

(ARTICLE ORIGINAL)



Manifestations osseuses révélant une maladie de gaucher chez l'adulte

C. SOLLAH, L. BARAKAT, M. MOUDATIR, K. ECHCHILALI, M. BENZAKOUR, S. MOURABIT, H. EL KABLI

Service de médecine interne, CHU Ibn Rochd de Casablanca

DOI : <http://doi.org/10.70602/rimc.25.2.5.5.16>

Résumé

La maladie de Gaucher (MG) est une maladie de surcharge lysosomale caractérisée par le stockage de glucosylcéramide dans les macrophages (« cellules de Gaucher »), principalement dans le système réticulo-endothélial. La maladie de Gaucher de type 1 (MG1) est le phénotype le plus fréquent qui se manifeste généralement par une hépatosplénomégalie, des cytopénies et une atteinte osseuse. Les manifestations osseuses sont la caractéristique la plus débilante et entraînent une morbidité importante. Nous décrivons un cas de MG1 qui s'est d'abord manifesté par des crises osseuses douloureuses. Ce cas souligne l'importance de considérer la MG dans le diagnostic différentiel des crises osseuses, des nécroses avasculaires, des infarctus osseux et des fractures non traumatiques. Un diagnostic et un traitement précoces permettent d'améliorer l'évolution de la maladie et d'éviter des séquelles irréversibles.

Mots-clés : Maladie de Gaucher ; ostéonécrose ; ostéoporose ; Douleur ; maladie lysosomale ; traitement enzymatique substitutif.

Introduction :

La maladie de Gaucher (MG) est l'affection sphingolipidique la plus courante, décrite pour la première fois en 1882 par Philippe Gaucher. C'est une maladie autosomique récessive rare due à une mutation du gène de la bêta-glucocérébrosidase (GBA1) situé sur le bras long du chromosome 1 (position 22 1q22). Cette enzyme lysosomale dégrade physiologiquement les glucocérébrosides dérivés des glycosphingolipides membranaires ; sa mutation provoque une accumulation pathologique des glucocérébrosides dans les macrophages (1) (2).

Les phénotypes de la MG sont variés, mais trois formes cliniques ont été identifiées (3). Le type 1 est le phénotype le plus courant et n'entraîne généralement aucune lésion neurologique, tandis que les types 2 et 3 se caractérisent par un dysfonctionnement neurologique (Fig 1).

* Auteur correspondant: C. SOLLAH

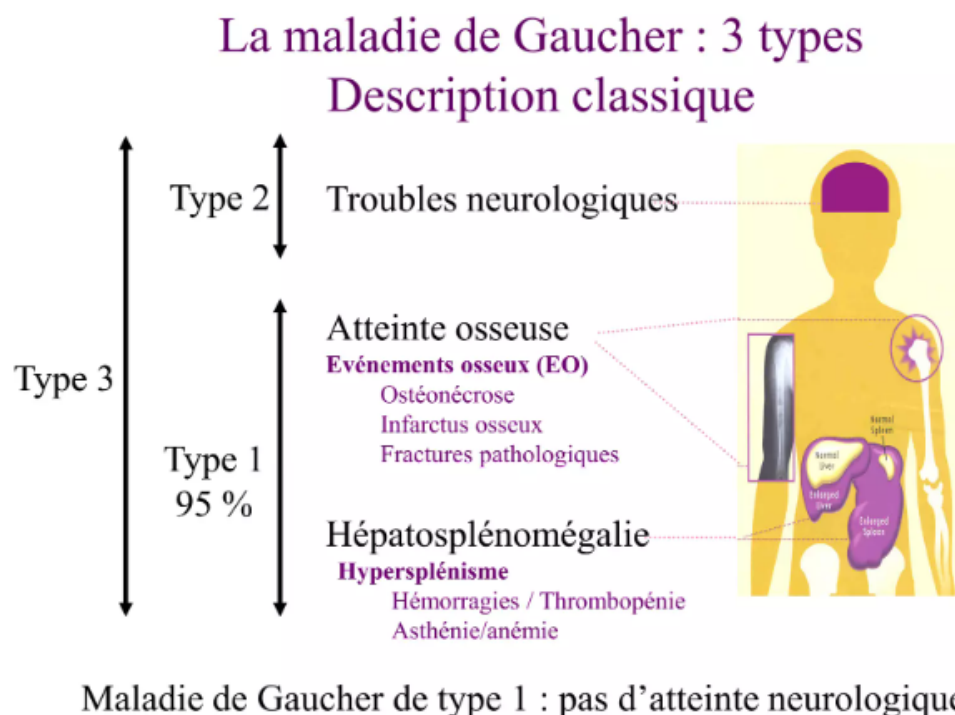


Fig1 : Les phénotypes de la maladie de gaucher (3)

L'accumulation de substrat dans la rate, le foie, la moelle osseuse et parfois les poumons peut entraîner une hépatosplénomégalie progressive et débilitante, une anémie, une thrombocytopénie, une maladie pulmonaire, et un dysfonctionnement immunitaire. Les manifestations osseuses cliniquement importantes de la maladie de Gaucher comprennent des « crises osseuses » aiguës graves (ostéonécrose avasculaire aiguë), des infarctus médullaires, des douleurs chroniques, une ostéopénie corticale et trabéculaire, une ostéoporose, des lésions ostéolytiques, des fractures pathologiques et un retard de croissance chez l'enfant. Près de 100 % des patients présentent des symptômes ou des signes d'imagerie d'une ou plusieurs de ces manifestations squelettiques au moment du diagnostic et une altération de la qualité de vie. (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11) (12).

Les traitements spécifiques de la MG comprennent l'enzymothérapie substitutive intraveineuse utilisant l'une des molécules actuellement disponibles (imiglucérase, vélaglucérase ou taliglucérase). Les inhibiteurs de la biosynthèse du glucose-céramide par voie orale (miglustat ou iglustat) peuvent également être utilisés pour traiter la maladie (13).

Épidémiologie :

Dans la population générale, l'incidence de la MG varie de 0,4 à 5,8/100 000 habitants, la prévalence la plus faible étant observée dans la région Asie-Pacifique (14).

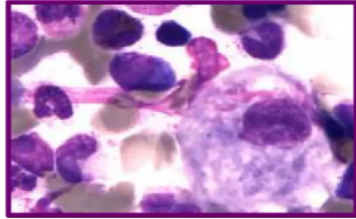
Physiopathologie :

Le déficit génétique en bêta-glucocérébrosidase entraîne une accumulation de glycosphingolipides dans les lysosomes des cellules du système réticulo-endothélial, en particulier des macrophages, abondants dans la moelle osseuse (Fig 2). Les dépôts macrophagiques intramédullaires vont avoir 2 conséquences principales : une expansion volumique médullaire et une synthèse anormale de cytokines par les macrophages activés.

La maladie de Gaucher

Physiopathologie

- Déficit en glucocérébrosidase
- Accumulation macrophagique de glucosylcéramide (cellule de Gaucher)



- ... dans le foie, la rate et la moelle osseuse

dégradation des membranes cellulaires



Fig2 : Physiopathologie de la maladie de Gaucher (3)

❖ Expansion volumique médullaire

L'expansion anormale du contenu intramédullaire va entraîner un amincissement osseux cortical et l'apparition de zones de lyse osseuse plus ou moins localisées. Le modelage physiologique métaphyso-diaphysaire survenant pendant la croissance osseuse va être modifié avec une déformation, non spécifique, en flacon d'Erlenmeyer. L'expansion intramédullaire des macrophages favorise la compression extrinsèque des vaisseaux nourriciers intra-osseux d'où les ostéonécroses épiphysaires et les infarctus osseux métaphysaires ou diaphysaires. D'autres mécanismes favoriseraient l'ischémie osseuse : des vasospasmes liés à une synthèse focalisée de cytokines pro-inflammatoires, des troubles de la coagulation prothrombotiques in situ ou des hémorragies localisées intra-osseuses spontanées ou post-traumatiques favorisées par la thrombopénie (15) (2).

❖ Synthèse anormale de cytokines par les macrophages activés

Les glycolipides accumulés dans le macrophage l'activeraient et induiraient la synthèse de cytokines (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 et TNF-alpha) et d'enzymes lysosomales activant les ostéoclastes (16) (17). L'activité du système ostéoclaste-ostéoblaste serait modifiée car ces cytokines proinflammatoires et pro-ostéoclastiques favorisent des phénomènes lytiques principalement localisés mais également diffus expliquant la déminéralisation osseuse plus ou moins intense pouvant amener à l'ostéoporose généralisée. Au total, l'activation des cellules immunitaires, la production accrue des cytokines pro-inflammatoires et le découplage entre résorption osseuse et formation osseuse semblent être des déterminants majeurs de l'altération osseuse dans la MG1. Par ailleurs, il a été suggéré que le déficit en glucocérébrosidase pouvait altérer directement le développement hématopoïétique et que les cellules de Gaucher avaient un rôle important dans l'autophagie avec une activation de l'inflammasome pouvant expliquer le risque accru de maladie de Parkinson (18).

Le bilan biologique a objectivé une pancytopénie, avec une anémie normochrome normocytaire arégénérative à 5,3 g/dl, une leucopénie à 2990/mm³, une lymphopénie à 1116/mm³ et une thrombopénie à 87.000/mm³, associé à une insuffisance rénale terminale avec un DFG à 9,2 ml/min/1,73 m², une créatinine à 336 mg/l et un taux d'urée à 3,7 g/l. L'électrophorèse des protéides a montré une hypoalbuminémie et une hypergammaglobulinémie polyclonale. Le reste du bilan biologique (ionogramme sanguin, bilan hépatique, procalcitonine, CRP) était normal. L'échographie réno-vesicale a objectivé un rein gauche réduit de taille, échogène, mal différenciés. Le taux de CD4 à 180 cellules/mm³ et CV à 57400 copies/ml. Par ailleurs le bilan des infections opportunistes, des coinfections et auto-immun étaient négatifs. Une sérologie leishmaniose a été réalisée revenant négative et un western blot revenant positif. Par ailleurs le myélogramme a montré l'absence de corps de leishmanies et la biopsie ostéomédullaire une moelle hyperplasique réactionnelle.

Le diagnostic de la leishmaniose viscérale a été retenu et la patiente a été mise sous Amphotéricine B liposomale à la posologie de 5mg/kg/j, avec une dose totale de 30 mg/kg adapté au DFG 210 mg/j, et sous séances d'hémodialyse à

raison de 3 séances par semaine. L'évolution était marquée par l'apyrexie, et l'amélioration de la pancytopénie. Le contrôle biologique a objectivé un hémoglobine à 8,6g/dl, leucocytes à 4320/mm³, plaquettes à 168000/mm³, créatinine : 144mg/l, urée : 0,64g/l, et taux de CD4 à 280 cellules/mm³.

Manifestations cliniques :

L'atteinte du squelette survient chez 70 à 100 % des patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 ou 3 (15). Bien que les manifestations squelettiques ne soient pas systématiquement corrélées à la gravité des manifestations systémiques, elles contribuent largement à la morbidité et à l'invalidité associées à la MG (19).

❖ Déformation anormale des os

Le modelage anormal des os en croissance provoque les déformations classiques du fémur distal ou du tibia proximal connues sous le nom de déformation en flacon d'Erlenmeyer (Fig.3). Cette déformation asymptomatique est observée chez 80 % des patients

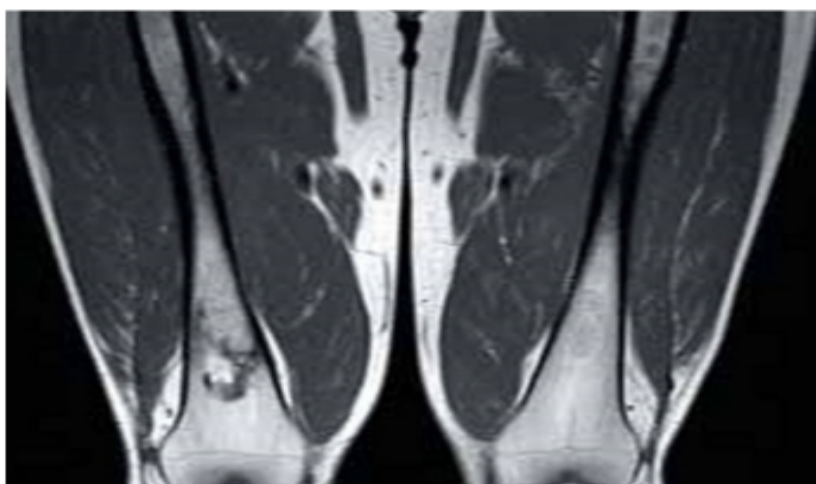


Fig3 : coupe coronale des fémurs en pondération T2: déformation des tiers inférieurs des fémurs donnant l'aspect de flacon d'Erlenmeyer (20)

❖ Ostéonécrose et infarctus osseux



Fig4: Ostéonécrose aseptique de la tête humérale d'un patient atteint de MG (21)

L'ostéonécrose est la lésion osseuse la plus typique de la maladie de Gaucher. Deux modèles ont été décrits : l'un affecte la moelle osseuse et est généralement asymptomatique, tandis que l'autre se caractérise par une nécrose des têtes humérales (Fig.4), têtes fémorales, des condyles fémoraux et/ou des plateaux tibiaux. La nécrose se produit souvent à plusieurs endroits. Une douleur aiguë (crise osseuse), des signes focaux d'inflammation et de la fièvre sont fréquents et peuvent suggérer une infection. Les symptômes durent de quelques jours à quelques semaines. Une fois les lésions établies, les radiographies montrent des infarctus osseux ou des nécroses avasculaires (19). Des lésions articulaires secondaires à la nécrose peuvent se développer et nécessiter une chirurgie de remplacement de l'articulation. La splénectomie et le sexe masculin peuvent constituer des facteurs de risque de nécrose avasculaire (22).

❖ Infections ostéo-articulaires

Les patients atteints de la maladie de Gaucher sont classiquement exposés au risque d'ostéomyélite. Cependant, les symptômes peuvent être difficiles à distinguer d'une crise osseuse. Ainsi, l'ostéomyélite pourrait être beaucoup moins fréquente qu'on ne le pensait auparavant, en raison d'une confusion avec la crise osseuse. La biopsie osseuse diagnostique comporte un risque élevé d'infection et il est préférable de l'éviter. Des micro-organismes atypiques peuvent être impliqués, en particulier des anaérobies, qui doivent être recherchés systématiquement (23).

❖ Ostéopénie et fractures

Des érosions endostéales sont visibles sur certains os longs, plus particulièrement les fémurs et les tibias. Les fractures vertébrales (Fig.5) et les fractures des os des membres sont des complications classiques.

La densité minérale osseuse (DMO) est diminuée chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1. Cette diminution est corrélée à la sévérité de la maladie et la présence du génotype N370S/84GG (24). Les études portant sur les marqueurs du renouvellement osseux ont donné des résultats contradictoires : dans une étude, il a été observé une augmentation des marqueurs de la résorption osseuse (pyridinoline et désoxypyridinoline urinaires) contrastant avec la diminution des marqueurs de la formation osseuse (ostéocalcine et phosphatase alcaline osseuse) (25); tandis qu'une autre étude a trouvé des diminutions à la fois du marqueur de résorption sérique, le carboxy-terminal du collagène (CTX) et du marqueur de formation qui est l'ostéocalcine (26) ; une troisième étude a montré une diminution du marqueur de formation qui est le propeptide carboxy-terminal du procollagène de type I (PICP) avec une ostéocalcine normale et des niveaux accrus du marqueur de résorption, le télopeptide réticulé du collagène de type I (ICTP) (27). Dans une étude portant sur 173 patients, les taux d'ostéoprotégérine n'étaient pas significativement différents de ceux des témoins (28). Peu de données sont disponibles sur l'épidémiologie des fractures chez les patients atteints de la maladie de Gaucher et ayant une diminution de la DMO. Dans le registre international de la maladie de Gaucher, des fractures ont été enregistrées chez 108 (15 %) sur 706 patients, dont 300 (42 %) souffraient d'ostéopénie. Dans une étude par questionnaire portant sur 128 patients et visant à évaluer l'impact de la maladie de Gaucher sur la qualité de vie 37% des patients âgés de moins de 47 ans sont atteints d'une « ostéoporose » et 7 % une « fracture vertébrale », contre 55 % et 21 %, respectivement, des patients âgés de plus de 47 ans (29).

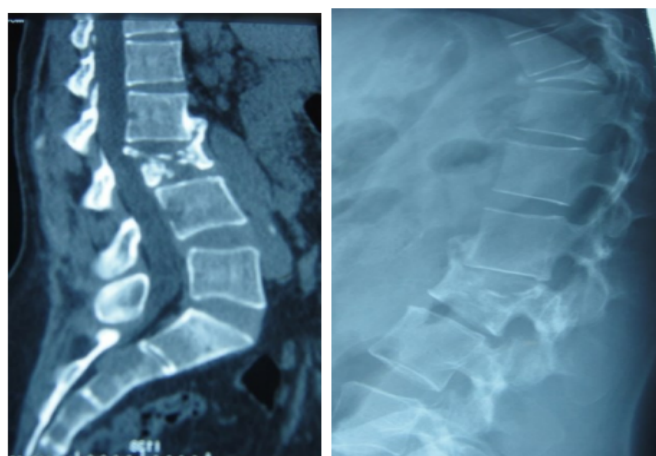


Fig5 : fractures vertébrales : D11 et L3 (30)

Examens paracliniques :

❖ Diagnostic de la maladie de Gaucher

➤ Myélogramme et biopsie ostéomédullaire

L'examen de la moelle osseuse révèle la présence de cellules de Gaucher, qui sont de grands macrophages dont le cytoplasme est plissé et contenant des lysosomes chargés de glucocérébroside (Fig6). Ce type de cellule n'est pas spécifique de la maladie de Gaucher, on l'observe également dans la leucémie myéloïde chronique, le myélome et d'autres hémopathies.

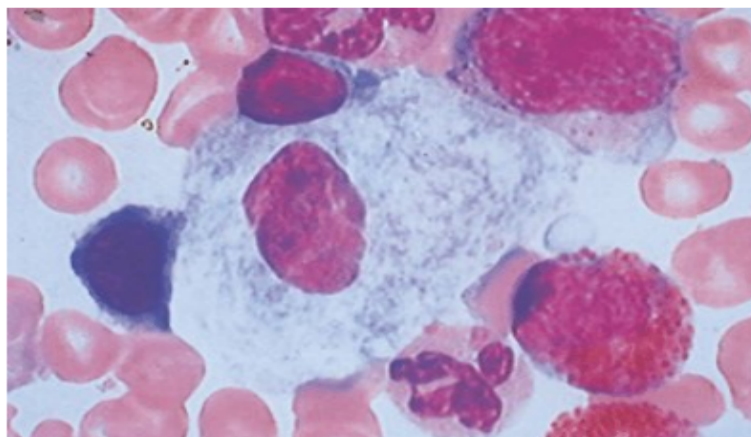


Fig.6 : cellule de Gaucher (30)

➤ Dosage de la glucocérébrosidase

La mise en évidence d'une activité enzymatique déficiente permet de poser le diagnostic. Elle varie en général entre moins de 10 % à 30 % des valeurs normales. Le test peut être réalisé sur des leucocytes périphériques, des fibroblastes cutanés, mais également sur des cellules amniotiques ou trophoblastiques.

L'activité enzymatique ne permet pas de prédire la gravité de la maladie.

➤ Recherche de mutations

Un génotypage avec analyse du gène GBA est nécessaire. Les cinq principales mutations peuvent être identifiées. Toutefois, l'absence de ces mutations ne permet pas d'exclure le diagnostic.

❖ Imagerie osseuse

➤ Les radiographies standards

sont souvent suffisantes pour évoquer le diagnostic (22). Cependant, d'autres maladies, notamment la drépanocytose et d'autres troubles de l'hémoglobine, peuvent avoir des aspects radiologiques similaires et constituent ainsi des diagnostics différentiels.

➤ La scintigraphie osseuse au 99m-Technétium

Permet d'obtenir une carte des lésions osseuses, ce qui est particulièrement utile pour le bilan initial de la maladie. La plupart des foyers sont caractérisés par une augmentation de la captation, bien qu'une diminution de la captation puisse se produire au début de l'évolution de l'infarctus osseux (Fig.7).

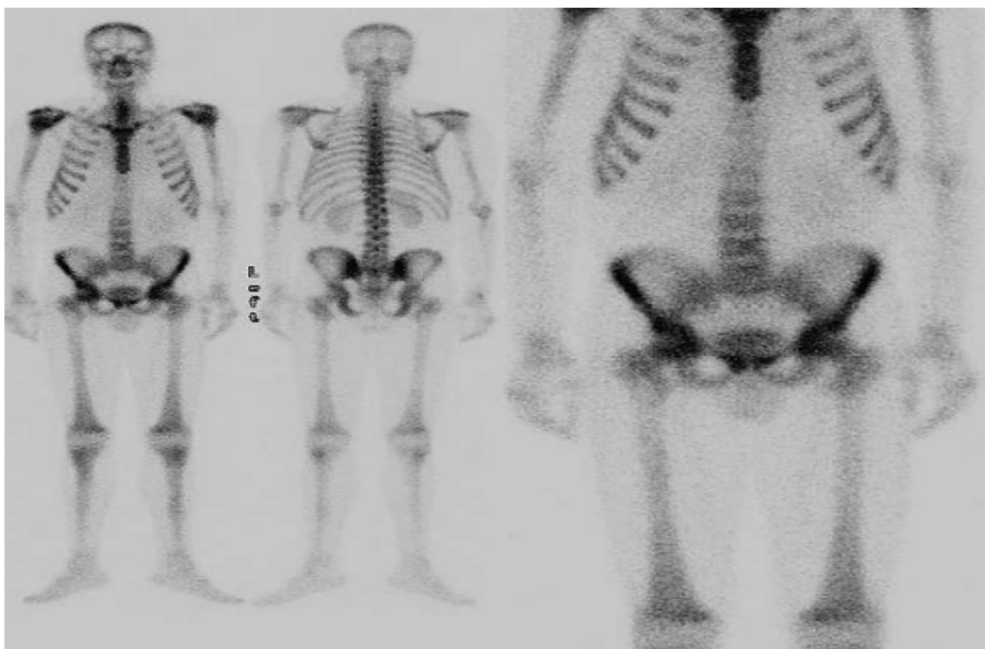


Fig.7 : Scintigraphie osseuse au technétium 99m chez un patient de 36 ans atteint d'une maladie de Gaucher de type 1 (31).

➤ La tomodensitométrie

Est utile pour l'évaluation détaillée de l'atteinte articulaire ou pour l'envahissement des parties molles chez les patients atteints d'une infection.

➤ L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

Est le meilleur examen pour la détection précoce des complications squelettiques : infarctus osseux, ostéonécrose, lésions infectieuses, lésions des parties molles. L'infiltration médullaire pathologique donne un hyposignal en séquence T1 et T2. Une certaine corrélation a été rapportée entre l'intensité du signal médullaire et l'activité de la maladie (32).

➤ L'ostéodensitométrie

L'ostéodensitométrie (rachis lombaire et col fémoral) est indispensable dès le diagnostic, à partir de l'âge de 5 ans, pour évaluer le degré de fragilisation osseuse (Fig.8).

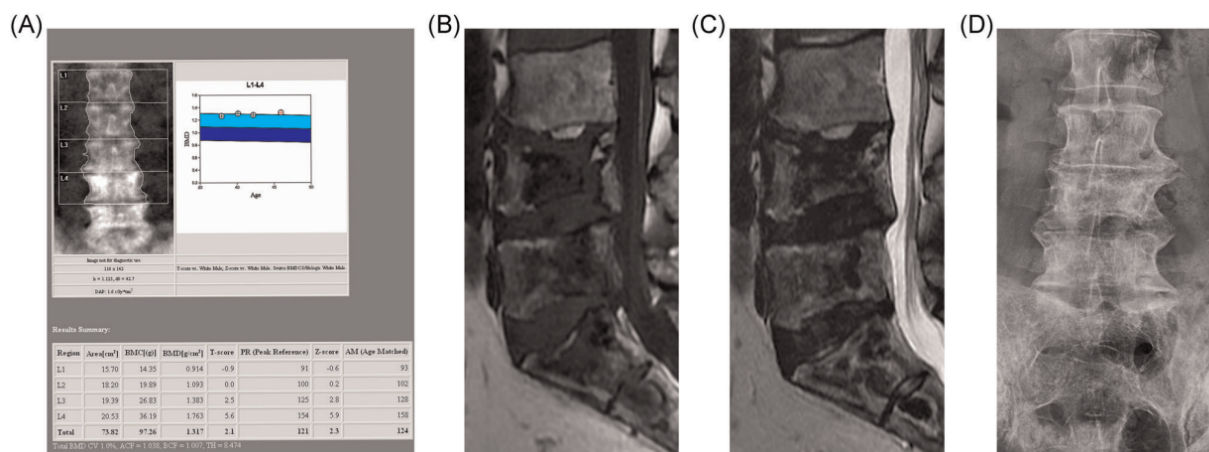


Fig.8 : rachis lombaire d'une patiente atteinte de MG et de crises osseuses récurrentes malgré le traitement. Toutes les images ont été prises plusieurs années après la dernière crise osseuse aiguë (33).

Recommandations pour l'évaluation et le suivi ostéo-articulaire de la maladie de Gaucher d'après Weinreb et al. (34) :

❖ *Évaluation initiale avant traitement :*

- *Radiographies standard (rachis de profil, fémurs en vue antéropostérieure incluant têtes fémorales et genoux et de tout site symptomatique) ;*
- *IRM fémurs entiers en coupe coronale (pondérée en T1 et en T2) ;*
- *Ostéodensitométrie osseuse (DEXA) (colonne, hanche voire avant-bras).*

❖ *Bilan similaire à répéter :*

- *En absence de traitement : tous les 12 à 24 mois ;*
- *Sous traitement stable : tous les 24 mois ;*
- *Au changement de dose ;*
- *Lors d'une complication clinique significative.*

Prise en charge thérapeutique :

Jusqu'en 1991, le traitement de la maladie de Gaucher se limitait à des mesures symptomatiques, telles que la splénectomie. L'introduction de l'enzymothérapie substitutive a constitué une avancée majeure (35). Plus récemment, un inhibiteur d'enzyme qui diminue la production du substrat a été introduit. La plupart des données thérapeutiques disponibles ont été obtenues chez des patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1.

❖ Traitement symptomatique

Des analgésiques doivent être administrés pour soulager la douleur, en particulier la douleur osseuse. L'immobilisation peut être également utile pour diminuer la douleur. Les bisphosphonates ont été utilisés de façon anecdotique pour des atteintes osseuses sévères et/ou des douleurs osseuses rebelles avec du pamidronate injectables. Comme la carence en vitamine D est fréquente au cours de la MG1, une optimisation de la VitD 25 OH supérieure à 30 ng/mL est à recommander (36). Si les ostéonécroses requièrent souvent des arthroplasties plus précocement que dans la population générale, l'amélioration des techniques chirurgicales a augmenté la probabilité de bons résultats et diminué les complications postopératoires telles que rapportées dans les séries historiques.

La splénectomie a perdu beaucoup de sa valeur depuis l'introduction de la substitution enzymatique. Elle est actuellement réservée aux situations d'urgence et aux patients qui ne répondent pas au traitement enzymatique substitutif (37).

❖ L'enzymothérapie substitutive

La maladie de Gaucher est l'une des rares maladies génétiques accessibles à un traitement spécifique par enzymothérapie. Une glucocérébrosidase exogène, initialement d'origine extractive (alglucérase), fut remplacée en 1996 par une glucocérébrosidase recombinante (imiglucérase). Le but de l'enzymothérapie est d'obtenir la réversion des manifestations cliniques symptomatiques et d'éviter la survenue de dommages irréversibles au niveau des différents organes.

Un traitement enzymatique substitutif doit être administré à tous les enfants atteints de la maladie de Gaucher de type 1. Chez les adultes, la nécessité d'un traitement doit être évaluée en fonction de la gravité des symptômes (38). Le traitement enzymatique substitutif chez les femmes enceintes ne doit être utilisé que lorsqu'il est indispensable et après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque. Le traitement enzymatique substitutif est toujours indiqué chez les patientes à haut risque, définies comme des patientes présentant au moins un des critères suivants : hépatomégalie >2,5 fois la taille normale, infarctus du foie ou hypertension portale ; splénomégalie >15 fois la taille normale ou infarctus de la rate ; ostéopénie modérée à sévère, douleur osseuse chronique, nécrose avasculaire, fracture pathologique, arthroplastie ou crise osseuse ; numération plaquettaire <60 000/mm³ et hémoglobine <8 g/dl. L'imiglucérase (Cerezyme™) est délivrée en flacons contenant 400 unités internationales (UI) d'enzyme lyophilisée. Le traitement est classiquement instauré à la dose de 60 UI par kilo de poids, administrée tous les 15 jours en perfusions intraveineuses de trois heures. Les résultats de l'enzymothérapie sur l'atteinte osseuse exigent plus de temps pour être cliniquement appréciables. Si les douleurs osseuses diminuent graduellement en 24 mois (39), participant à l'amélioration de la qualité de vie des malades, un délai de trois ans peut être nécessaire à la documentation objective d'une amélioration de l'atteinte osseuse en particulier au niveau de l'os trabéculaire et de l'os cortical (40) (41). La lenteur de la réponse thérapeutique pourrait être expliquée par la préexistence de dégâts osseux devant être simultanément traités par des thérapeutiques adjuvantes comme les bisphosphonates. L'imiglucérase a récemment été approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement de la maladie de Gaucher de type 3.

❖ Réduction de la biosynthèse du substrat

La réduction de la biosynthèse du substrat a été étudiée comme un moyen de limiter la surcharge en glycosphingolipides à des taux pouvant être éliminés par l'activité enzymatique résiduelle.

Il peut être prescrit en première ligne chez les patients MG1 adultes, qu'ils soient métaboliseurs lent, intermédiaire ou rapide du CYP2D6. Le métabolisme de l'éliglustat étant fortement dépendant du CYP2D6, la connaissance du profil métaboliseur du CYP2D6 est indispensable avant la mise en place thérapeutique pour individualiser la posologie de l'éliglustat. Il n'a aucun effet gastro-intestinal contrairement à ce qui avait été observé avec le miglustat, puisque l'éliglustat n'inhibe pas les enzymes intestinaux. Le miglustat (ZAVESCA®) est indiqué pour le traitement par voie orale de la maladie de Gaucher de type I, léger à modéré lorsque la thérapie de remplacement enzymatique ne convient pas. La thérapie par réduction de substrat améliore les paramètres hématoviscéraux ainsi que la DMO et diminue l'infiltration médullaire (42) (43).

❖ Traitements émergents

➤ Thérapie pharmacologique par chaperons

Les chaperons sont des molécules de faible poids moléculaire qui sont actives par voie orale et qui diffusent bien à l'intérieur des cellules, notamment dans le cerveau (44). Elles stabilisent l'enzyme déficiente et permettent son transfert du réticulum endoplasmique vers l'appareil de Golgi et de là vers le lysosome.

Les aminosucres augmentent l'activité de la b-glucocérébrosidase résiduelle lorsqu'ils sont ajoutés à des fibroblastes de patients atteints de la maladie de Gaucher (45). Toutefois, cet effet n'a été démontré qu'avec la mutation la plus courante (N370S) ; il n'a jamais été constaté avec la mutation L444P (46).

➤ Thérapie génique

Des vecteurs rétroviraux et lentiviraux peuvent être utilisés pour introduire le gène de la b-glucocérébrosidase dans les cellules hématopoïétiques (47). Des résultats prometteurs ont été obtenus dans des modèles murins, alors que l'effet semble être partiel et de courte durée chez l'homme (48).

La thérapie de remplacement enzymatique est actuellement la pierre angulaire du traitement de la maladie de Gaucher. Cependant, l'utilisation à long terme de cette stratégie thérapeutique est coûteuse. Les indications de la thérapie de réduction du substrat doivent être affinées et le profil de sécurité à long terme doit être étudié.

Dans un avenir relativement proche, la thérapie pharmacologique par chaperon est prometteuse pour le traitement de la maladie de Gaucher, et la thérapie génique permet d'espérer des améliorations à plus long terme.

Conclusion :

L'atteinte ostéoarticulaire de la maladie de Gaucher peut être un mode de révélation. Son diagnostic précoce pourra permettre d'éviter certaines complications irréversibles et ainsi d'améliorer la qualité de vie de ces patients. La prise en charge de ces patients s'est considérablement améliorée et il apparaît possible de prévenir, voire d'améliorer certaines des complications les plus douloureuses et invalidantes de cette maladie

Conformité aux normes éthiques

Déclaration de conflit d'intérêts

Aucun conflits d'intérêts à déclarer.

Déclaration d'approbation éthique

Le présent travail de recherche ne contient aucune étude réalisée sur des sujets humains ou animaux par aucun des auteurs.

Déclaration de consentement éclairé

Le consentement éclairé a été obtenu de tous les participants individuels inclus dans l'étude.

Références

- (1) Gregory A Grabowski, *Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease, The Lancet, lysosomal Storage Disease 1, Volume 372, Issue 9645* p1263-1271 October 04 2008, DOI: [10.1016/S0140-6736\(08\)61522-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61522-6)
- (2) Gregory A. Grabowski, Ari Zimran, Hiroyuki Ida, *Gaucher disease types 1 and 3: Phenotypic characterization of large populations from the ICGG Gaucher Registry, The American Journal of Haematology, published: 22 June 2015* <https://doi.org/10.1002/ajh.24063>

- (3) Jérôme Stirnemann, *Maladie de gauche, Slideshare, Congrès SMMI Sept 2018 Marrakech*
- (4) Gregory A Grabowski 1, Generoso Andria, Antonio Baldellou, Pauline E Campbell, Joel Charrow, Ian J Cohen, Chris M Harris, Paige Kaplan, Eugen Mengel, Miguel Pocovi, Ashok Vellodi, *Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements, European Journal of Pediatrics, 2004 Feb;163(2):58-66. doi: 10.1007/s00431-003-1362-0.*
- (5) Gregory A Grabowski, Armand HM Antommaria, Edwin H Kolodny, Pramod K Mistry, *Gaucher Disease: Basic and Translational Science Needs for More Complete Therapy and Management, Mol Genet Metab. 2020 Dec 29;132(2):59-75. doi:10.1016/j.jymgme.2020.12.291*
- (6) Neal J Weinreb 1, Joel Charrow, Hans C Andersson, Paige Kaplan, Edwin H Kolodny, Pramod Mistry, Gregory Pastores, Barry E Rosenbloom, C Ronald Scott, Rebecca S Wappner, Ari Zimran, *Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry, The American journal of medicine, 2002 Aug 1;113(2):112-9. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01150-6.*
- (7) H
- (8) Pramod K Mistry 1, Patrick Deegan, Ashok Vellodi, J Alexander Cole, Michael Yeh, Neal J Weinreb, *Timing of initiation of enzyme replacement therapy after diagnosis of type 1 Gaucher disease: effect on incidence of avascular necrosis, British Journal of Haematology. 2009 Nov;147(4):561-70. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07872.x.*
- (9) Pramod K Mistry 1, Sandra Sirrs, Alicia Chan, Mark R Pritzker, Thomas P Duffy, Marie E Grace, David P Meeker, Martin E Goldman, *Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease: genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy, Mol Genet Metab. 2002 Sep-Oct;77(1-2):91-8. doi: 10.1016/s1096-7192(02)00122-1.*
- (10) Pramod K Mistry 1, Neal J Weinreb, Paige Kaplan, J Alexander Cole, Andrea R Gwosdow, Thomas Hangartner, *Osteopenia in Gaucher disease develops early in life: response to imiglucerase enzyme therapy in children, adolescents and adults, Blood and Cells, Molecules and Diseases, 2011 Jan 15;46(1):66-72. doi: 10.1016/j.bcmd.2010.10.011.*
- (11) Gregory M Pastores 1, Neal J Weinreb, Hans Aerts, Generoso Andria, Timothy M Cox, Manuel Giral, Gregory A Grabowski, Pramod K Mistry, Anna Tytki-Szymańska, *Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease, Seminars in Hematology, 2004 Oct;41(4 Suppl 5):4-14. doi: 10.1053/j.seminhematol.*
- (12) M R Terk 1, S Dardashti, H A Liebman, *Bone marrow response in treated patients with Gaucher disease: evaluation by T1-weighted magnetic resonance images and correlation with reduction in liver and spleen volume, Skeletal Radio, 2000 Oct;29(10):563-71. doi: 10.1007/s002560000276.*
- (13) Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, et al. *A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. Int J Mol Sci 2017; 18: 441.*
- (14) Nguyen Y, Stirnemann J, Belmatoug N. *La maladie de Gaucher: quand y penser? [Gaucher disease: A review]. Rev Med Interne 2019; 40: 313–.322*
- (15) R J Wenstrup 1, M Roca-Espiau, N J Weinreb, B Bembi, *Skeletal aspects of Gaucher disease: a review, Br J Radiol. 2002;75 Suppl 1:A2-12. doi: 10.1259/bjr.75.suppl_1.750002.*
- (16) Juan Marcos Mucci 1, Paula Rozenfeld 1, *Pathogenesis of Bone Alterations in Gaucher Disease: The Role of Immune System, J Immunol Res. 2015;2015:192761. doi: 10.1155/2015/192761. Epub 2015 May 3.*
- (17) Elma Aflaki, Nima Moaven, Daniel K Borger, Grisel Lopez, Wendy Westbroek 1, Jae Jin Chae, Juan Marugan, Samarjit Patnaik, Emerson Maniawang, Ashley N Gonzalez, Ellen Sidransky, *Lysosomal storage and impaired autophagy lead to inflammasome activation in Gaucher macrophages, Aging Cell. 2016 Feb;15(1):77-88. doi: 10.1111/accel.12409.*
- (18) Gregory M Pastores, Patrick A Meere, *Musculoskeletal complications associated with lysosomal storage disorders: Gaucher disease and Hurler-Scheie syndrome (mucopolysaccharidosis type I). Curr Opin Rheumatol, 2005 Jan;17(1):70-8. doi: 10.1097/01.bor.0000147283.40529.13.*
- (19) H J Mankin 1, D I Rosenthal, R Xavier, *Gaucher disease. New approaches to an ancient disease. J Bone Joint Surg Am, 2001 May; 83(5):748-62.*
- (20) Faten Frikha, Zouhir Bahloul, *Une déformation du fémur en flacon d'Erlenmeyer: la maladie de Gaucher Pan Afr Med J 2015 Apr 29;20:418doi: 10.11604/pamj.2015.20.418.5824*
- (21) *Avascular necrosis of the humeral head in a patient with Gaucher disease (from G. Chale's, P. Guggenbuhl, B. Cador-Rousseau, B. Grosbois; Histiocytoses héritées et sporadiques. EMC, Appareil locomoteur, 14-274-C-10 2004 Elsevier Masson SAS. All right.*

- (22) Klaus Sartor, Stuttgart, *Diagnostic and Interventional Neuroradiology: A Multimodality Approach*, sciencedirect doi:10.1016/S0009-9260(02)00542-1,
- (23) S W Rodrigue 1, D I Rosenthal, N W Barton, D Zurakowski, H J Mankin, Risk factors for osteonecrosis in patients with type 1 Gaucher's disease, *Clin Orthop Relat Res*, 1999 May;(362):201-7.
- (24) R. Finkelstein, Z. Nachum, P. Reissman, N. D. Reiss, M. Besser, I. Trajber and Y. Melamed, Anaerobic Osteomyelitis in Patients with Gaucher's Disease, *Clinical Infectious Diseases* Vol. 15, No. 5 (Nov., 1992), pp. 771-773
- (25) G. Ciana, R. Addobbati, G. Tamaro, A. Leopaldi, M. Nevyjel, L. Ronfani, L. Vidoni, M. G. Pittis & B. Bembi Gaucher disease and bone: Laboratory and skeletal mineral density variations during a long period of enzyme replacement therapy, *Journal of Inherited Metabolic Disease*, September 2005, Volume 28, pages 723–732,
- (26) Cristina Drugan 1, Gheorghe Jebeleanu, Paula Grigorescu-Sido, Catherine Caillaud, Alexandra M Craciun, Biochemical markers of bone turnover as tools in the evaluation of skeletal involvement in patients with type 1 Gaucher disease, *Blood Cells Mol Dis*, 2002 Jan-Feb;28(1):13-20. doi: 10.1006/bcmd.2001.0479.
- (27) G Ciana 1, C Martini, A Leopaldi, G Tamaro, F Katouzian, L Ronfani, B Bembi, Bone marker alterations in patients with type 1 Gaucher disease, *Calcif Tissue Int*, 2003 Mar;72(3):185-9. doi: 10.1007/s00223-001-2072-0.
- (28) Itai Magal 1, Ehud Lebel, Gheona Altarescu, Menachem Itzhaki, Bernard Rudensky, A Joseph Foldes, Ari Zimran, Deborah Elstein, Serum levels of osteoprotegerin and osteoprotegerin polymorphisms in Gaucher disease, *Br J Haematol*, 2006 Apr;133(1):93-7.
- (29) H J Mankin 1, C A Trahan, N A Barnett, J Laughead, C M Bove, G M Pastores, A questionnaire study for 128 patients with Gaucher disease, *Clin Genet*, 2006 Mar;69(3):209-17. doi: 10.1111/j.1399-0004.2006.00573.x.
- (30) Rahal F, N Brahimi, A Ladjouze-Rezig. *Maladie de Gaucher*. *Batna J Med Sci* 2015;2(1):66-69. <https://doi.org/10.48087/BJMStf.2015.2115>
- (31) D.P. Germain, *La maladie de Gaucher : aspects cliniques, génétiques et thérapeutiques*, *Pathologie Biologie* 52 (2004) 343–350.
- (32) Robert F DeMayo 1, Andrew H Haims, Matthew C McRae, Ruhua Yang, Pramod K Mistry, Correlation of MRI-Based bone marrow burden score with genotype and spleen status in Gaucher's disease, *AJR Am J Roentgenol*, . 2008 Jul;191(1):115-23. doi: 10.2214/AJR.07.3550.
- (33). Hughes, D., Mikosch, P., Belmatoug, N., Carubbi, F., Cox, T., Goker-Alpan, O., ... Deegan, P. (2019). *Gaucher Disease in Bone: From Pathophysiology to Practice*. *Journal of Bone and Mineral Research*.
- (34) Neal J Weinreb 1, Mario C Aggio, Hans C Andersson, Generoso Andria, Joel Charrow, Joe T R Clarke, Anders Erikson, Pilar Giraldo, Jack Goldblatt, Carla Hollak, Hiroyuki Ida, Paige Kaplan, Edwin H Kolodny, Pramod Mistry, Gregory M Pastores, Ricardo Pires, AINU Prakash-Cheng, Barry E Rosenbloom, C Ronald Scott, Elisa Sobreira, Anna Tylki-Szymańska, Ashok Vellodi, Stephan vom Dahl, Rebecca S Wappner, Ari Zimran; International Collaborative Gaucher Group (ICGG), Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients, *Semin Hematol*, . 2004 Oct;41(4 Suppl 5):15-22. doi: 10.1053/j.seminhematol.2004.07.010.
- (35) N W Barton 1, R O Brady, J M Dambrosia, A M Di Bisceglie, S H Doppelt, S C Hill, H J Mankin, G J Murray, R I Parker, C E Argoff, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency--macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease, *N Engl J Med*, 1991 May 23;324(21):1464-70. doi: 10.1056/NEJM199105233242104
- (36) P. Mikosch, M. Reed, H. Stettner, R. Baker, A.B. Mehta, D.A. Hughes, Patients with Gaucher disease living in England show a high prevalence of vitamin D insufficiency with correlation to osteodensitometry, *Molecular Genetics and Metabolism*, Volume 96, Issue 3, March 2009, Pages 113-120
- (37) D Krasnewich, K Dietrich, L Bauer, E I Ginns, E Sidransky, S Hill, Splenectomy in Gaucher disease: new management dilemmas, *Blood*, 1998 Apr 15;91(8):3085-7.
- (38) L W Poll 1, M Maas, M R Terk, M Roca-Espiau, B Bembi, G Ciana, N J Weinreb, Response of Gaucher bone disease to enzyme replacement therapy, *Br J Radiol*, 2002;75 Suppl 1:A25-36. doi: 10.1259/bjr.75.suppl_1.750025.
- (39) Neal J Weinreb 1, Joel Charrow, Hans C Andersson, Paige Kaplan, Edwin H Kolodny, Pramod Mistry, Gregory Pastores, Barry E Rosenbloom, C Ronald Scott, Rebecca S Wappner, Ari Zimran, Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry, *Am J Med*, . 2002 Aug 1;113(2):112-9. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01150-6.

- (40) Jérôme Stirnemann 1, Isabelle Caubel, Adrien Kettaneh, Olivier Fain, Nadia Belmatoug, *Epidemiologic, clinical, biological and therapeutic aspects of Gaucher disease*, *Presse Med*, 2003 Mar 22;32(11):503-11.
- (41) Belmatoug N, Caubel I, Stirnemann J, Billette de Villemeur T. *Gaucher's disease*. *J Soc Biol* 2002;196:141–9.
- (42) Gregory M Pastores 1, Deborah Elstein, Martin Hrebíček, Ari Zimran, *Effect of miglustat on bone disease in adults with type 1 Gaucher disease: a pooled analysis of three multinational, open-label studies*, *Clin Ther*, 2007 Aug;29(8):1645-54. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.08.006.
- (43) Pramod K Mistry 1, Elena Lukina 2, Hadhami Ben Turkia 3, Suma P Shankar 4, Hagit Baris 5 6 7, Marwan Ghosn 8, Atul Mehta 9, Seymour Packman 10, Gregory Pastores 11, Milan Petakov 12, Sarit Assouline 13, Manisha Balwani 14, Sumita Danda 15, Evgueniy Hadjiev 16, Andres Ortega 17, Sebastiaan J M Gaemers 18, Regina Tayag 19, M Judith Peterschmitt 20, *Outcomes after 18 months of eliglustat therapy in treatment-naïve adults with Gaucher disease type 1: The phase 3 ENGAGE trial*, *Am J Hematol*, 2017 Nov;92(11):1170-1176. doi: 10.1002/ajh.24877
- (44) Thomas Kolter Dr., Michaela Wendeler Dipl.-Chem. *Chemical Chaperones—A New Concept in Drug Research*, *chemistry-europe*, 26 March 2003 <https://doi.org/10.1002/cbic.200390045>
- (45) Anu R. Sawkar, Wei-Chieh Cheng, Ernest Beutler, +2 , and Jeffery W. Kelly Authors, *Chemical chaperones increase the cellular activity of N370S β -glucosidase: A therapeutic strategy for Gaucher disease*, *PNAS*, November 14, 2002, 99 (24) 15428-15433, doi.org/10.1073/pnas.192582899
- (46) Anu R Sawkar 1, Sara L Adamski-Werner, Wei-Chieh Cheng, Chi-Huey Wong, Ernest Beutler, Klaus-Peter Zimmer, Jeffery W Kelly, *Gaucher disease-associated glucocerebrosidases show mutation-dependent chemical chaperoning profiles*, *Chem Biol*, 2005 Nov;12(11):1235-44. doi: 10.1016/j.chembiol.2005.09.007.
- (47) Eun Young Kim 1, Young Bin Hong, Zhennan Lai, Youl-Hee Cho, Roscoe O Brady, Sung-Chul Jung, *Long-term expression of the human glucocerebrosidase gene in vivo after transplantation of bone-marrow-derived cells transformed with a lentivirus vector*, *J Gene Med* 2005 Jul;7(7):878-87. doi: 10.1002/jgm.732
- (48) J M Barranger 1, E A Novelli, *Gene therapy for lysosomal storage disorders*, *Expert Opin Biol Ther*, 2001 Sep;1(5):857-67. doi: 10.1517/14712598.1.5.857.