

# Maladie de Gaucher chez l'enfant : Approche diagnostique

## *Gaucher's disease in children: diagnostic approach*

Djohra HADEF<sup>1</sup>, Samy SLIMANI<sup>2</sup>, Nadira BOUCHAR<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Département de Médecine,  
Université Batna2, Batna-Algérie

<sup>2</sup> Cabinet libéral de rhumatologie,  
Batna-Algérie

<sup>3</sup> Département de Médecine,  
Université Badji Mokhtar, Annaba-  
Algérie

Correspondance à :  
Djohra HADEF  
[hdjohra@yahoo.fr](mailto:hdjohra@yahoo.fr)

DOI <https://doi.org/10.48087/BJM.Sra.2018.5105>

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

### RÉSUMÉ

La maladie de Gaucher, l'une des sphingolipidoses les plus courantes, a été la première maladie lysosomale à être traitée par une enzymothérapie substitutive. Ce traitement instauré précocement peut prévenir les complications parfois irréversibles de cette pathologie. Bien que les symptômes de la maladie apparaissent pendant l'enfance chez la majorité des patients, le diagnostic est souvent différé pendant de nombreuses années, même jusqu'à l'âge adulte. Le diagnostic est difficile en raison d'une grande variabilité des manifestations cliniques et de la sévérité des symptômes. En outre, les dosages enzymatiques pour confirmer le diagnostic ne se font que dans des laboratoires spécialisés. Une meilleure connaissance des manifestations cliniques et biologiques de cette maladie permettra au praticien de savoir l'évoquer devant un enfant symptomatique.

**Mots-clés :** Maladie de Gaucher ; phénotypes ; diagnostic difficile ; dosage enzymatique ; génotypage ; enzymothérapie.

### ABSTRACT

Gaucher's disease, one of the most common sphingolipidoses, was the first lysosomal disease to be treated with enzyme replacement therapy. This early treatment can prevent the sometimes-irreversible complications of this pathology. Although symptoms of the disease appear in childhood in the majority of patients, diagnosis is often postponed for many years, even into adulthood. Diagnosis is difficult because of a great variability of clinical manifestations and the severity of the symptoms. In addition, enzymatic assays to confirm the diagnosis are only done in specialized laboratories. A better knowledge of the clinical and biological manifestations of this disease will allow the practitioner to know how to evoke it in the presence of a symptomatic child.

**Keywords:** Gaucher's disease; phenotypes; difficult diagnosis; enzymatic dosage; genotyping; enzyme therapy.

## Introduction

Décrite pour la première fois en 1882, par le médecin français Philippe Gaucher, la maladie de Gaucher (MG) est la maladie de surcharge lysosomale la plus fréquente. Cette pathologie métabolique héréditaire rare à transmission autosomique récessive est due à un déficit enzymatique en glucocérébrosidase. Les substrats non dégradés s'accumulent dans Les macrophages du système réticulo-endothélial, leur donnant un aspect particulier de « cellules de Gaucher ». Ces dernières infiltrent plusieurs organes essentiellement la rate, le foie et la moelle osseuse, responsable d'une atteinte multisystémique. L'enzymothérapie substitutive récemment découverte en 1991, quoi qu'elle soit couteuse, a révolutionné l'histoire naturelle de cette affection, d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce chez les sujets atteints pour éviter les complications et les séquelles parfois irréversibles.

## Données cliniques de la maladie de Gaucher

La MG englobe un large spectre de manifestations cliniques, allant d'une forme létale périnatale à une forme adulte asymptomatique [1]. Ces manifestations cliniques systémiques sont polymorphes, essentiellement hématologiques, osseuses et parfois neurologiques. Elles peuvent se produire chez tout patient atteint de MG sous toute forme de combinaison et à tout âge [2].

Les anomalies hématologiques représentent un mode fréquent de découverte de la MG. Il s'agit principalement d'une splénomégalie, d'une pâleur et de manifestations hémorragiques [3]. Chez l'enfant, la splénomégalie est le symptôme le plus précoce et le plus fréquent, souvent associée à une hépatomégalie moins importante. Cette organomégalie progressive peut entraîner une distension abdominale avec difficulté vestimentaire, un inconfort digestif (ballonnement et satiété rapide), de vagues douleurs abdominales type pesanteur chronique. Des infarctus spléniques ont rarement été rapportés chez l'enfant. Le syndrome hémorragique est plus ou moins prononcé et souvent négligé, avec des gingivorragies, des épistaxis à répétition, ou des ecchymoses fréquentes considérées comme banales pour l'âge. L'anémie s'accompagne d'une asthénie chronique [4].

L'hypersplénisme est responsable d'une thrombopénie qui est la cytopénie la plus fréquente dans la MG (60 % des cas), associée à une anémie dans 36 % des cas, la leucopénie est beaucoup moins fréquente et plus tardive. Une thrombopénie isolée associée à une SPM est très évocatrice de la MG. La cytopénie n'est pas due uniquement à un hypersplénisme car la persistance de certaines cytopénies après splénectomie réalisée avant la disponibilité de l'enzymothérapie plaide en faveur de mécanismes plus complexes [5].

Les manifestations osseuses sont souvent inaugurales et représentent la principale cause de morbidité et mortalité au cours de la MG [6]. Elles sont présentes dans 80 % des cas [7]. Elles ne sont pas toujours corrélées à la sévérité hématologique ou à l'organomégalie [8]. Elles sont plus fréquentes et plus sévères chez les patients splénectomisés [9], alors qu'elles sont moins fréquentes chez les patients au génotype L444P/L444P [10].

Les manifestations osseuses sont multiples et cette hétérogénéité est liée sans doute à un polymorphisme génétique [11,12]. Des douleurs osseuses aiguës ou chroniques, une déminéralisation osseuse (ostéopénie ou ostéoporose) responsable de fractures et l'ostéonécrose sont les signes les plus fréquents [13]. L'infiltration progressive de la moelle osseuse par les cellules de Gaucher provoque une expansion volumique intra-médullaire avec production de cytokines [14,15]. Cette infiltration s'exacerbe essentiellement dans la région lombaire puis s'étend progressivement vers la charnière thoraco-lombaire [13]. L'expansion volumique entraîne une augmentation de la pression intra-médullaire à l'origine des douleurs et d'amincissements des corticales [16] et peut provoquer une déformation osseuse (aspect radiologique en flacon d'Erlenmeyer) visible à la radiographie [13].

Quatre-vingt et un pour cent des enfants atteints de la maladie de Gaucher présentent une anomalie osseuse visible à la radiographie (essentiellement des déformations en flacon d'Erlenmeyer ou une infiltration de la moelle osseuse) [17]. La présence de signes osseux chez l'enfant indique une forme agressive de la maladie. Vingt et un pour cent des enfants rapportent des douleurs osseuses et 9 % ont souffert de crises osseuses [18]. Les crises douloureuses « crises osseuses de Gaucher » sont plus fréquentes que chez l'adulte et touchant près de 30 à 40 % des enfants et des adolescents [4]. Il s'agit de douleurs intenses aiguës siégeant aux grosses articulations. Il peut s'y associer de la fièvre et un syndrome inflammatoire biologique mimant une ostéomyélite infectieuse alors que l'examen radiologique est normal puis un décollement périosté est possible [19]. La fréquence de ces crises diminue avec l'âge pour faire place à une ostéopénie quasi-constante, source de fractures faciles en l'absence d'enzymothérapie (pouvant parfois passer inaperçues et ne sont diagnostiquées qu'au stade de cal osseux vicieux car paradoxalement elles sont moins douloureuses que les crises osseuses) et source de tassements vertébraux avec possible compression médullaire et une cyphose thoracique [4]. L'ostéonécrose aseptique est une manifestation osseuse très invalidante. Elle touche essentiellement les têtes fémorales et entraîne de possibles lésions irréversibles [4].

Un retard de croissance est retrouvé dans 50 % des cas [20]. Le plus souvent, il est modéré mais il peut atteindre -3 DS voire -4 DS. Il serait un facteur de mauvais pronostic osseux à l'âge adulte [21]. Il est dû au retard de maturation osseuse plus ou moins associé à un retard pubertaire, une carence d'apport calorique et à un taux abaissé d'IGF1 par atteinte hépatique [22,23].

L'atteinte neurologique est très importante dans la MG, la présence d'atteinte du système nerveux central définit la MG neurologique (type 2 et 3). Elle est due à l'infiltration des cellules de Gaucher, dérivées des monocytes du sang périphérique, au niveau des noyaux gris, des noyaux du diencéphale, la protubérance, le bulbe, l'hypothalamus, les noyaux dentelés du cervelet et le cortex cérébral mais de façon moins importante. La toxicité de la glucosylsphingosine stockée entraîne une perte neuronale importante [24]. Elle est responsable de signes neurologiques très variés : syndrome bulbaire, cérébelleux, pyramidal et d'autres, tableau d'une encéphalopathie progressive conduisant à un polyhandicap [26]. Certains génotypes sont prédictifs (L444P/L444P; D409H/D409H; L444P/D409H). La présence de l'allèle N370S n'a jusqu'à présent jamais été associé à un type 2 ou 3 et sa présence est donc considérée comme neuroprotectrice [4]. L'enzymothérapie substitutive se heurte à la difficulté du passage de la barrière hémato-encéphalique par l'enzyme. L'apparition de symptômes neurologiques modifie la prise en charge ainsi que le pronostic et justifie d'un conseil génétique adapté.

L'atteinte Pulmonaire est rare, la toux et la dyspnée sont liées à une pneumopathie interstitielle, à un syndrome restrictif secondaire aux déformations du rachis, ou à une hypertension artérielle pulmonaire [24]. Chez l'enfant dans la MG type 1 il n'existe par contre pas de symptomatologie pulmonaire malgré la présence possible de syndrome interstitiel radiologique impressionnant [4]. Les autres atteintes rares sont cardiaques (péricardite parfois hémorragique, voire constrictive, infiltrats myocardiques, calcifications valvulaires), rénales (insuffisance rénale, syndrome néphrotique, hyperfiltration glomérulaire), oculaires (opacités cornéennes, amincissement de la rétine), gastro-intestinales (varices œsophagiennes, entéropathie exsudative, adénopathies mésentérique, hyperplasie lymphoïde iléale, hémorragie digestive, infiltration colique), lithiase biliaire..

La MG présente une importante variabilité phénotypique mais trois formes sont classiquement individualisées en fonction de la présence ou non de symptômes neurologiques.

*Le type 1* est défini par l'absence de signe neurologique et constitue environ 85 % des cas. Comme chez l'adulte, il existe un spectre clinique très vaste, même au sein d'une famille. Les premiers symptômes apparaissent le plus souvent avant l'âge de 5 ans. Plus l'enfant est jeune plus l'organomégalie est au premier plan alors qu'avec l'âge, les signes osseux deviennent prépondérants (figure 1) [4, 25]. La maladie de Gaucher chez l'enfant est une pathologie évolutive. Il est actuellement admis que la présence de symptômes dans l'enfance est un signe de gravité à lui seul qui justifie un suivi rapproché pour une décision thérapeutique adaptée [4]. Les critères prédictifs d'une forme évolutive sont les premiers signes avant l'âge de 5 ans et un délai moyen de diagnostic entre 3 et 5 ans [17].

*Le type 2* aigu neurologique (1 %). C'est la forme la plus sévère et la plus rare. Elle est caractérisée par l'existence d'une symptomatologie neurologique de survenue précoce et d'évolution très rapide.

La forme classique débute entre 3 à 6 mois, toujours avant 1 an. Les premiers signes sont des anomalies du tronc cérébral associant une paralysie oculomotrice ou un strabisme bilatéral, des troubles sévères de la déglutition, un stridor et des apnées. Puis s'ajoute un syndrome pyramidal avec des accès d'opisthotonos et trismus. Une hypotrophie apparaît, mais la splénomégalie n'est généralement pas très importante. La particularité est une pneumopathie interstitielle très précoce et des problèmes respiratoires (apnées) qui entraînent généralement le décès entre un et deux ans.

La forme fœtale est exceptionnelle et peut comporter une anasarque inexpliquée, un immobilisme fœtal avec arthrogrypose, une organomégalie et thrombopénie néonatale, des anomalies cutanées (bébé collodion). Le décès survient *in utero* à quelques semaines ou mois de vie.

*Le type 3* (5 % des cas) est une forme subaiguë Elle est caractérisée par l'existence d'une symptomatologie neurologique de survenue plus tardive et d'évolution plus progressive que dans le type 2. Initialement le tableau est identique à celui d'un enfant atteint de Gaucher de type 1 avec des manifestations viscérales importantes débutant avant l'âge de 2 ans jusqu'à l'apparition progressive des manifestations neurologiques généralement avant l'âge de 10 ans. Il s'agit des mêmes signes neurologiques que dans le type 2 mais ils sont moins sévères. Une atteinte cérébelleuse et une épilepsie myoclonique et un syndrome extrapyramidal peuvent compléter le tableau tardivement.

## Données biologiques de la maladie de Gaucher

Les signes d'orientation sont une Cytopénie avec hyperferritinémie avec coefficient de saturation de la transferrine et/ou le dosage des récepteurs solubles de la transferrine qui restent normaux dans la MG. Le myélogramme peut objectiver les cellules de Gaucher mais il existe des cellules pseudo-Gaucher retrouvées dans d'autres pathologies et qui posent un problème de diagnostic différentiel. L'électrophorèse des protéines retrouve un hyper gammaglobulinémie polyclonale. Le bilan hépatique peut être perturbé.

Les biomarqueurs de la MG sont des enzymes dont l'activité augmente dans le plasma des patients atteints de la MG. Si ces dosages sont utiles pour confirmer un diagnostic et suivre l'évolution sous traitement, ils ne sont pas spécifiques. Il s'agit de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, La phosphatase acide tartrate-résistante (TRAP), la chitotriosidase et la chémokine CCL18 [27]. La glucosylsphingosine (lysoglycosylcéramide) est un nouveau biomarqueur spécifique de la MG qui serait plus performant.

Le dosage enzymatique de la glucocérébrosidase est la méthode de référence qui doit être systématiquement utilisée pour confirmer le diagnostic en mettant en évidence le déficit en activité enzymatique dans les leucocytes du sang périphérique. Cette mesure doit être réalisée dans un laboratoire spécialisé.

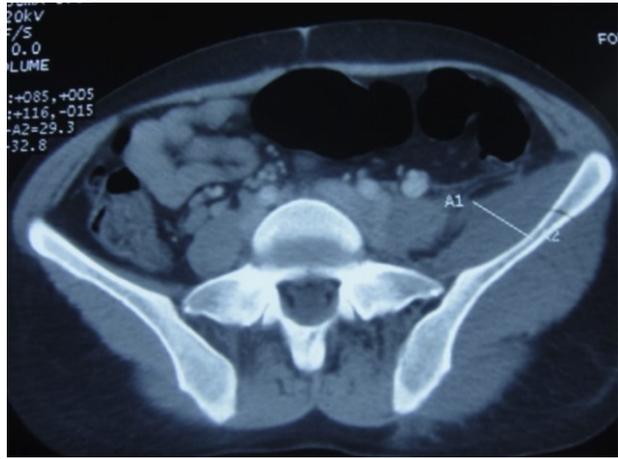


Figure 1. TDM du pelvis montrant un épaississement du muscle iliopsoas droit (après permission de l'auteur) [25].

L'étude génétique objective la mutation au niveau du gène GBA, Situé sur le bras long du chromosome 1:1q21. Il existe plus de 300 mutations. Le génotypage est obligatoire pour chaque enfant présentant une MG confirmée pour différencier le type 1 du 3 selon la mutation retrouvée. Il permet aussi d'évaluer le pronostic, certaines mutations reliées à des formes légères et d'autres prédictives de maladies osseuses sévères et même de cancer.

**Diagnostic de la MG chez l'enfant : Approche pragmatique**

Le diagnostic de MG représente un véritable défi pour tout médecin non spécialisé dans la MG. Elle n'est souvent pas évoquée comme diagnostic différentiel, par manque de connaissance de cette maladie en raison de sa faible prévalence d'une part, et d'autre part à cause du type des manifestations cliniques et leur gravité au moment de la présentation. En effet, les premières manifestations cliniques de la MG sont souvent générales et non spécifiques (des épistaxis, une asthénie et des douleurs). Seulement 20 % des Hématologues considéraient la MG de type 1 dans leur diagnostic différentiel des patients présentant les caractéristiques cliniques classiques de MG [28].

Chez la majorité des patients atteints de GD de type 1, la maladie est présente dans l'enfance, mais le diagnostic est souvent retardé jusqu'à l'âge adulte. Selon le registre international de la MG 66 % des patients de type 1 présentent des symptômes avant l'âge de 20 ans dont 40 % d'entre eux avant l'âge de 5 ans [1]. L'enzymothérapie substitutive est efficace pour prévenir ou inverser de nombreuses manifestations cliniques de la MG, y compris l'hépatosplénomégalie, la cytopénie, le retard de croissance et la maladie osseuse. Cependant, si le diagnostic est retardé, certaines complications deviennent irréversibles, comme la nécrose osseuse avasculaire, la fibrose hépatique, splénique ou de la moelle osseuse et l'hypertension pulmonaire. Des complications irréversibles surviennent chez environ 25 % des patients atteints de DG, qui ne reçoivent pas de traitement en temps opportun en raison d'un diagnostic tardif. Il est donc important de reconnaître cette pathologie à l'âge pédiatrique où un enjeu thérapeutique et de diagnostic anténatal existe.

Un algorithme proposé par Di Rocco et al. pour le diagnostic précoce de la MG dans le groupe d'âge pédiatrique sur la base des études publiées et des données du registre ICGG, est représenté sur la figure 2.

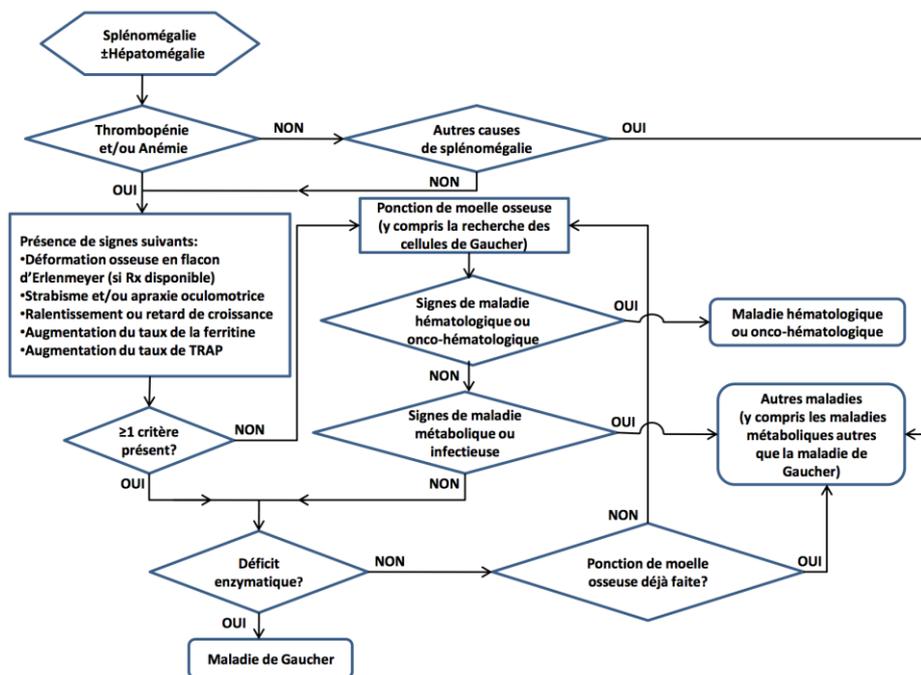


Figure 2. Algorithme proposé par Di Rocco pour le diagnostic précoce de la MG dans le groupe d'âge pédiatrique [1].

Face à un enfant atteint de splénomégalie, la première étape consiste à vérifier la présence de thrombocytopenie et/ou d'anémie associée. Si ceux-ci sont exclus, d'autres causes de splénomégalie devraient être recherchées. Si, en revanche, une thrombocytopenie et/ou une anémie est présente, un ensemble de quatre critères cliniques / laboratoires (déformations osseuses, strabisme et / ou apraxie oculomotrice, augmentation des taux de ferritine et augmentation des taux de TRAP) doit être évalué. Si au moins une de ces conditions est trouvée, un test enzymatique de glucocérébrosidase doit être effectué. Cependant, comme discuté ci-dessus, si aucune autre cause de splénomégalie n'est détectée chez un enfant sans thrombocytopenie et/ou anémie, on pourrait encore évoquer vers la MG; cela indique l'importance des quatre critères. La confirmation définitive de MG nécessite un test d'activité glucocérébrosidase sur les leucocytes ou les fibroblastes. Ce test est disponible uniquement dans les centres spécialisés, mais peut maintenant être effectué sur des taches de sang séchées qui peuvent être expédiées par courrier régulier. Bien que les résultats faussement négatifs aient été très rares jusqu'à présent, des résultats faussement positifs sont possibles, et tout résultat positif doit être confirmé par un test sur les leucocytes ou les fibroblastes. Si le diagnostic de MG est confirmé, le diagnostic moléculaire génétique est obligatoire pour identifier le risque de la forme neuropathique chronique de GD, et pour déterminer le suivi approprié [1]. Cependant, bien que cet algorithme offre des conseils précieux aux non-spécialistes pour le diagnostic différentiel des enfants déjà soupçonnés d'avoir un trouble du stockage lysosomal qui sont symptomatiques, il n'y a pas de guide pour l'identification d'enfants à risque ou asymptomatiques.

### Messages clés

- La MG doit être considérée comme pathologie pédiatrique vu son début à l'enfance.
- Une thrombopénie isolée associée à une SPM est très évocatrice de la MG.
- La présence d'atteinte neurologique permet de définir les types 2 et 3 de la MG et modifie la prise en charge ainsi que le pronostic.
- L'importance de l'atteinte osseuse fait le pronostic et la sévérité clinique de la maladie.
- Le dosage de l'activité enzymatique permet la confirmation du diagnostic de la MG.
- Le génotypage est obligatoire pour chaque enfant présentant une MG confirmée pour différencier le type 1 du 3.
- Un diagnostic précoce et définitif minimise l'impact des diagnostics erronés et des procédures diagnostiques inutiles et invasives, et peut aider à la prise en charge optimale des patients symptomatiques.

**Déclaration d'intérêts :** les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

### Références

1. Di Rocco M, Andria G, Deodato F, Giona F, Micallizi C, Pession A. Early Diagnosis of Gaucher Disease in Pediatric Patients: Proposal for a Diagnostic Algorithm. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61:1905-09.
2. Beutler E, Grabowski GA. Gaucher disease. In : Scriver CR, Beaudet AL, Slyet WS, Valle D.Editors. *The Online Metabolic and Molecular Bases of inherited Diseases*. McGraw-Hill, New York, 2006 : 3635-68.
3. Costello R, O'Callaghan T, Baccini V, Sébahoun G. Aspects hématologiques de la maladie de Gaucher. *La revue de la médecine interne*. 2007; 28 : 176-79.
4. Levrat V, Forest I, Fouilhoux A, Guffon N. Maladie de Gaucher: particularités cliniques chez l'enfant. *La revue de médecine interne*. 2007; 28 : 183-86.
5. Berger M. Aspects hématologiques de la maladie de Gaucher. *Presse médicale*. 2009; 38 : 256-2510.
6. Briot K. Prise en charge de l'ostéopathie fragilisante au cours de la maladie de Gaucher. *Presse médicale*. 2009; 38 : 2542-2545.
7. Petrover D, Belmatoug N. Imagerie et suivi de l'atteinte osseuse dans la maladie de Gaucher type 1. *Presse médicale*. 2009; 38 : 2532-2537.
8. Pastores GM, Meere PA. Musculoskeletal complications associated with lysosomal storage disorders : Gaucher disease and Hurler-Scheie syndrome (mycopolysaccharidosis type I). *Curr Opin Rheumatol*. 2004; 28 : 288-96.
9. shiffmann R, Mankin H, Drambosia JM, Xavier RJ, Kreps C, Hill SC et al. Decreased bone density in splenectomized Gaucher patients receiving enzyme replacement therapy. *Blod Cells Mol Dis*. 2002; 28 : 288-96.
10. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G et al. The Gaucher registry ; demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher diseases. *Arch Intern Med*. 2000; 160 : 2835-43.
11. Arnheim E, Chicco G, Philips M, Lebel E, Folds AJ, Itzchaki M, et al. Molecular aspects of osteopathy in type 1 Gaucher disease : Correlation between genetics and bone density. *Rheumatol Int*. 2008; 28 :873-7.
12. Faireley C, Zimran A, Philips M, Cizmarik M, Yee J, weinreb N, et al. Phenotypic heterogeneity of N370S homozygotes with type 1 gaucher disease : an analysis of 798 patients patients from the ICGG Gaucher Registry. *J Inherit Metab Dis*. 2008; 31 : 738-44.
13. Schaeverbeke T. Conséquences ostéo-articulaires de la maladie de Gaucher et efficacité thérapeutique de l'imiglucérase sur la masse osseuse chez l'adulte. *Revue de la littérature. Presse médicale*. 2009; 38 : 2538-2541.
14. Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembé B. Skeletal aspects of Gaucher disease : a review. *Br J Radiol*. 2002; 75(1) : A2-12.
15. Compston JE. Bone marrow and bone : a functional unit. *J Endocrinol*. 2002; 173 : 387-94.
16. Hachulla E, Javier R-M. Physiopathologie et prise en charge des atteintes osseuses de la maladie de Gaucher chez l'adulte de type 1. *La revue de la médecine interne*. 2007; 28 : 180-82.
17. Guffon N. La maladie de Gaucher chez l'enfant. *Presse médicale*. 2009; 38 : 2524-2527.
18. Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006; 160 :603-8.
19. Pastores GM, Patel MJ, Firooznia H. Bone and joint complications related to Gaucher disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2000; 2 : 175-80.
20. Bembé B, Ciana G, Mengel E, terk MR, Martini C, Wenstrup B.J. Bone complications in children with Gaucher diseases. *Br J Radiol*. 2002; 75(1) : A37-44.
21. Grabowski GA, Andria G, baldellou A, Campbell PE, Charrow J, Cohen JJ, et al. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease : presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr*. 2004; 163 : 58-66.
22. Kauli R, Zaizov R, Lazar L, Pertzalan A, Laron Z, Galatzer A, et al. Delayed growth and puberty in patients with gaucher disease type 1 : natural history and effect of splenectomy and/or enzyme replacement therapy. *Isr Med Assoc J*. 2000; 2 : 158-63.
23. Rite S, baldellou A, Giraldo P, Labarta JJ, Giral M, rubio-Felix D, et al. Insulin-like growth factors in childhood-onset gaucher disease. *Pediatr Res*. 2002; 52 : 109-12.
24. Kaye EM. Aspects neurologiques de la maladie de Gaucher. *Presse médicale*. 2009; 38 : 2511-2516
25. Rahal F, Chetouane R, Slimani S, Kalem K, Ladjouze-Rezig A. Nephrotic syndrome revealing Gaucher's disease. *Indian J Rheumatol* 2015;10 : 244-5
26. HAS. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Maladie de Gaucher. 2015. Disponible sur le lien [https://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c\\_2580599](https://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_2580599)
27. Froissart R. Biomarqueurs dans la maladie de Gaucher : actualités. *Presse médicale*. 2009; 38 : 2528-2531.
28. Mehtaa A, Belmatoug N, Bembé B, Deegan B, Elstein D, Göker-Alpan O, Lukina E, Mengel E, Nakamura K, Pastores GM, Pérez-López J, Schwartz I, Serratrice C, Szer J, Zimran A, Di Rocco M, Panahloo Z, Kuter DJ, Hughes D. Exploring the patient journey to diagnosis of Gaucher disease from the perspective of 212 patients with Gaucher disease and 16 Gaucher expert physicians. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2017; 122(3) : 122-129.