

Maladie de Gaucher : Approche diagnostique et thérapeutique

Gaucher disease: diagnostic and therapeutic approach.

Y. Kitouni

Service de médecine interne, CHU Constantine, Unité de recherche et d'aide au diagnostic en sciences médicales URADSM
Faculté de médecine, Université Constantine 3

RÉSUMÉ

Contexte : La maladie de Gaucher est la plus fréquente des maladies lysosomales de surcharge, résultant d'un déficit en glucocérébrosidase entraînant l'accumulation de glucocérébroside dans les macrophages du système réticulo-endothélial.

Objectif : Présenter une mise au point sur les aspects diagnostiques, physiopathologiques et thérapeutiques actuels de la maladie de Gaucher, en intégrant les avancées récentes et le concept de continuum phénotypique.

Méthodes : Revue narrative de la littérature basée sur les données récentes concernant la physiopathologie moléculaire, les classifications cliniques, les approches diagnostiques et les stratégies thérapeutiques de la maladie de Gaucher.

Résultats : La maladie de Gaucher se présente comme un continuum clinique allant des formes asymptomatiques aux formes neuronopathiques sévères. Les manifestations principales incluent une atteinte hématologique (thrombopénie, anémie), une organomégalie (splénomégalie, hépatomégalie) et des complications osseuses invalidantes. Le diagnostic repose sur la mise en évidence du déficit enzymatique en glucocérébrosidase et l'analyse moléculaire du gène GBA. L'arsenal thérapeutique comprend l'enzymothérapie substitutive (imiglucérase, vélaglucérase, taliglucérase) et les traitements par réduction de substrat (miglustat, éliglustat), offrant des perspectives thérapeutiques personnalisées.

Conclusion : La reconnaissance précoce de la maladie de Gaucher par l'interniste est cruciale pour prévenir les complications irréversibles. Les progrès thérapeutiques récents, notamment l'émergence des traitements oraux, ont transformé le pronostic de cette pathologie. Une approche multidisciplinaire et un suivi régulier restent essentiels pour optimiser la qualité de vie des patients.

Mots clés : Maladie de Gaucher, glucocérébrosidase, maladie lysosomale de surcharge, enzymothérapie substitutive, éliglustat, continuum phénotypique, médecine interne

ABSTRACT

Background: Gaucher disease is the most common lysosomal storage disorder, resulting from glucocerebrosidase deficiency leading to glucocerebroside accumulation in macrophages of the reticuloendothelial system.

Objective: To provide a comprehensive review of current diagnostic, pathophysiological, and therapeutic aspects of Gaucher disease, incorporating recent advances and the phenotypic continuum concept.

Methods: Narrative literature review based on recent data concerning molecular pathophysiology, clinical classifications, diagnostic approaches, and therapeutic strategies for Gaucher disease.

Results: Gaucher disease presents as a clinical continuum ranging from asymptomatic forms to severe neuronopathic variants. Main manifestations include hematological involvement (thrombocytopenia, anemia), organomegaly (splenomegaly, hepatomegaly), and debilitating skeletal complications. Diagnosis relies on demonstrating glucocerebrosidase enzymatic deficiency and molecular analysis of the GBA gene. The therapeutic arsenal includes enzyme replacement therapy (imiglucerase, velaglucerase, taliglucerase) and substrate reduction therapy (miglustat, eliglustat), offering personalized treatment options.

Conclusion: Early recognition of Gaucher disease by internists is crucial for preventing irreversible complications. Recent therapeutic advances, particularly the emergence of oral treatments, have transformed the prognosis of this condition. A multidisciplinary approach and regular follow-up remain essential for optimizing patients' quality of life.

Keywords: Gaucher disease, glucocerebrosidase, lysosomal storage disorder, enzyme replacement therapy, eliglustat, phenotypic continuum, internal medicine

INTRODUCTION

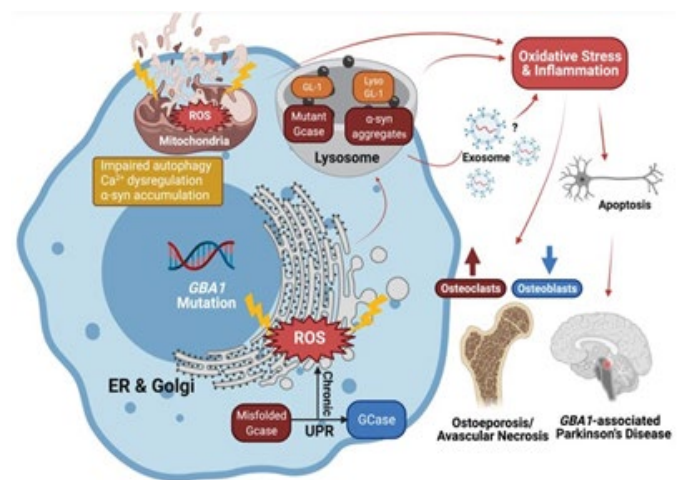
La maladie de Gaucher (MG) est la plus fréquente des maladies lysosomales de surcharge, avec une prévalence estimée entre 1/40 000 et 1/60 000 naissances dans la population générale, et 1/800 dans la population juive ashkénaze.

Cette maladie autosomique récessive résulte d'un déficit en glucocérébrosidase (GBA), enzyme lysosomale codée par le gène GBA localisé sur le chromosome 1. Ce déficit entraîne l'accumulation progressive de glucocérébroside dans les macrophages, transformés en cellules de Gaucher, principalement au niveau de la moelle osseuse, de la rate et du foie.

Plus rarement la maladie résulte d'un déficit de l'activateur enzymatique, la saposine C. La compréhension de cette pathologie a considérablement évolué ces dernières années, notamment avec l'arrivée de nouvelles approches thérapeutiques. La reconnaissance précoce de cette maladie revêt un enjeu majeur car elle conditionne la prévention des complications irréversibles et l'amélioration du pronostic à long terme.

PHYSIOPATHOLOGIE ET CLASSIFICATION

Bases moléculaires et génétiques : La maladie de Gaucher résulte de mutations dans le gène GBA (GBA1) localisé sur le chromosome 1q22. Ce gène code pour la glucocérébrosidase, une enzyme lysosomale de 55,6 kDa composée de 497 acides aminés, qui catalyse l'hydrolyse du glucocérébroside en céramide et glucose^[1,2]. Le gène GBA s'étend sur 7,6 kb et comprend 11 exons. Sa particularité réside dans la présence d'un pseudogène hautement homologue (GBAP) situé à 16 kb en aval, responsable de nombreuses recombinaisons géniques pathologiques.^[3,4] Des centaines de mutations ont été identifiées dans le gène GBA, conduisant toutes à un déficit en activité glucocérébrosidase. Ces mutations peuvent être classées en plusieurs catégories : mutations ponctuelles (substitutions, insertions, délétions), recombinaisons avec le pseudogène, et grandes délétions.^[5,6] Les mutations les plus fréquentes varient selon l'origine ethnique : N370S et L444P sont prédominantes dans les populations caucasiennes, tandis que d'autres mutations prévalent dans différentes populations mondiales.^[7,8,9]



DOI: 10.1007/s00109-021-02174-z

Représentation schématique de la physiopathologie de la maladie de Gaucher. La mutation causale du gène GBA1, à l'origine de multiples processus physiopathologiques subcellulaires, en est la cause principale. La GCase mal repliée

dans le réticulum endoplasmique (RE) peut déclencher la réponse aux protéines mal repliées (UPR), un mécanisme d'adaptation au stress du RE induit. L'activation prolongée de l'UPR génère des niveaux élevés d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), entraînant un stress oxydatif. La perte d'activité de la GCCase induit également un dysfonctionnement mitochondrial, une accumulation de GL-1/Lyso-GL-1 dans les lysosomes et des altérations potentielles de la libération et de la fonction des exosomes, autant de facteurs contribuant à un stress oxydatif accru et à une inflammation en aval. À terme, cela conduit à un dysfonctionnement cellulaire ou à l'apoptose, se manifestant par diverses complications cliniques chez les patients. RE : réticulum endoplasmique, GCCase : glucocérébrosidase, GL-1 : glucosylcéramide, Lyso-GL1 : glucosylsphingosine, ROS : espèces réactives de l'oxygène, UPR : réponse aux protéines mal repliées

Mécanisme physiopathologique :

Le déficit enzymatique provoque l'accumulation progressive de glucocérébroside (glucosylcéramide) dans les lysosomes des macrophages du système réticulo-endothélial. Cette accumulation lysosomale transforme les macrophages en cellules de Gaucher, caractérisées par leur grande taille (20-100 µm) et leur cytoplasme strié en « papier froissé » [10,11,12].

Cascade inflammatoire et stress cellulaire. L'accumulation de substrat déclenche une cascade complexe d'événements cellulaires et moléculaires : Activation inflammatoire : Les cellules de Gaucher sécrètent massivement des cytokines pro-inflammatoires (IL-1β, IL-6, TNF-α, IL-8) et des chimiokines spécifiques (CCL18/PARC, MCP-1). Cette inflammation chronique explique les manifestations systémiques et contribue à l'activation ostéoclastique responsable des complications osseuses. [13,14,15,16]

Stress du réticulum endoplasmique L'accumulation de substrat et les variants mutants de la glucocérébrosidase mal repliés provoquent un stress du réticulum endoplasmique, activant la réponse aux protéines dépliées (UPR). Ce stress contribue à l'apoptose cellulaire et à l'inflammation. [17,18] Dysfonction mitochondriale

La glucocérébrosidase déficiente peut interagir avec l'α-synucléine et perturber l'homéostasie lysosomale, contribuant à un dysfonctionnement mitochondrial. Cette interaction explique partiellement l'association entre mutations GBA et maladie de Parkinson. [19,20,21] Perturbation de l'autophagie

Le déficit en glucocérébrosidase altère le processus d'autophagie, contribuant à l'accumulation de substrats toxiques et à la mort cellulaire. [22,23] Mécanismes spécifiques d'atteinte tissulaire

Atteinte médullaire : L'infiltration progressive de la moelle osseuse par les cellules de Gaucher entraîne une compression des précurseurs hématopoïétiques et une altération de la microarchitecture médullaire. L'inflammation chronique perturbe l'hématopoïèse normale. [24,25]

Atteinte osseuse : L'activation ostéoclastique résulte de la libération de cytokines pro-résorptives (RANKL, M-CSF) et de l'inhibition de l'ostéogenèse. Les cellules de Gaucher infiltrant directement le tissu osseux, créant des lésions lytiques focales. [26,27]

Atteinte hépatosplénique : L'accumulation de cellules de Gaucher dans les sinusoides hépatiques et la pulpe rouge splénique entraîne une désorganisation architecturale et une fibrose progressive. L'hypersplénisme résulte de la congestion vasculaire et de l'augmentation de la phagocytose. [28,29]

La maladie de Gaucher représente un continuum clinique allant de formes périnatales létales à des formes asymptomatiques. La classification traditionnelle en trois types principaux reste cliniquement pertinente, bien que des formes intermédiaires soient de plus en plus reconnues. [9,25]

Type 1 (non neuropathique)

Le type 1 représente la forme la plus fréquente, caractérisée par l'absence d'atteinte neurologique primaire et des manifestations prédominantes au niveau hématologique, viscéral et osseux. Cette forme présente une grande hétérogénéité clinique : Formes asymptomatiques : Découvertes fortuitement lors d'enquêtes familiales ou d'exams systématiques. Ces patients peuvent rester asymptomatiques pendant des décennies.

Formes modérées : Manifestations hématologiques et viscérales modérées, évolution lente, réponse favorable aux traitements.

Formes sévères : Atteinte multisystémique précoce avec complications graves (fractures pathologiques, crises osseuses, pancytopenie sévère). [30]

Type 2 (neuropathique aigu)

Le type 2 se caractérise par une atteinte neurologique précoce et sévère dès les premiers mois de vie. Les manifestations neurologiques incluent : Atteinte bulbaire : Troubles de la déglutition, stridor laryngé, apnées centrales Atteinte oculomotrice : Ophthalmoplégie supranucléaire, strabisme Atteinte pyramidale : Hypertonie, hyperreflexie, troubles posturaux Atteinte épileptique : Convulsions réfractaires, myoclonies Régression neurodéveloppementale : Perte des

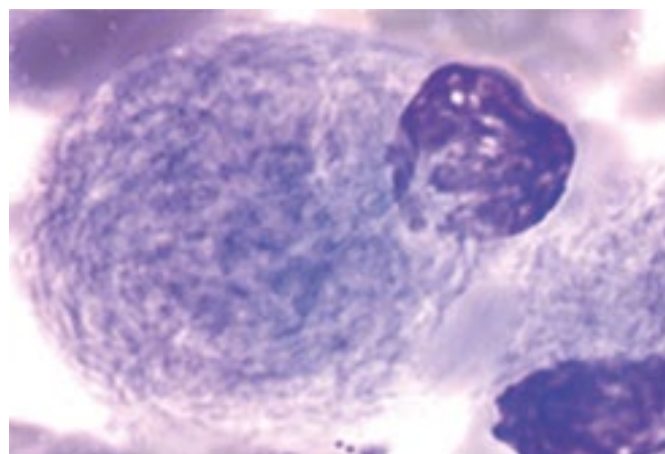


Figure 2 : Cellule de Gaucher

acquisitions, retard psychomoteur sévère. Le pronostic reste très sombre avec un décès habituel avant l'âge de 2 ans par complications respiratoires. [31,32]

Type 3 (neuropathique chronique)

Le type 3 est la forme la plus commune mondialement, caractérisée par une atteinte neurologique moins sévère et plus tardive que le type 2. Plusieurs sous-types ont été identifiés :

Type 3a : Forme classique avec troubles oculomoteurs prédominants (paralyse du regard horizontal), épilepsie myoclonique progressive, ataxie cérébelleuse, et détérioration cognitive lente.

Type 3b : Forme avec atteinte viscérale prédominante et atteinte neurologique discrète, souvent limitée aux troubles oculomoteurs.

Type 3c : Forme avec atteinte cardiaque (cardiomyopathie, calcifications valvulaires) et opacités cornéennes. [33,34]

Formes particulières

Forme périnatale létale : Ichtyose congénitale, hépatosplénomégalie massive, hydrops fœtal, décès néonatal.

Forme cardiovasculaire : Calcifications valvulaires, opacités cornéennes, atteinte systémique modérée. [35]

Concept de continuum phénotypique

La compréhension moderne de la maladie de Gaucher a évolué vers une vision en continuum plutôt qu'en catégories distinctes. Cette approche révolutionnaire reconnaît que la maladie de Gaucher représente un spectre continu de manifestations cliniques allant des formes asymptomatiques aux formes périnatales létales. [6,32,37]

Bases du continuum

Continuum de sévérité : La maladie de Gaucher peut être conceptualisée comme un gradient continu de sévérité déterminé par l'activité enzymatique résiduelle. Plus l'activité glucocérébrosidase est réduite, plus les manifestations cliniques sont précoces et sévères. Cette relation n'est cependant pas linéaire et dépend de facteurs génétiques modificateurs.

Continuum temporel : L'âge de début des manifestations varie de la période périnatale à l'âge adulte avancé, créant un continuum temporel. Certains patients peuvent rester asymptomatiques pendant des décennies avant de développer des complications.

Continuum d'atteinte neurologique : Contrairement à la classification binaire traditionnelle (neuropathique/non neuropathique), des études récentes révèlent un continuum d'atteinte neurologique. Des anomalies neurologiques subtiles ont été identifiées chez des patients classés type 1, incluant des troubles cognitifs légers, des anomalies de l'IRM cérébrale, et des biomarqueurs neurologiques anormaux. [6,36,37]

Chevauchements phénotypiques :

Zones de transition : Des phénotypes intermédiaires défient la classification traditionnelle :

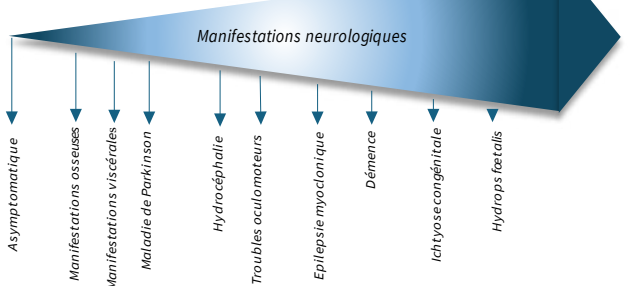
- Patients avec atteinte viscérale sévère mais atteinte neurologique minime (zone de transition type 1-3)

- Patients avec début précoce mais évolution plus lente que le type 2 classique (zone de transition type 2-3)

- Patients adultes développant tardivement des manifestations neurologiques

Variabilité intrafamiliale : Des fratries partageant le même génotype peuvent présenter des phénotypes différents, illustrant l'influence de facteurs modificateurs génétiques et environnementaux sur l'expression clinique.

Classification de la maladie de Gaucher et concept de continuum



<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.11.012>

Implications cliniques du continuum :

Réévaluation diagnostique : Le concept de continuum nécessite une réévaluation périodique des patients, car le phénotype peut évoluer avec le temps. Des patients initialement classés type 1 peuvent développer des manifestations neurologiques tardives.

Personnalisation thérapeutique : L'approche en continuum permet une personnalisation plus fine des stratégies thérapeutiques, tenant compte de la position du patient sur le spectre de sévérité plutôt que de son appartenance à une catégorie rigide.

Surveillance adaptée : Le continuum implique une surveillance neurologique même chez les patients type 1, particulièrement ceux avec certains génotypes à risque ou des biomarqueurs anormaux. [6,36,37,38,39]

Nouvelles perspectives classificatoires :

Classification dimensionnelle : Certains experts proposent une classification dimensionnelle tenant compte de plusieurs axes : sévérité viscérale, atteinte neurologique, âge de début, et évolutivité. Cette approche multidimensionnelle pourrait mieux refléter la complexité phénotypique.

Phénotypes émergents : De nouveaux phénotypes sont régulièrement décrits, incluant :

- Formes à prédominance pulmonaire
- Formes avec atteinte rénale précoce
- Formes avec manifestations auto-immunes
- Formes avec atteinte cardiaque isolée

Biomarqueurs de classification : Les biomarqueurs émergents (neurofilaments, tau, α -synucléine, lyso-Gb1) et les techniques d'imagerie avancées (IRM cérébrale, tomographie par émission de positons) permettent une meilleure caractérisation des atteintes subcliniques et ouvrent la voie à une classification plus précise et individualisée.

Cette évolution vers le continuum reflète la complexité biologique de la maladie de Gaucher et souligne l'importance d'une approche individualisée pour chaque patient. [6,36,37]

Corrélations génotype-phénotype :

Bien qu'imparfaites, certaines corrélations génotype-phénotype sont établies : Mutation N370S : Généralement associée au type 1, effet protecteur contre l'atteinte neurologique Mutation L444P : Associée aux formes neuronopathiques mais peut s'observer dans le type 1 Mutations nulles : Généralement associées aux formes sévères Mutations de recombinaison : Spectre phénotypique large, souvent sévère

La présence d'au moins un allèle N370S est généralement protectrice contre l'atteinte neurologique, mais des exceptions existent. L'hétérogénéité phénotypique observée même avec des génotypes identiques suggère l'implication de facteurs génétiques modificateurs et environnementaux. [8,40,41]

Manifestations Cliniques :

La maladie de Gaucher présente un spectre clinique complexe et évolutif, avec des manifestations systémiques dont la sévérité et la chronologie d'apparition varient considérablement selon les patients. L'expression clinique résulte de l'accumulation progressive des cellules de Gaucher dans différents organes et de l'inflammation chronique systémique associée. [28,42,43]

Atteinte hématologique :

Thrombopénie

La thrombopénie représente la manifestation hématologique la plus fréquente et souvent la plus précoce, concernant 85-95% des patients. Elle résulte de mécanismes multiples : infiltration médullaire par les cellules de Gaucher, hypersplénisme, et séquestration plaquettaire splénique. La sévérité est

variable, allant de formes modérées (50-100 G/L) à des formes sévères (< 30 G/L) avec risque hémorragique majeur.

Manifestations cliniques : Pétéchies, ecchymoses spontanées, épistaxis récidivantes, ménorragies, et dans les formes sévères, hémorragies digestives ou intracrâniennes. Les saignements peuvent être disproportionnés par rapport au taux de plaquettes du fait de dysfonctions plaquettaires qualitatives.

Évolution : La thrombopénie peut précéder de plusieurs années les autres manifestations, rendant le diagnostic précoce difficile. Elle peut s'aggraver progressivement, particulièrement en cas de splénomégalie massive. [41,44,45]

Anémie

L'anémie concerne 60-80% des patients et résulte de mécanismes multifactoriels : infiltration médullaire, hypersplénisme, inflammation chronique, et carence martiale secondaire aux saignements. Elle est généralement normocytaire, parfois microcytaire en cas de carence martiale.

Présentation clinique : Asthénie, dyspnée d'effort, palpitations, pâleur cutanéo-muqueuse. Dans les formes sévères, l'anémie peut être profonde (< 7 g/dL) et nécessiter des transfusions.

Spécificités : L'anémie peut être révélatrice chez l'enfant, associée à un retard de croissance et de développement. Chez l'adulte, elle contribue à la fatigue chronique et à l'altération de la qualité de vie.

Leucopénie et neutropénie

La leucopénie est moins fréquente (30-40% des patients) mais peut exposer à un risque infectieux accru. Elle résulte principalement de l'hypersplénisme et de l'infiltration médullaire. La neutropénie peut être sévère dans les formes avancées.

Complications infectieuses : Infections bactériennes récidivantes, particulièrement respiratoires et cutanées. Les infections fongiques sont plus rares mais peuvent survenir en cas de neutropénie profonde.

Troubles de l'hémostase

Au-delà de la thrombopénie, des troubles qualitatifs de l'hémostase peuvent être observés : dysfonction plaquettaire, allongement du temps de saignement, et parfois déficit en facteurs de coagulation par hypersplénisme.

Organomégalie :

Splénomégalie

La splénomégalie constitue un signe cardinal, présente chez 95-100% des patients symptomatiques. Elle résulte de l'infiltration massive par les cellules de Gaucher et de la congestion vasculaire.

Caractéristiques : La splénomégalie peut être massive, dépassant 10-15 fois la taille normale, créant une masse abdominale palpable. Elle est généralement indolore mais peut entraîner une gêne fonctionnelle majeure.

Complications : Hypersplénisme avec aggravation des cytopénies, compression d'organes adjacents, et risque rare mais grave de rupture splénique spontanée (< 1% des cas). Les ruptures peuvent survenir lors de traumatismes mineurs ou d'efforts physiques.

Évolution : La splénomégalie peut être le premier signe de la maladie et tend à s'aggraver progressivement en l'absence de traitement. Elle répond généralement bien aux traitements spécifiques. [47,48,52]

Hépatomégalie

L'hépatomégalie est fréquente (70-85% des patients) mais généralement moins marquée que la splénomégalie. Elle résulte de l'infiltration hépatique par les cellules de Gaucher et peut s'accompagner de fibrose portale.

Manifestations : Hépatomégalie modérée à sévère, élévation modérée des transaminases, élévation de la phosphatase alcaline et de la gamma-GT. La fonction hépatique de synthèse est généralement préservée.

Complications : Fibrose hépatique progressive, hypertension portale (rare), et exceptionnellement cirrhose hépatique. Des varices œsophagiennes peuvent se développer dans les formes sévères. [49,50]

Atteinte osseuse :

Spectre des manifestations osseuses

L'atteinte osseuse représente la manifestation la plus invalidante, comprenant ostéopénie, lésions lytiques, fractures pathologiques, douleurs osseuses chroniques, crises osseuses, infarctus osseux, ostéonécrose et déformations squelettiques.

Mécanismes : Infiltration médullaire par les cellules de Gaucher, activation ostéoclastique, perturbation de la vascularisation osseuse, et inflammation chronique locale.

Douleurs osseuses

Douleurs chroniques : Douleurs sourdes, constantes, localisées principalement aux membres inférieurs (hanches, genoux, chevilles). Elles peuvent être insomniantes et résistantes aux antalgiques conventionnels.

Crises osseuses aiguës : Douleurs intenses, pseudo-infarctus, localisées principalement aux os longs. Elles peuvent s'accompagner de fièvre, d'œdème

local et de limitation fonctionnelle. Ces crises peuvent durer plusieurs jours à semaines.

Ostéonécrose

L'ostéonécrose, particulièrement de la tête fémorale, représente une complication majeure concernant 30-50% des patients. Elle peut être bilatérale et progressive, conduisant à un effondrement articulaire et nécessitant une arthroplastie.

Localisations : Tête fémorale (plus fréquente), tête humérale, condyles fémoraux, plateau tibial. L'ostéonécrose peut être asymptomatique initialement, découverte à l'IRM systématique.

Fractures pathologiques

Les fractures pathologiques résultent de l'ostéopénie, de l'ostéoporose, et des lésions lytiques. Elles peuvent survenir lors de traumatismes mineurs et concernent principalement les vertèbres, les côtes, et les os longs.

Déformations osseuses

Déformation en "flacon d'Erlenmeyer" : Élargissement métaphysaire des fémurs distaux, pathognomonique de la maladie. Elle résulte de l'infiltration médullaire et de la perturbation du remodelage osseux.

Autres déformations : Coxa valga, raccourcissement des membres, scoliose, déformations thoraciques dans les formes sévères. [24,26,51,52,53,54]

Manifestations pulmonaires :

Hypertension pulmonaire

L'hypertension pulmonaire artérielle (HTAP) est une complication rare mais grave du type 1, survenant chez 1-5% des patients. Elle résulte de l'infiltration pulmonaire par les cellules de Gaucher et de l'inflammation chronique.

Présentation : Dyspnée d'effort progressive, fatigue, douleurs thoraciques, syncopes. Le diagnostic repose sur l'échocardiographie et le cathétérisme cardiaque droit.

Facteurs de risque : Splénectomie antérieure, formes sévères, génotype défavorable (mutations nulles).

Syndrome hépatopulmonaire

Le syndrome hépatopulmonaire (SHP) peut survenir en association avec l'hypertension portale. Il se caractérise par une hypoxémie résultant de shunts intrapulmonaires.

Infiltrats pulmonaires

Des infiltrats pulmonaires interstitiels peuvent être observés, résultant de l'accumulation de cellules de Gaucher dans les alvéoles. Ils peuvent entraîner une fibrose pulmonaire progressive. [55,56,57]

Manifestations neurologiques :

Type 1 : Atteintes neurologiques subtiles

Contrairement à la définition classique, des atteintes neurologiques subtiles sont de plus en plus reconnues dans le type 1 :

Troubles cognitifs : Troubles de l'attention, de la mémoire de travail, ralentissement psychomoteur. Ces troubles peuvent être détectés par des tests neuropsychologiques spécialisés.

Neuropathie périphérique : Paresthésies, troubles sensitifs distaux, rarement troubles moteurs. Elle peut être liée à l'inflammation chronique ou aux traitements.

Troubles de l'équilibre : Instabilité posturale, troubles de la marche, particulièrement chez les patients âgés. [36,37,38]

Types 2 et 3 : Atteintes neurologiques majeures

Type 2 : Atteinte neurologique sévère et précoce avec hypertonie, troubles de la déglutition, stridor laryngé, convulsions, et régression neurodéveloppementale rapide.

Type 3 : Atteinte neurologique progressive avec paralysie supranucléaire du regard horizontal (pathognomonique), épilepsie myoclonique, ataxie cérébelleuse, troubles cognitifs, et parfois atteinte pyramidale. [31,32,58]

Manifestations rénales et métaboliques :

Gammopathie monoclonale : La gammopathie monoclonale bénigne concerne 25-35% des patients, principalement les adultes. Elle peut évoluer vers un myélome multiple (risque relatif $\times 5-10$).

Surveillance : Électrophorèse des protéines sériques annuelle, dosage des chaînes légères libres, et surveillance clinique des signes d'évolution maligne. [29,59]

Atteintes rénales : Des atteintes rénales directes peuvent survenir : infiltration glomérulaire par les cellules de Gaucher, néphropathie tubulo-interstitielle, et exceptionnellement insuffisance rénale chronique.

Manifestations chez l'enfant :

Spécificités pédiatriques : Retard de croissance : Retard statural et pondéral, retard pubertaire, résultant de l'inflammation chronique et de la malnutrition. Manifestations osseuses précoces : Les manifestations osseuses peuvent être révélatrices chez l'enfant, incluant des douleurs de croissance atypiques, des fractures pathologiques, et des déformations.

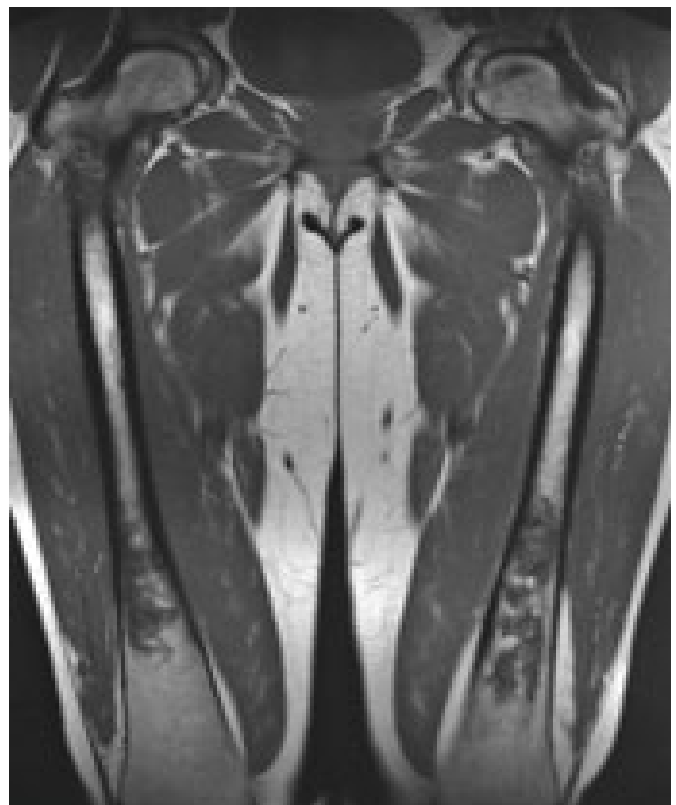


Figure 3 : Atteinte osseuse : Déformation du fémur
<https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2019.02.001>

Impact psychosocial : Retentissement scolaire, troubles de l'image corporelle, limitation des activités physiques. [60,61]

Manifestations sous-reconnues :

Lymphadénopathies

Les lymphadénopathies sont sous-reconnues, pouvant être localisées ou généralisées. Elles résultent de l'infiltration ganglionnaire par les cellules de Gaucher.

Gaucherome : Le gaucherome correspond à une masse tumorale formée par l'agrégation de cellules de Gaucher. Il peut simuler une tumeur maligne et nécessite une biopsie pour le diagnostic.

Manifestations oculaires

Opacités cornéennes dans le type 3c, troubles oculomoteurs, et exceptionnellement infiltration orbitaire.

Manifestations dermatologiques

Épaississement et hyperpigmentation cutanée, particulièrement au niveau des membres inférieurs, résultant de l'inflammation chronique et de l'anémie. [25,62,63]

Cette diversité des manifestations cliniques souligne l'importance d'une approche diagnostique systématique et d'un suivi multidisciplinaire pour optimiser la prise en charge des patients. [9,64]

Diagnostic :

Diagnostic positif : Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence du déficit enzymatique en glucocérébrosidase dans les leucocytes ou les fibroblastes. L'activité enzymatique est typiquement inférieure à 15% des valeurs normales chez les patients homozygotes. Cette mesure doit être réalisée dans un laboratoire spécialisé. [65,66,67]

Le dosage des biomarqueurs sanguins (chitotriase, CCL18/PARC) peut orienter le diagnostic et est utile pour le suivi thérapeutique. La chitotriase est élevée chez 85% des patients et corrèle avec la sévérité de la maladie. Le CCL18 est un marqueur plus spécifique mais moins disponible en routine. [65,66,67]

Diagnostic différentiel : Le diagnostic différentiel inclut principalement les autres causes de splénomégalie avec cytopénie : hémopathies malignes (lymphomes, leucémies), cirrhose hépatique avec hypertension portale, autres maladies de surcharge lysosomale, et maladies infectieuses chroniques.

La présence de cellules de Gaucher dans la moelle osseuse, bien que suggestive, n'est pas spécifique et peut être observée dans d'autres conditions (hémopathies, thalassémie majeure). [13,16,68,69,70,71]

Analyse génétique : L'analyse moléculaire du gène GBA permet de confirmer

le diagnostic et a des implications pronostiques. Des centaines de mutations ont été identifiées. Les mutations les plus fréquentes incluent N370S (associée au type 1), L444P (associée aux formes neuronopathiques), et 84GG (délétion commune).

La mutation N370S est associée à un phénotype généralement plus modéré et à l'absence d'atteinte neurologique. La mutation L444P est associée aux formes neuronopathiques mais peut également être observée dans le type 1. Le génotype influence partiellement le phénotype mais ne permet pas de prédire précisément l'évolution clinique. [6,8,34,41,40]

Bilan d'extension : Le bilan initial doit inclure un hémogramme complet, un bilan hépatique, une évaluation de la fonction rénale, et un dosage des biomarqueurs. L'imagerie comprend une échographie abdominale pour évaluer les organomégalies, une IRM corps entier pour détecter les infiltrations médullaires, et une ostéodensitométrie pour évaluer la densité osseuse.

Une évaluation cardiaque peut être nécessaire en cas de suspicion d'hypertension pulmonaire. Chez l'enfant, une courbe de croissance et une évaluation du développement pubertaire sont indispensables. [46,47,72]

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Traitement enzymatique substitutif (ERT) :

L'enzymothérapie substitutive représente le traitement de référence depuis plus de 30 ans. Trois préparations sont disponibles : l'imiglucérase (Cerezyme®), la vélaglucérase alfa (VPRIV®) et la taliglucérase alfa (Elelyso®). L'administration se fait par perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines à la dose de 60 U/kg.

L'ERT est très efficace sur les manifestations hématologiques et viscérales, avec une normalisation habituelle des paramètres hématologiques en 6-12 mois et une réduction significative des organomégalies. L'efficacité sur l'atteinte osseuse est plus lente et parfois incomplète, nécessitant plusieurs années de traitement.

Les effets indésirables sont généralement mineurs (réactions au site d'injection, céphalées) mais des réactions allergiques peuvent survenir. Le développement d'anticorps neutralisants est possible mais rare (< 5% des patients). [73,74,75,76,77,78]

Traitement par réduction de substrat (SRT) :

Le traitement par réduction de substrat constitue une alternative orale attractive.

Deux molécules sont disponibles : le miglustat (Zavesca®) et l'éliglustat (Cerdelga®).

Miglustat : Premier SRT développé, indiqué en deuxième ligne chez les patients ne pouvant recevoir l'ERT. Administré per os à la dose de 100 mg trois fois par jour. L'efficacité est similaire à l'ERT mais avec un profil d'effets indésirables plus important (diarrhée, flatulences, tremblements, neuropathie périphérique). [79,80,81]

Éliglustat : SRT de nouvelle génération, approuvé en première ligne chez les patients éligibles. L'éliglustat améliore significativement les volumes d'organes et les paramètres hématologiques avec une efficacité comparable à l'ERT. L'administration est de 84 mg deux fois par jour. Le profil de tolérance est excellent avec principalement des troubles gastro-intestinaux mineurs. [82,83,84]

L'éliglustat présente des interactions médicamenteuses significatives via le CYP2D6, nécessitant une évaluation du génotype CYP2D6 avant instauration. Les patients métaboliseurs lents ou intermédiaires nécessitent une adaptation posologique ou une contre-indication. [85,86]

Nouvelles approches thérapeutiques :

Venglustat : SRT de nouvelle génération capable de traverser la barrière hémato-encéphalique. Des essais de phase 2 ont montré que le venglustat, combiné à l'ERT, est sûr et tolérable. Cette molécule représente un espoir particulier pour les formes neuronopathiques. [36,87]

Thérapie génique : Plusieurs approches sont en développement, incluant la thérapie génique par vecteurs viraux et l'édition génique. Les premiers résultats sont prometteurs. [88,89]

Thérapie par chaperon pharmacologique : L'ambroxol, utilisé comme mucolytique, a montré in vitro une capacité à stabiliser certains variants de la glucocérebrosidase.

Stratégie thérapeutique :

La décision thérapeutique doit être individualisée en fonction de la sévérité de la maladie, de l'âge du patient, des comorbidités et des préférences. Les recommandations récentes préconisent l'initiation d'un traitement spécifique chez tous les patients symptomatiques de type 1.

Pour les patients naïfs de traitement, l'éliglustat constitue une option de première ligne attractive chez les patients éligibles (génotype CYP2D6 favorable).

L'ERT reste le traitement de référence pour les formes sévères, les patients non éligibles à l'éliglustat, et les types 2 et 3. [9,64,90]

Le suivi thérapeutique repose sur l'évaluation régulière des paramètres hématologiques, des volumes d'organes, de l'atteinte osseuse et des biomarqueurs. L'efficacité de l'éliglustat chez les patients pédiatriques fait l'objet d'études récentes, élargissant potentiellement ses indications.

SUIVI ET COMPLICATIONS

Modalités de suivi :

Le suivi des patients nécessite une approche multidisciplinaire impliquant hématologues, internistes, rhumatologues et radiologues. Les recommandations actuelles préconisent un suivi initial rapproché (3-6 mois) puis annuel une fois la stabilisation obtenue.

Le suivi biologique comprend l'hémogramme, les biomarqueurs (chitotriase, CCL18), le bilan hépatique et rénal. L'évaluation des organomégalies se fait par échographie ou IRM abdominale. Le suivi osseux nécessite une IRM corps entier et une ostéodensitométrie régulières. [42,91,92]

Complications à long terme :

Malgré l'efficacité des traitements, certaines complications peuvent survenir. Le risque de gammapathie monoclonale et de myélome multiple est accru, nécessitant une surveillance de l'électrophorèse des protéines sériques. Le risque de maladie de Parkinson est également augmenté chez les patients et les hétérozygotes.

Les complications osseuses peuvent persister malgré le traitement, particulièrement les ostéonécroses constituées. La prise en charge orthopédique spécialisée est souvent nécessaire. [29,58,59]

Conseil génétique :

Le conseil génétique est indispensable pour tous les patients et leurs familles. La transmission autosomique récessive implique un risque de 25% pour chaque grossesse chez les couples d'hétérozygotes. Le diagnostic prénatal est possible par analyse enzymatique ou moléculaire.

Le dépistage familial est recommandé, particulièrement dans les populations à risque. L'identification des hétérozygotes permet une surveillance et un conseil génétique adaptés. [1,40]

CONCLUSION

La maladie de Gaucher représente un modèle exemplaire de maladie rare pour laquelle des traitements efficaces ont transformé le pronostic. Pour l'interniste, la reconnaissance précoce de cette pathologie aux manifestations polymorphes reste cruciale.

L'arsenal thérapeutique s'est considérablement enrichi avec l'arrivée des SRT oraux, offrant de nouvelles perspectives de prise en charge.

Les défis actuels incluent l'optimisation des stratégies thérapeutiques, le développement de traitements pour les formes neuronopathiques, et la prise en charge des complications à long terme.

L'approche multidisciplinaire et le suivi régulier demeurent essentiels pour optimiser la qualité de vie des patients.

L'évolution rapide des connaissances et des thérapeutiques dans ce domaine nécessite une formation continue des professionnels de santé et la mise en place centres de référence spécialisés.

RÉFÉRENCES

- Horowitz M, et al. The human glucocerebrosidase gene and pseudogene: structure and evolution. *Genomics*. 1989;4(1):87-96.
- Zimran A, et al. Gaucher disease. Clinical, laboratory, radiologic, and genetic features of 53 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71(6):337-353.
- Dvir H, et al. X-ray structure of human acid- β -glucosidase, the defective enzyme in Gaucher disease. *EMBO Rep*. 2003;4(7):704-709.
- Grabowski GA, et al. Gaucher disease: gene frequencies and genotype/phenotype correlations. *Genet Test*. 1997;1(1):5-12.
- Winfield SL, et al. The role of the pseudogene in recombination events leading to Gaucher disease. *Am J Hum Genet*. 1997;61(3):667-675.
- Hruska KS, et al. Gaucher disease: mutation identification by sequencing and allele-specific oligonucleotide hybridization. *Am J Hum Genet*. 1992;51(5):1071-1078.
- Beutler E, Gelbart T. Glucocerebrosidase mutations in Gaucher disease. *Hum Mutat*. 1996;7(1):1-11.
- Sibille A, et al. Phenotype/genotype correlations in Gaucher disease type I: clinical and therapeutic implications. *Am J Hum Genet*. 1993;52(6):1094-1101.
- Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet*. 2008;372(9645):1263-1271.
- Brady RO, et al. The metabolism of glucocerebrosides. II. Evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher's disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 1965;18:221-225.
- Lee RE. The fine structure of the cerebroside occurring in Gaucher's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1968;61(2):484-489.
- Beutler E, Grabowski GA. Gaucher disease. In: Scriver CR, et al. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001:3635-3668.
- Hollak CE, et al. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest*. 1994;93(3):1288-1292.

14. Michelakakis H, et al. Plasma tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels in Gaucher disease. *Biochim Biophys Acta*. 1996;1317(3):219-222.
15. Balreira A, et al. Anomalous structure of cystatin F underlies the deficient secretion of this protease inhibitor in patients with type 2 Gaucher disease. *Mol Genet Metab*. 2008;94(2):158-165.
16. Deegan PB, et al. Clinical evaluation of chemokine and enzymatic biomarkers of Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2005;35(2):259-267.
17. Ron I, Horowitz M. ER retention and degradation as the molecular basis underlying Gaucher disease heterogeneity. *Hum Mol Genet*. 2005;14(16):2387-2398.
18. Mu TW, et al. Chemical and biological approaches synergize to ameliorate protein-folding diseases. *Cell*. 2008;134(5):769-781.
19. Schapira AH. Glucocerebrosidase and Parkinson disease: recent advances. *Mol Cell Neurosci*. 2015;66(Pt A):37-42.
20. Cullen V, et al. Acid β -glucosidase mutants linked to Gaucher disease, Parkinson disease, and Lewy body dementia alter α -synuclein processing. *Ann Neurol*. 2011;69(6):940-953.
21. Mazzulli JR, et al. Gaucher disease glucocerebrosidase and α -synuclein form a bidirectional pathogenic loop in synucleinopathies. *Cell*. 2011;146(1):37-52.
22. Kinghorn KJ, et al. Loss of PLA2G6 leads to elevated mitochondrial lipid peroxidation and mitochondrial dysfunction. *Brain*. 2015;138(Pt 7):1801-1816.
23. Lieberman AP, et al. Autophagy in lysosomal storage disorders. *Autophagy*. 2012;8(5):719-730.
24. Wenstrup RJ, et al. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *Br J Radiol*. 2002;75 Suppl 1:A2-12.
25. Pastores GM, Hughes DA. Gaucher disease. In: Adam MP, et al. *GeneReviews*. Seattle: University of Washington; 2000 [updated 2018].
26. Campeau PM, et al. The bone manifestations of Gaucher disease. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2008;6(3):115-124.
27. Kacher Y, et al. Skeletal manifestations of Gaucher disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25(5):665-681.
28. Zimran A, et al. Hematological manifestations of Gaucher disease and their management. *Blood Rev*. 2018;32(2):101-108.
29. Rosenbloom BE, et al. The incidence of Parkinsonism in patients with type 1 Gaucher disease: data from the ICGG Gaucher Registry. *Blood Cells Mol Dis*. 2011;46(1):95-102.
30. Sidransky E. Gaucher disease: complexity in a "simple" disorder. *Mol Genet Metab*. 2004;83(1-2):6-15.
31. Tytki-Szymańska A, et al. Neuronopathic Gaucher disease: demographic and clinical features of 131 patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Neurological Outcomes Subregistry. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(4):339-346.
32. Goker-Alpan O, et al. The spectrum of parkinsonian manifestations associated with glucocerebrosidase mutations. *Arch Neurol*. 2008;65(10):1353-1357.
33. Abrahamov A, et al. Gaucher's disease variant characterised by progressive calcification of heart valves, unique genotype, and resistance to enzyme replacement therapy. *Lancet*. 1995;346(8981):1000-1003.
34. Tayebi N, et al. Gaucher disease and parkinsonism: a phenotypic and genotypic characterization. *Mol Genet Metab*. 2003;79(2):104-109.
35. Beutler E, Gelbart T. Hematologically important mutations: Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 1998;24(1):2-8.
36. McNeill A, et al. Ambroxol improves lysosomal biochemistry in glucocerebrosidase mutation-linked Parkinson disease cells. *Brain*. 2014;137(Pt 5):1481-1495.
37. Schiffmann R, et al. Neurological manifestations of Gaucher disease type 1. *Semin Hematol*. 1995;32(4 Suppl 1):14-17.
38. Alcalay RN, et al. Cognitive performance of GBA mutation carriers with early-onset PD: the CORE-PD study. *Neurology*. 2012;78(18):1434-1440.
39. Manning-Boğ AB, et al. α -Synuclein-glucocerebrosidase interactions in pharmacological Gaucher models: a biological link between Gaucher disease and parkinsonism. *Neurotoxicology*. 2009;30(6):1127-1132.
40. Beutler E, et al. Gaucher disease: gene frequencies in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet*. 1993;52(1):85-88.
41. Zimran A, et al. Prediction of severity of Gaucher's disease by identification of mutations at DNA level. *Lancet*. 1989;2(8659):349-352.
42. Charrow J, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med*. 2000;160(18):2835-2843.
43. Rosenbloom BE, Weinreb NJ. Gaucher disease: a comprehensive review. *Crit Rev Oncol*. 2013;18(3):163-175.
44. Kuter DJ, Mehta A. The treatment of thrombocytopenia in patients with Gaucher's disease. *Br J Haematol*. 1995;91(4):929-932.
45. Pastores GM, et al. Platelet dysfunction in patients with Gaucher disease. *Blood*. 1993;82(6):1849-1854.
46. Poll LW, et al. MRI of Gaucher disease. *Abdom Imaging*. 2005;30(6):792-802.
47. Maas M, et al. Quantification of skeletal involvement in adults with type I Gaucher's disease: fat fraction of lumbar vertebrae predicts presence of disease-related bone complications. *Quant Imaging Med Surg*. 2017;7(1):90-100.
48. Franco P, et al. Spontaneous rupture of the spleen in Gaucher's disease. *Am J Med*. 1986;80(6):1209-1210.
49. James SP, et al. Liver abnormalities in patients with Gaucher's disease. *Gastroenterology*. 1981;80(1):126-133.
50. Stein P, et al. Clinical outcomes of patients with Gaucher's disease following subtotal splenectomy. *Acta Haematol*. 2007;117(1):39-44.
51. Mistry PK, et al. Osteopenia in Gaucher disease develops early in life: response to imiglucerase enzyme therapy in children, adolescents and adults. *Blood Cells Mol Dis*. 2011;46(1):66-72.
52. Weinreb NJ, et al. Bone disease in Gaucher disease: pathophysiology and therapy. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015;16(4):309-318.
53. Mistry PK, et al. Bone complications of Gaucher disease: pathophysiology and response to enzyme replacement therapy. *Semin Hematol*. 1995;32(4 Suppl 1):43-47.
54. Lebel E, et al. Bone density changes with enzyme therapy for Gaucher disease. *J Bone Miner Metab*. 2004;22(6):597-601.
55. Elstein D, et al. Pulmonary hypertension in Gaucher disease: etiology and long-term prognosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:127.
56. Mistry PK, et al. Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease: genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy. *Mol Genet Metab*. 2002;77(1-2):91-98.
57. Lo SM, et al. Pulmonary manifestations of Gaucher disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17(6):474-478.
58. Sidransky E, et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2009;361(17):1651-1661.
59. de Fost M, et al. Increased incidence of cancer in adult Gaucher disease in Western Europe. *Blood Cells Mol Dis*. 2006;36(1):53-58.
60. Kaplan P, et al. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(6):603-608.
61. Andersson HC, et al. Type 1 Gaucher disease: genotype and phenotype studies in 818 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1997;76(4):272-286.
62. Brady K, et al. Laboratory and clinical evidence for an association between Gaucher disease and immunoglobulin abnormalities. *Leuk Lymphoma*. 1997;25(5-6):521-526.
63. Baris HN, et al. Prevalence of malignancies in patients with type I Gaucher disease: a single-center experience. *Blood Cells Mol Dis*. 2005;34(3):197-200.
64. Mistry PK, et al. A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol*. 2011;86(1):110-115.
65. Beutler E, Kuhl W. The diagnosis of the adult type of Gaucher disease and its carrier state by demonstration of deficiency of acid beta-glucosidase activity in peripheral blood leukocytes. *Am J Med*. 1970;49(5):652-657.
66. Peters SP, et al. Gaucher disease: a review of biochemical and molecular studies. *Clin Biochem Rev*. 1997;18(4):97-108.
67. Grabowski GA, Horowitz M. Gaucher's disease: molecular, genetic and enzymological aspects. *Baillieres Clin Haematol*. 1997;10(4):635-656.
68. Boot RG, et al. Marked elevation of the chemokine CCL18/PARC in Gaucher disease: a novel surrogate marker for assessing therapeutic intervention. *Blood*. 2004;103(1):33-39.
69. Aerts JM, et al. Biomarkers in the diagnosis of lysosomal storage disorders: proteins, lipids, and inhibitors. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(3):605-619.
70. Dekker N, et al. Elevated plasma glucosylsphingosine in Gaucher disease: relation to phenotype, storage cell markers, and therapeutic response. *Blood*. 2011;118(16):e118-127.
71. Murugesan V, et al. Validating glycosphingolipid biomarkers in Gaucher disease: a decade of experience. *Blood Cells Mol Dis*. 2016;59:139-146.
72. Hermann G, et al. Gaucher disease type 1: assessment of bone involvement by CT and scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol*. 1986;147(5):943-948.
73. Barton NW, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency--macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med*. 1991;324(21):1464-1470.
74. Grabowski GA, et al. Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann Intern Med*. 1995;122(1):33-39.
75. Weinreb NJ, et al. 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;113(2):112-119.
76. Zimran A, et al. Pivotal trial with plant cell-expressed recombinant glucocerebrosidase, taliglucerase α , a novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Blood*. 2011;118(22):5767-5773.
77. Pastores GM, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol*. 2004;41(4 Suppl 5):4-14.
78. Hollak CE, et al. Enzyme replacement therapy for the treatment of Gaucher disease: a systematic review and meta-analysis. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(1):186-206.
79. Cox T, et al. Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. *Lancet*. 2000;355(9214):1481-1485.
80. Elstein D, et al. Sustained therapeutic effects of oral miglustat (Zavesca, N-butyldeoxynojirimycin, OGT 918) in type I Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis*. 2004;27(6):757-766.
81. Heitner R, et al. Miglustat therapy in juvenile patients with Gaucher disease type 1: a multicenter retrospective cohort study. *Blood Cells Mol Dis*. 2006;37(2):70-74.
82. Lukina E, et al. Eliglustat, an investigational oral therapy for Gaucher disease type 1: Phase 2 trial results after 4 years of treatment. *Blood Cells Mol Dis*. 2010;45(1):41-46.
83. Cox TM, et al. Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;385(9985):2355-2362.
84. Mistry PK, et al. Eliglustat maintains long-term clinical stability in patients with Gaucher disease type 1 stabilized on enzyme replacement therapy. *Blood*. 2017;129(17):2375-2383.
85. Peterschmitt MJ, et al. Reduction of substrate synthesis as a therapy for Gaucher disease. *Mol Genet Metab*. 2011;104(1-2):9-15.
86. Mistry PK, et al. Substrate reduction therapy with eliglustat provides long-term safety and efficacy in Gaucher disease type 1. *Blood Adv*. 2017;1(5):319-332.
87. Aflaki E, et al. A new glucocerebrosidase chaperone reduces α -synuclein and glycolipid levels in iPSC-derived dopaminergic neurons from patients with Gaucher disease and parkinsonism. *J Neurosci*. 2016;36(28):7441-7452.
88. Enquist IB, et al. Murine models of acute neuronopathic Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(44):17483-17488.
89. Massaro G, et al. Fetal gene therapy for neurodegenerative disease of infants. *Nat Med*. 2018;24(9):1317-1323.
90. Pastores GM, et al. Miglustat in type 1 Gaucher disease: results from a randomized controlled trial. *Eur J Haematol*. 2007;78(6):473-480.
91. Weinreb NJ, et al. Life expectancy in Gaucher disease type 1. *Am J Hematol*. 2008;83(12):896-900.
92. de Fost M, et al. Superior effects of high-dose enzyme replacement therapy in type 1 Gaucher disease on bone marrow involvement and chitotriosidase levels: a cross-sectional analysis. *Blood*. 2006;108(3):830-835.