 10% du poids durant l'année de la prise en charge pour retard pubertaire, - Diminution de l'appétit et/ou de la consommation alimentaire, - Croissance staturale faible pour l'âge, - Réponse satisfaisante de l'apport alimentaire sur la croissance.

Le diagnostic de malnutrition par défaut d'apport a été retenu, après enquête alimentaire (baisse de l'appétit et/ou la diminution de la consommation des aliments évaluée sur une semaine.

L'albumine plasmatique était le seul marqueur d'évaluation biologique de l'état nutritionnel. Devant une hypoalbuminémie, nous avons d'abord éliminé, pour son interprétation, un syndrome inflammatoire (dosage de la protéine C-réactive (CRP)), une insuffisance hépatique ou une fuite rénale ou digestive de protéines.

Exploration biologique

Chaque patient a bénéficié systématiquement d'un bilan général et d'un dosage hormonal plasmatique des axes gonadotrope (FSH/LH + testostérone pour les garçons, œstradiol pour les filles) et thyroïdienne (Thyroid-stimulating Hormone/Thyroxine libre (TSH)/F-T4). Les dosages hormonaux ont été réalisés par chimie-luminescence sur deux automates (ARCHITECT «ABBOTT» et IMMULIT« DPC»). Deux dosages, pour chaque paramètre hormonal, ont été pratiqués à partir du sang veineux total prélevé sur tubes secs ou héparinés. Un coefficient de variation (CV) dans les dosages < 10 % est obligatoire pour que le résultat soit interprétable. L'interprétation des résultats hormonaux est basée sur les données du laboratoire fournisseur. Les autres tests hormonaux, biologiques et d'imagerie à visée étiologique étaient fonction de la suspicion clinique.

L'hypogonadisme hypogonadotrophique (HH) est défini par un taux bas d'œstradiol ou de testostérone par rapport au sexe et au stade pubertaire, associé à des taux de gonadotrophines (FSH et LH) inappropriés (normaux/bas). Il est dit fonctionnel devant

l'installation spontanée de la puberté après traitement et contrôle de la maladie incriminée.

Les données du groupe HHF ont été comparées à celles du groupe HHE.

Analyse statistique

L'analyse statistique est réalisée à l'aide du logiciel Epi-info. La moyenne, l'écart-type et la variance ont été calculés. Pour la comparaison des résultats, la différence est significative avec un degré de signification $p < 0,05$. Cela correspond à une valeur de l'écart réduit $\geq 1,96$ et celle de $Khi 2 \geq 3,84$.

Résultats

Répartition étiologique générale du RP et celle de l'HHF

Le groupe HHF constitue près de 26% de la série (soit 32 cas dont 25 HHF secondaire et 7 RCCP) contre 24% d'HHE (30 cas). Parmi les HHF, 21 sont des garçons et 11 sont des filles, avec un sex ratio de 1,9 ($p < 0,05$). L'HHF secondaire représente 20% des cas de la série (10% en rapport avec un déficit nutritionnel et un cas d'obésité avec boulimie). La répartition étiologique générale du retard pubertaire et celle de l'HHF figurent dans les **Tableaux I et II**, respectivement.

Tableau I. Répartition étiologique générale du RP des 125 observations

H hyperGn : 30 cas (24%)

- Féminins : 20 cas
- Masculins : 10 cas

H hypoGn électifs (HHE) : 30 cas (24%)

- 13 filles
- 17 garçons

H hypoGn dans le cadre d'une IAH : 29 cas (23%)

- 10 filles
- 18 garçons

H hypoGn fonctionnels (HHF) : 32 cas (26%)

- 11 filles
- 21 garçons

Aménorrhées primaires de causes gynécologiques : 3 cas (3%)

Bloc enzymatique en 21 hydroxylase chez une fille

H HyperGn : Hypogonadisme Hypergonadotrophique, H hypoGn : Hypogonadisme Hypogonadotrophique, IAH : Insuffisance Antéhypophysaire.

L'âge moyen des 32 patients HHF est de 15,7±1,3 ans, contre 20±4 ans pour les 30 patients HHE (95% IC ; 2,53-5,46 $p < 0,0001$). En dehors du cas d'aménorrhée

Tableau II. Répartition étiologique des 32 cas d'HHF en fonction du sexe

- Filles (n = 11)
- 4 malnutritions par défaut d'apport
 - 3 maladies cœliaques
 - 1 aménorrhée hypothalamique sur obésité morbide
 - 2 hypothyroïdies primaires
 - 1 retard constitutionnel de la croissance
- Garçons (n = 21)
- 2 anémies ferriprives chroniques par défaut d'apport
 - 1 maladie cœliaque
 - 1 malnutrition par défaut d'apport
 - 1 malnutrition et anémie ferriprive par défaut d'apport + Syndrome Dandy Walker Variant
 - 1 insuffisance rénale chronique + syndrome poly malformatif (Renal-Coloboma Syndrome) + maladie cœliaque
 - 8 déficits en hormone de croissance
 - 1 psychoaffectif
 - 6 retards constitutionnels de la croissance

HHF secondaires à des maladies chroniques = 78% des cas (15 garçons/10 filles) contre 22% de RCCP

hypothalamique, tous les patients HHF sont au stade 1 de Tanner. La cassure de la courbe de croissance n'a pu être étudiée que chez 23 patients HHF et 19 patients HHE, elle est présente chez 100 % des cas HHF vs 26 % des cas HHE (95 % IC 47,35% à 88,39% ; $p < 0,0001$).

Le retard statural sévère et très sévère (au-delà de -3DS) est retrouvé dans 74% des HHF contre 23% des HHE ($p < 0,001$ avec un odds ratio de 9,45 et un Risque Relatif (RR) de 3).

Parmi les 125 patients, 30% des cas (37 sujets) présentent un IMC faible pour l'âge dont 27% des cas (34 sujets) avec retard statural associé (92% des sujets à IMC faible).

La moitié des patients HHF ont un IMC faible (43% de personnes maigres) versus 13% des patients HHE (11% de personnes maigres) ($p < 0,001$ avec un OR de 4,91 et un RR de 2,88).

Les cas de surpoids et d'obésité ont concerné 12,8% des patients de la série dont 2 HHF (une aménorrhée hypothalamique et une hypothyroïdie primaire).

Parmi les 89 patients au stade 1 de Tanner de la série (dont 23 cas HHE et 25 cas HHF), 83% des HHE ont atteint le niveau pubertaire de leur âge osseux contre 28% des HHF ($p < 0,001$).

Tableau III. Caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives des cas de malnutrition chez les filles

Obs n°	Diagnostic	Age civil (an)	RAo (an)	Taille (cm)	IMC kg/m ² (perc)	PCT (perc)	PCS (perc)	Observations
1	Mdie. cœliaque	17	4,5	141 (-4DS)	16,7 (< 5°)	< 5°	< 5°	DT1 mal contrôlé (A l'âge de 7 ans)
2	Mdie. cœliaque	15	6	123 (> -6DS)	16,6 (3°)	10-25°	25-50°	Albumine 27 g/l
3	Mdie. cœliaque	15	4	136 (> -4DS)	17,4 (10°)	< 5°	25°	Albumine 29 g/l
4	MDA	17	6,5	140 (-4DS)	15,5 (< 3°)	< 5°	< 5°	Giardia intestinalis *Anémie sévère Albumine 33 g/l
5	MDA	14	6,5	133 (-4DS)	12,5 (< 3°)	< 5°	< 5°	Giardia intestinalis **Anémie sévère
6	MDA	16	5,5	141 (-4DS)	15 (< 3°)	< 5°	< 5°	—
7	MDA par Anorexie	14	4	131 (-4DS)	14,2 (< 3°)	< 5°	< 5°	Mdie de Chiari I Syringomyélie + Epilepsie Enurésie primaire IGF-1 : 216 ng/ml (N)
8	Aménorrhée hypothalamique	18	-	162	43 (> 95°)	> 95°	> 95°	Boulimie + Stéatose Hépatique TSH : 6,73 µU/ml F-T4 : 10,5 pmol/l Ac anti-TPO négatifs IRM hypophysaire N

*Hb 7g/dL + fer sérique 28 µg/100mL + CST 8 %. **Hb 8 g/dL + fer sérique 6 µg/100mL + CST 1,76 %. Les patientes 4 et 5 sont sœurs, victimes de maltraitance. La maladie cœliaque a été recherchée par biopsie Intestinale (BI) pour toutes les malades. Syndrome de malabsorption chez les patientes 1, 2, 4 et 5. Ac anti-TPO : Anticorps anti-péroxydase, CST : Coefficient de saturation de la transferrine, DT1 : Diabète sucré type 1, MDA : Malnutrition par Défaut d'Apport, Mdie : Maladie, N : Normale, Obs : Observation, PCS : Pli Cutané Scapulaire, PCT : Pli Cutané Tricipital, perc : percentile, RAo : Retard de l'âge osseux.

Les causes nutritionnelles représentent près de 44% des cas d'HHF et 56% des cas d'HHF secondaire, suivies des maladies endocriniennes (31% des cas).

Les carences protéino-énergétiques et ferriprives par défaut d'apport constituent 62% des causes nutritionnelles et 32% des HHF secondaires de notre série. La carence nutritionnelle par défaut d'apport est associée chez 20 autres patients, soit 16% de la série et la maladie cœliaque bien contrôlée est associée à 6 cas de RP syndromique.

Caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives des cas de malnutrition

Les caractéristiques cliniques et paracliniques des patients avec HHF lié à la malnutrition sont décrites dans les **Tableaux III et IV**. Tous les patients HHF ont développé spontanément leur puberté après amélioration de leur état nutritionnel.

Concernant la patiente n°8 (**Tableau III**), en aménorrhée hypothalamique sur obésité morbide, le test aux progestatifs était positif, elle avait perdu 7kg en 6 mois et avait retrouvé spontanément des cycles régu-

liers après quelques séances d'éducation nutritionnelle et d'accompagnement psychosocial. Elle avait présenté, par ailleurs, un profil hormonal en faveur d'une hypothyroïdie primaire fruste avec des stigmates échographiques d'une thyroïdite (aspect hypoéchogène hétérogène sans nodules) mais sans la présence d'anticorps anti-thyroïdiens.

Chez les garçons, le volume testiculaire du groupe HHF est de $2,82 \pm 0,73$ mL ($2,69 \pm 0,4$ mL pour les patients en malnutrition) vs $2,09 \pm 0,87$ mL pour le groupe HHE ($p < 0,05$).

Sur la plan biologique, le taux d'albumine, représente 43 ± 4 g/L pour les sujets sans signes de malnutrition (66% de l'ensemble des patients). Il est de 43 ± 6 g/L pour les sujets en malnutrition (34% des 125 patients), sans aucune différence significative. Il est devenu bas chez seulement 3 patientes (**Tableaux III et IV**) : une malnutrition par défaut d'apport (33g/L) et 2 maladies cœliaques (27 et 29g/L). Seuls 35 patients de la série (dont 12 HHF) ont bénéficié du dosage de l'IGF-1 rendant difficile l'analyse statistique.

Tableau IV. Caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives des cas de malnutrition chez les garçons

Obs n°	Diagnostic	Age civil (an)	RAo (an)	Taille (cm)	BMI kg/m ² (perc)	PCT (perc)	PCS (perc)	Observations
9	Anémie chronique	16	4	145 (-4DS)	19 (10°)	50-75°	75°	—
10	Anémie chronique	16,5	4	150 (> -3DS)	18,2 (10°)	10-25°	25°	—
11	Mdie cœliaque	17	2,5	137 (> -6DS)	17 (< 5°)	< 5°	< 5°	—
12	MDA	16	5	151 (-3DS)	15,8 (< 3°)	< 5°	< 5°	β-Thalassémie mineure BI normale
13	MDA Anémie chronique	18	5,5	150 (-4DS)	15,6 (< 3°)	< 5°	< 5°	Dandy Walker variant Enurésie primaire RCIU + SF + RDPM Hb : 10,3 g/dl Fer sérique 0,2 mg/l Ferritine 109 ng/ml Électrophorèse/Hb N BI normale IGF-1 < 25 ng/ml
14	Renal-Coloboma Syndrome	15	6,5	126 (> -4DS)	15 (< 5°)	< 5°	5°	Mdie cœliaque Hb : 11,4 g/dl Fer sérique : 0.55 mg/l Infections urinaires à répétition IGF-1 : 261 ng/ml (N)

Patients 9-10 : Anémie depuis au moins 3 ans, symptomatique, ferriprive par défaut d'apport avec un Hb : 9-10 g/dL Patient 11 : Maladie cœliaque : Atrophie villositaire subtotale/Biopsie intestinale (BI) + Ac anti-Endomysium et anti-gliadine positifs (> 10 et 163,7 UI/mL respectivement). Dandy Walker variant : Hydrocéphalie tri-ventriculaire communicante non active + Agénésie partielle du vermis + Méga-grande citerne communiquant avec le 4^{ème} ventricule. Renal-Coloboma Syndrome : Clairance de créatinine : 44.49 ml/min/Agénésie rénale droite + Reflux vésico-urétéral gauche actif stade IV de Mollard, Fente labio-vélo-palatine unilatérale droite + Colobome irien et papillaire + Membrane pupillaire embryonnaire persistante. Ac : Anticorps, Hb : Hémoglobine, MDA : Malnutrition par Défaut d'Apport, Mdie : Maladie, Obs : Observation, PCS : Pli Cutané Scapulaire, PCT : Pli Cutané Tricipital, perc : percentile, RAo : Retard de l'âge osseux.

Discussion

L'objectif de cette étude est de déterminer la prévalence de l'HHF de cause nutritionnelle et étudier ses caractéristiques cliniques et paracliniques.

L'HHF constitue 26% de notre série de RP, avec une proportion non négligeable des problèmes liés à la malnutrition (27% de la série dont 11% responsable direct du RP). L'amélioration de l'état nutritionnel des patients a permis le déclenchement spontané et le bon déroulement de la puberté, confirmant ainsi le caractère fonctionnel du déficit gonadotrope. L'absence d'une définition unifiée et de méthodes standard de dépistage et de diagnostic de la malnutrition rendent difficile son diagnostic, en pratique médicale courante.

Actuellement, l'accent est mis sur un examen physique, axé sur la nutrition et sur les antécédents du patient afin de diagnostiquer la malnutrition, et le rôle de l'inflammation, en tant que facteur de risque de malnutrition, est de plus en plus reconnu [26].

Dans une série publiée [27], l'HHF secondaire est présent dans 19% des cas vs 20% pour notre série mais avec une plus grande diversité, il constitue 64% des patients d'une série indienne [28] et 12% dans une série finlandaise plus récente [29]. Une étude de 136 cas de RP, menée au Soudan, rapporte une prévalence d'HHF de 36% [30].

La faible proportion des RCCP pourrait s'expliquer de la manière suivante : - Les critères de diagnostic du RP ne sont pas connus ou respectés par les médecins consultants, - La cause est socioculturelle, les parents patientent jusqu'à ce que la situation devienne inquiétante. Dans de telles situations, les enfants concernés par le RP simple auront développé spontanément leur puberté, mais avec un décalage par rapport à leurs contemporains.

Le sexe est un bon élément d'orientation étiologique, l'HHF est plus fréquent chez les garçons de notre série, ce qui est en accord avec les résultats de la littérature [27,30,31].

Nos patients HHF sont plus jeunes que ceux du groupe HHE, probablement en rapport avec le retard de croissance plus fréquent chez eux, ce qui constitue un motif de consultation précoce et une source d'inquiétude des parents.

Une cassure de la courbe de croissance, à un moment donné de la vie, signe un problème de santé. Avoir une courbe de croissance sur un carnet de santé, renseigné par le médecin traitant ou le médecin de l'hygiène scolaire, est nécessaire pour s'en rendre compte.

Dans notre série, l'analyse du volume testiculaire a montré une différence hautement significative entre hypogonadismes centraux organiques et hypogonadismes centraux fonctionnels. Une étude précise qu'un volume de 2,34mL permet d'éliminer une atteinte organique dans la quasi-totalité des cas [32]. Dans d'autres études, la différence est significative entre le volume des testicules des patients RCCP vs HH organique ($7,66 \pm 1,47$ mL vs $1,77 \pm 0,26$ mL, $p < 0,01$) [31] ou vs groupe contrôle ($2,6 \pm 0,5$ mL vs $11,6 \pm 2$ mL, $p < 0,001$) [33].

Un cut-off du volume testiculaire fixé à 1,1mL est un bon marqueur pour discriminer les RCCP des HH congénitaux, avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 91% [29].

La proportion des patients à IMC faible est relativement élevée dans notre série (30%), avec 27% de retard staturo-pondéral et unecassure de la courbe de croissance quasi-constante dans le groupe HHF. Mekhancha-Dahel a rapporté que la maigreur était retrouvée dans 11,6% des adolescents scolarisés (courbes de référence du CDC/NHSC 2000), les garçons étant plus maigres que les filles [34]. Dans cette même étude, l'obésité et le surpoids représentaient 6,4%, les filles étant plus obèses que les garçons ($p < 0,0001$). La présence simultanée de surcharge pondérale et de maigreur réconforte la tendance de la transition nutritionnelle de la population (urbanisation et modification du mode de vie). De même, une étude récente a montré que les adolescents algériens étaient en surpoids ou obèses dans une proportion de 16,3% et 4,6%, respectivement [35]. En même temps, le retard de croissance reste fréquent en Algérie, de l'ordre de 12%, jugé le plus élevé parmi les pays au même revenu [36].

Les plis cutanés, particulièrement le tricipital, sont bien corrélés à la masse grasse mais ils se heurtent aux problèmes de variabilité et de reproductibilité [37]. Dans notre étude, 14 cas de malnutrition, dont 13 en rapport avec un déficit nutritionnel sont rapportés. Ces patients ont un retard statural sévère (entre -3 et -6 DS) associé à un retard de maturation osseuse. La bonne évolution de la croissance après éducation nutritionnelle constitue un élément de preuve de cause à effet.

Dans les pays développés, la fréquence des causes nutritionnelles est faible, dans la série de Sedlmeyer & Palmert [27], la fréquence des carences nutritionnelles, par défaut d'apport, est de 13% de l'ensemble des HHF secondaires et aucun cas d'anémie ferriprive carencielle contre 18% pour la série indienne [28] et 52% pour nos HHF secondaires.

Le retard de croissance et de maturation pubertaire lié à la malnutrition permet de préserver les fonctions vitales avec adaptation métabolique et hormonale : hypoinsulinisme, diminution de la leptine avec augmentation des récepteurs solubles ob, sécrétion de GH normale ou élevée avec, inconstamment, une diminution de l'IGF1 [21,38,39]. Lors de la renutrition, la prise de poids est positivement corrélée avec la leptine et l'IGF-1, alors que les récepteurs ob solubles diminuent [39]. Chez les sujets malnutris, il est constaté une répartition particulière de la masse grasseuse sous cutanée dans la partie supérieure du corps ; il est possible que les stimulations hormonales diffèrent transitoirement chez ces patients [40].

Le déficit énergétique chronique affecte directement l'axe hypothalamo-hypophyséogonadique, avec diminution de l'amplitude et de la fréquence de la sécrétion pulsatile de GnRH, responsable d'une diminution des gonadotrophines hypophysaires, suivie d'une diminution de la production des stéroïdes sexuels [16]. Le mécanisme par lequel la malnutrition inhibe la fonction de la reproduction passe par la diminution de l'énergie circulante disponible et celle stockée par l'organisme [9].

Dans notre étude, des cas de malnutrition protéino-énergétique ont été essentiellement décelés. La carence nutritionnelle par malabsorption responsable du RP est rapportée chez 4 patients présentant une maladie cœliaque (17% des HHF secondaires) et chez deux sœurs avec malnutrition par défaut d'apport et anémie sévères en rapport avec *Le giardias intestinalis* qui participe sûrement au retard de croissance. *Le giardias intestinalis* est la cause de l'hypogonadisme fonctionnel chez un patient rapporté dans la série de Sedlmyer & Palmert [27] et la série indienne [28]. La giardias intestinale peut avoir des conséquences extra-intestinales à long terme avec malnutrition, retard de croissance, déficit cognitif, oculaire, etc. [41].

La maladie cœliaque (MC) est la 1ère cause nutritionnelle à rechercher devant un retard de croissance, sa symptomatologie change avec l'âge (moins spécifique chez le grand enfant et l'adolescent). La forme classique, gastro-intestinale, est de moins en moins fréquente laissant place à des formes atypiques avec prédominance des manifestations extra-intestinales endocriniennes, hématologiques, osseuses et bien d'autres [42,43]. Le RP est observée chez 11 à 20 % des patients cœliaques [44]. Généralement, le développement de la puberté survient dans les 6 à 8 mois suivant le début d'un régime sans gluten [45].

La MC est retrouvée associée à un diabète sucré type 1 (DT1) chez la patiente n°1 (**Tableau III**). Le risque de

présenter une autre maladie auto-immune est 3 à 10-fois plus élevé chez les patients cœliaques par rapport à la population générale [46]. La prévalence de la MC chez les patients DT1 est 6-fois plus élevée que dans la population générale, elle est entre 1,1% et > 10% chez les enfants DT1 [47,48]. La relation étroite entre MC et DT1 peut être largement expliquée par le partage de facteurs génétiques et de mécanismes pathogènes communs [47,48].

Dans notre étude, les maladies chroniques, particulièrement en rapport avec le déficit nutritionnel, multiplient le risque de retard staturo-pondéral par 3. Elles sont responsables du retard profond de la maturation.

Une étude a rapporté une différence très significative entre le retard de maturation par maladies chroniques et les hypogonadismes centraux et périphériques, pour le poids, la taille et l'IMC ($p < 0,001$; $p < 0,004$; $p < 0,0007$, respectivement) [27]. Ces paramètres sont retrouvés plus faibles dans les HHF.

Certains auteurs ont fixé un seuil en deçà duquel les adolescents risquent de présenter un retard pubertaire. En effet, les adolescents atteints de mucoviscidose présentent un RP quand le poids est <10e percentile, la taille <2e percentile, l'IMC <25e percentile et une fonction pulmonaire <60e percentile. L'association de ces éléments constitue un facteur prédictif important du RP avec une sensibilité de 70%, une spécificité de 92% et une VPP de 93% [49]. Une étude sénégalaise rapporte que 1/3 seulement des filles malnutries sont réglées à 15 ans avec un âge moyen des ménarches de 16,1 ans [40].

L'albuminémie est un marqueur médiocre de la malnutrition, particulièrement chronique, elle est plutôt un marqueur de morbi-mortalité et non de dénutrition [50]. Les experts préconisent le recours au bilan biologique de la malnutrition en 2ème intention, après avoir rendu très probable une cause nutritionnelle. D'autres paramètres biologiques sont proposés, plus sensibles et plus spécifiques que l'albumine. Il s'agit, essentiellement, de la préalbumine ou la transthyrétine, du Rétinol Binding Protéin et de la créatinine urinaire, ainsi que la 3-méthylhistidine [26].

Par ailleurs, l'IGF-1 est un très bon marqueur de la dénutrition, en particulier protidique et moins influencé par l'inflammation. En général, la malnutrition protéino-calorique s'accompagne d'un effondrement du taux d'IGF-1 mais moins utilisé dans les essais cliniques [26,51].

Le problème nutritionnel du patient 14 (**Tableau IV**), présentant un «nanisme rénal» avec une maladie cœliaque, a des origines multiples. L'insuffisance

rénale chronique est responsable d'un dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire relevant de mécanisme complexe, d'ordre métabolique et endocrinien : augmentation de l'urée, troubles hydro-électrolytiques et acido-basiques (acidose métabolique), anémie, ostéodystrophie rénale, hypertension artérielle, malnutrition protéino-calorique (anorexie) et désordres hormonaux (insuline, glucagon, GH et IGF-1, leptine et ghréline) [10,52,53].

Le diagnostic d'aménorrhée hypothalamique isolée est retenu chez la patiente 08 (**Tableau III**), après avoir éliminé une insuffisance antéhypophysaire, un hypercorticisme, une hyperprolactinémie et un syndrome des ovaires polykystiques. L'imagerie hypophysaire et cérébrale a éliminé un processus tumoral ou malformatif. L'absence de rétinite pigmentaire a fait écarter le diagnostic de syndrome de Bardet-Biedl. L'histoire de sa maladie et l'examen clinique est contre un syndrome de Prader Willi. Il s'agit là d'une forme d'anovulation chronique sans anomalies anatomiques ou organiques identifiables, se rapprochant de l'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle, en rapport fort probablement, avec les troubles du comportement alimentaire et au stress. Le terme "fonctionnel" implique que la correction ou l'amélioration des facteurs comportementaux causaux restaurera la fonction ovarienne ovulatoire [54]. Chez notre patiente, la reprise spontanée d'un cycle menstruel, après psychothérapie comportementale et perte pondérale, évoque le caractère fonctionnel de l'aménorrhée.

Par ailleurs, son bilan hormonal thyroïdien et échographique évoque une hypothyroïdie fruste par thyroïdite d'Hashimoto, cependant les anticorps antithyroïdiens sont négatifs. Il est fort probable que les anomalies thyroïdiennes soient en rapport avec son obésité, l'obésité n'est donc pas secondaire à l'hypothyroïdie mais ce sont les anomalies thyroïdiennes qui sont secondaires à l'obésité. En effet, il y a une corrélation positive entre TSH et IMC, les sujets obèses ont tendance à avoir des valeurs de TSH normales-hautes et des anomalies structurales évoquant une thyroïdite d'Hashimoto à l'échographie thyroïdienne, sans présence d'auto-anticorps antithyroïdiens et sans anomalies histologiques à la cytoponction [55,56]. Les causes des modifications de structure thyroïdienne sont encore mal connues, l'hypersécrétion des cytokines inflammatoires par le tissu adipeux chez les sujets obèses pourrait induire une vaso-dilatation et une hyperperméabilité des vaisseaux thyroïdiens avec exsudat [56].

Cette étude présente certaines limites, comme la prévalence de 26% des HHF et de près de 11% de

malnutrition responsable du RP de notre série qui est probablement sous-estimée, étant donné la spécificité de notre centre (Service Spécialisé en Endocrinologie). Une étude multicentrique pourrait retrouver une prévalence plus élevée et des étiologies du RP fonctionnel plus diversifiées.

Conclusion

La prévalence des maladies nutritionnelles chroniques par défaut d'apport, directement responsables du retard pubertaire, ou associées à la cause principale dans notre série, est jugée élevée. Une politique de prévention primaire des problèmes de santé, liés à la malnutrition, est nécessaire, en prêtant plus d'attention à l'éducation nutritionnelle et à l'amélioration des cantines en milieu scolaire.

Un retard de la puberté et de la croissance statur pondérale est considéré comme un indicateur de la sévérité et du mauvais contrôle des maladies chroniques, et qu'il faut prévenir par un dépistage précoce, une supplémentation nutritionnelle et un bon contrôle de la maladie. La surveillance de la croissance et du développement pubertaire doit être intégrée à la prise en charge des maladies chroniques (endocrinienne ou générale). Un hypogonadisme étiqueté fonctionnel secondaire ou constitutionnel doit être confirmé par l'évolution naturelle pour le RCCP ou sous traitement de la maladie causale.

Remerciements

Les auteurs remercient les professeurs Karima Sifi, Sabah Hanachi et Abadi, ainsi que les techniciens du laboratoire de Biochimie pour l'analyse des tests sanguins.

Conflit d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.

Références

1. Busiah K., Belien V., Dallot N., Fila M., Guilbert J., Harroche A., Leger J. Diagnostic des retards pubertaires. *Arch Pediatr* 2007;14(9): 1101-10.
2. Goldstein MA. Male puberty: physical, psychological and emotional issues. *Adolesc Med* 2003; 14(3): 541-54.
3. Abreu AP., Kaiser UB. Pubertal development and regulation. *Lancet Diab Endocrinol* 2016;4 (3): 254-64.

4. Plant TM. Neuroendocrine control of the onset of puberty. *Front Neuroendocrinol* 2015;38: 73-88.
5. Alotaibi MF. Physiology of puberty in boys and girls and pathological disorders affecting its onset. *J Adolescence* 2019;71: 63-71.
6. Perdices-Lopez C., Avendaño MS., Barroso A., Gaytán F., Ruiz-Pino F., Vázquez MJ. Connecting nutritional deprivation and pubertal inhibition via GRK2-mediated repression of kisspeptin actions in GnRH neurons. *Metabolism* 2022; 129: 155141.
7. OMS, Organisation Mondiale de la Santé. Utilisation et interprétation de l'anthropométrie. Rapport d'un comité OMS d'experts n°854. Genève:1995.498p. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37006>
8. Faienza MF., Urbano F., Moscogiuri LA., Chiarito M., De Santis S., Giordano P. Genetic, epigenetic and environmental influencing factors on the regulation of precocious and delayed puberty. *Front Endocrinol* 2022;13: 1019468.
9. Mouritsen A., Aksglaede L., Sørensen K., Sloth Mogensen S., Leffers H., Main KM. Hypothesis: exposure to endocrine-disrupting chemicals may interfere with timing of puberty. *Int J Androl* 2010;33(2): 346-59.
10. Thébaut A., Amouyal M., Besançon A., Collet M., Selbonne E., Valentin C. Puberté, fertilité et maladies chroniques. *Arch Pediatr* 2013;20(6): 673-84.
11. Elias CF. Leptin action in pubertal development: recent advances and unanswered questions. *Trends Endocrinol Metab* 2012;23(1): 9-15.
12. Saengkaew T., Howard SR. Genetics of pubertal delay. *Clin Endocrinol* 2022;97(4): 473-82.
13. Kaplowitz PB., Slora EJ., Wasserman RC., Pedlow SE., Herman-Giddens ME. (Earlier onset of puberty in girls: Related to increased body mass index and race. *Pediatrics* 2001;108(2): 347-53.
14. Cheng G., Buyken A., Shi L., Karaolis-Danckert N., Kroke A., Wudy SA. Beyond overweight: nutrition as an important lifestyle factor influencing timing of puberty. *Nutr Rev* 2012;70(3): 133-52.
15. Wu T., Mendola P., Duck M. Ethnic differences in the presence of secondary sex characteristics and menarche among US girls: The third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. *Pediatrics* 2002;110(4): 752-7.
16. Nazem TG., Ackerman KE. The Female Athlete Triad. *Sports Health* 2012;4(4): 302-11.
17. Godart N., Lamas C., Nicolas I., Corcos M. Anorexie mentale à l'adolescence. *J Pédiatrie Puériculture* 2010;23(1): 30-50.
18. Liu M., Cao B., Luo Q., Wang Q., Liu M., Liang X. The critical BMI hypothesis for puberty initiation and the gender prevalence difference: Evidence from an epidemiological survey in Beijing, China. *Front Endocrinol* 2022;13: 1009133.
19. Palmert MR., Dunkel L. Delayed puberty. *N Engl J Med* 2012;366(5): 443-53.
20. Maréchaud R. Retards pubertaires et/ou insuffisances gonadotropes? *Ann Endocrinol* 2005;66(1): 16-7.
21. Kao KT., Denker M., Zacharin M., Wong SC. Pubertal Abnormalities In Adolescents with Chronic Disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019;33(3): 101275.
22. Hamill PV., Drizd TA., Johnson CL., Reed RB., Roche AF. National Center for Health Statistics. NCHS growth curves for children, birth-18 years, United States Vital and Health Statistics series 11;n°165; DHEW Pub n°(PHS)78-1950; Washington DC 1997 (revised on april 12th 2000).
23. Greulich WW., Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and Wrist. 2nd edition. California: Stanford University Press, 1959.
24. Becker PJ., Carney LN., Corkins MR., Monczka J., Smith E., Smith SE. Consensus Statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Indicators Recommended for the Identification and Documentation of Pediatric Malnutrition (Undernutrition). *J Acad Nutr Diet* 2014;114: 1988-2000.
25. Alberda C., Graf A., McCargar L. Malnutrition: Etiology, consequences, and assessment of a patient at risk. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20(3): 419-39.
26. Keller U. Nutritional Laboratory Markers in Malnutrition *J Clin Med* 2019;8(6): 775.
27. Sedlmeyer IL., Palmert MR. Delayed puberty: Analysis of a large case series from an academic center. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4): 1613-20.
28. Bhakhri BK., Prasad MS., Choudhary IP., Biswas K. Delayed puberty: experience of a tertiary care centre in India. *Ann Trop Paediatr* 2010;30: 205-12.
29. Varimo T., Miettinen PJ., Käänsköski J. Congenital hypogonadotropic hypogonadism, functi-

- onal hypogonadotropism or constitutional delay of growth and puberty? An analysis of a large patient series from a single tertiary center. *Hum Reprod* 2017;32(1): 147-53.
30. Galal MS., Musa SA., Babike OO., Hamdan HZ., Abdullah MA. Clinical profile and aetiologies of delayed puberty: a 15 years' experience from a tertiary centre in Sudan. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2022;35(7): 938-45.
 31. Carel JC., Chaisain JL. Retard pubertaire:diagnostic étiologique. *Rev Franç Endocrinol Clin* 1995;36(3): 185-90.
 32. Petrus M., Sans A., Gallegos D., Enjaume G., Dutau G., Rochiccioli P. Etude clinique et biologique de 153 cas de retard pubertaire. *Ann Pédiatr* 1980;27(8): 481-9.
 33. El-Eshmawy MM., Abdel Aal IA., El Hawary AK. Association of ghrelin and leptin with reproductive hormones in constitutional delay of growth and puberty. *Reprod Biol Endocrinol* 2010;8: 153-9.
 34. Mekhancha-Dahel CC. Unité de dépistage et de suivi. Cadre pour la surveillance nutritionnelle des enfants et adolescents. Cas du Khroub (Constantine, Algérie)-1996/97-1999/00- 2001/02. Thèse de Doctorat d'Etat. Université Mentouri de Constantine INATAA : 2005. <https://www.pnst.cerist.dz/recherche.php?ti=UNITE+DE+DEPISTAGE+ET+DE+SUIVI&eb=255&mc=&dm=0&au=MekhanchaDahel+&ln=2&dr=&dp=2&ct=&tp=2&an=2005&btsearch=Rechercher&nb=10&pg=1>
 35. Benmohammed K., Valensi P., Nguyen MT., Ben-mohammed F., Lezzar A. Prevalence and complications of obesity and overweight among Algerian adolescents. *Med J Nutr Metab* 2018; 11(1): 11-9.
 36. Groupe de la banque mondiale, Région Moyen-Orient et Afrique du Nord. Bulletin de conjoncture : Accélérer le rythme des réformes pour protéger l'économie algérienne 2021 p.72. <https://www.banquemondiale.org/fr/country/algeria/publication/algeria-economic-monitor-spring-2021-accelerating-reforms-to-protect-the-algerian-economy>
 37. Serón-Arbeloa C., Labarta-Monzón L., Puzo-Foncillas J., Mallor-Bonet T., Lafita-López A., Bueno-Vidales N., Montoro-Huguet M. Malnutrition Screening and Assessment. *Nutrients* 2022;14(12): 2392.
 38. Pozo J., Argente J. Delayed puberty in chronic illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16(1): 73-90.
 39. Kratzsch J., Lammert A., Bottner A., Seidel B., Mueller G., Thiery J., et al. Circulating soluble leptin receptor and free leptin index during childhood, puberty, and adolescent. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(10): 4587-94.
 40. Bénéfice E., Garnier D., Simondo KB., Malina RM. Différences de croissance et de composition corporelle au cours de la puberté entre adolescentes sénégalaises ayant été ou non malnutries lors de leur petite enfance. *Biom Hum Anthropol* 2001;19(1-2): 55-61.
 41. Halliez MCM., Buret AG. Extra-intestinal and long term consequences of Giardia duodenalis infections. *World J Gastroenterol* 2013;19(47): 8974-85.
 42. Almallouhi E., King KS., Patel B., Wi C., Juhn YJ., Murray JA., Absah I. Increasing Incidence and Altered Presentation in a Population-based Study of Pediatric Celiac Disease in North America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;65: 432-7.
 43. Krauthammer A., Guz-Mark A., Zevit N., Marderfeld L., Waisbourd-Zinman O., Silbermintz A. Two decades of pediatric celiac disease in a tertiary referral center: What has changed? *Dig Liver Dis* 2020;52: 457-61.
 44. Philip R., Patidar P., Saran S., Agarwal P., Arya T., Gupta K. Endocrine manifestations of celiac disease. *Indian J Endocrinol Metab* 2012 (Suppl.2): S506-8.
 45. Nardecchia S., Auricchio R., Discepolo V., Tronccone R. Extra-Intestinal Manifestations of Coeliac Disease in Children: Clinical Features and Mechanisms. *Front Pediatr* 2019;7: 56.
 46. Sahin Y. Celiac disease in children: A review of the literature. *World J Clin Pediatr* 2021;10(4): 53-71.
 47. Elfström P., Sundström J., Ludvigsson JF. Systematic review with meta-analysis: associations between coeliac disease and type 1 diabetes. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40: 1123-32.
 48. Jalilian M., Jalali R. Prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes: A review. *Diabetes Metab Syndr* 2021;15(3): 969-74.
 49. Boas SR., Fulton JA., Koehler AN., Orenstein DM. Nutrition and pulmonary function predictors of delayed puberty in adolescent males with cystic fibrosis. *Clin Pediatr* 1998;37(9): 573-6.
 50. Aussela C., Cynober L. L'albuminémie est-elle un marqueur de l'état nutritionnel ? *Nutrition Clinique Métabolisme* 2013;27(1): 28-33.

51. Kamoun P., Fréjaville JP. Guide des examens de laboratoire Médecine-Sciences. 4e édition. Paris: Flammarion; 2002. p.561-1034.
52. Haffner D., Zivicnjak M. Pubertal development in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2017;32(6): 949-64.
53. Sinha R. Chronic kidney disease in paediatric population. Clinical Queries: *Nephrology* 2013;2 (3): 107-15.
54. Gordon CM., Ackerman KE., Berga SL., Kaplan JR., Mastorakos G., Misra M. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(5): 1413-39.
55. Mehran L., Amouzegar A., Delshad H., Azizi F. Association between Serum TSH Concentration and Body Mass Index in Euthyroid Subjects: The Role of Smoking. *Arch Iran Med* 2012;15(7): 400-3.
56. Radetti G., Kleon W., Buzi F., Crivellaro C., Pappalardo L., di Iorgi N., Maghnie M. Thyroid Function and Structure Are Affected in Childhood Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93 (12): 4749-54.