

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Maladie de Gaucher

**Comité d'Evaluation du Traitement de la maladie de Gaucher
(CETG)**



**Centre de Référence des Maladies Lysosomales
(CRML)**



Filière de santé maladies rares G2M



Argumentaire

Avril 2022

Cet argumentaire a été élaboré par le comité d'évaluation du traitement de la maladie de Gaucher (CETG) à la demande du centre de référence des maladies lysosomales (CRML). Il a servi de base à l'élaboration du PNDS de la maladie de Gaucher.

Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence
www.cetl.net

Préambule

Le PNDS de la maladie de Gaucher a été élaboré selon la « Méthode d'évaluation d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte les données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Argumentaire

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteurs, année, référence	Pays	Titre de la publication	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Cox TM, Aerts JM, Belmatoug N, Cappellini MD, vom Dahl S, Goldblatt J, et al. J Inheret Metab Dis. 2008;31(3):319-36.	International	Management of non-neuronopathic Gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy, bisphosphonate therapy, use of biomarkers and bone disease monitoring.	Etablir des recommandations internationales de bonne pratique pour la grossesse, la splénectomie, l'utilisation des bisphosphonates, le suivi des atteintes osseuses et le suivi des marqueurs biologiques au cours de la MG.	Oui	Oui, experts internationaux de la MG (groupe multidisciplinaire).	Non	Patients atteints de la MG1.	La sévérité de la MG doit être évaluée au moyen d'un score. Il convient de corrélérer les marqueurs biologiques à l'évolution de la MG. Il est recommandé de suivre l'évolution de l'atteinte osseuse par des méthodes standardisées en particulier chez l'enfant.
Granovsky-Grisaru S, Belmatoug N, vom Dahl S, Mengel E, Morris E, Zimran A. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011;156(1):3-8.	International	The management of pregnancy in Gaucher disease.	Etablir des recommandations pour optimiser la prise en charge des femmes enceintes, du post partum et de l'allaitement au cours de la MG.	Oui	Oui, obstétriciens et experts internationaux de la MG (groupe multidisciplinaire).	Non	Patientes MG traitées par alglucérase ou imiglucérase et suivies par 9 centres de pharmacovigilance.	Au cours de la MG, les grossesses doivent être planifiées dans l'idéal. Le traitement par imiglucérase peut être poursuivi au cours de la grossesse et de l'allaitement. Si la MG est contrôlée, le risque de complications au cours de la grossesse est réduit.
Hughes D, Cappellini MD, Berger M, Van Droogenbroeck J, de Fost M, Janic D, et al. Br J Haematol. 2007;138(6):676-86.	International	Recommendations for the management of the haematological and onco-haematological aspects of Gaucher disease.	Etablir des recommandations concernant la prise en charge des manifestations hématologiques et onco-hématologiques au cours de la MG.	Oui	Oui, hématologistes et experts européens de la MG (groupe multidisciplinaire).	Non	Patients atteints de la MG avec une atteinte hématologique et/ou une affection maligne.	La MG n'exclut pas d'autres affections hématologiques (Grade B). Un bilan martial complet doit être effectué (Grade C). La correction de l'anémie est un des objectifs thérapeutiques (Grade C). La survenue d'un myélome ou d'un autre syndrome lymphoprolifératif doit être connue (Grade B).

Auteurs, année, référence	Pays	Titre de la publication	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Kaplan P, Baris H, De Meirleir L, Di Rocco M, El-Beshlawy A, Huemer M, et al. Eur J Pediatr. 2013;172(4):447-58.	International	Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children.	Etablir des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la MG chez l'enfant.	Non	Oui, experts internationaux de la MG (groupe multidisciplinaire).	Non	Patients pédiatriques atteints de la MG.	La MG se manifeste souvent dès l'enfance. Une surveillance régulière pour les patients symptomatiques ou non est nécessaire pour prévenir les complications qui peuvent être irréversibles. Les patients symptomatiques nécessitent un traitement par TES. Une surveillance de la croissance et de la minéralisation osseuse est recommandée au cours du suivi.
Mehta A, Belmatoug N, Bembi B, Deegan P, Elstein D, Goker-Alpan O, et al. Mol Genet Metab. 2017;122(3):122-9.	International	Exploring the patient journey to diagnosis of Gaucher disease from the perspective of 212 patients with Gaucher disease and 16 Gaucher expert physicians.	Analyser le parcours de soins des patients avant de parvenir au diagnostic de MG.	Oui	Oui, groupe multidisciplinaire de 16 experts internationaux (12 pays) ayant une file active importante de patients.	Oui	Analyse des questionnaires, remplis par les 16 experts prenant en charge au total 1540 patients.	Le retard diagnostique de la MG est supérieur à 7 ans. Les patients consultent souvent plusieurs spécialistes avant que le diagnostic soit posé. Les hématologues et pédiatres sont les premiers spécialistes consultés. La splénomégalie, la thrombopénie, l'anémie et les douleurs osseuses sont les principaux signes initiaux justifiant la consultation.
Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralt M, et al. 2004;41(4 Suppl 5):4-14.	International	Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease.	Etablir des objectifs thérapeutiques au cours de la MG.	Oui	Oui, experts du registre international ICGG de la MG (groupe multidisciplinaire).	Non	Patients MG participant au registre international ICGG (n=3254)	Exposé des objectifs thérapeutiques en matière d'anémie, de thrombopénie, d'hépatosplénomégalie, d'événements osseux, de croissance, d'atteinte pulmonaire, de qualité de vie et de biomarqueurs (pas de grade) au cours

Auteurs, année, référence	Pays	Titre de la publication	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
								de la MG.
Vellodi A, Tytki-Szymanska A, Davies EH, Kolodny E, Bembi B, Collin-Histed T, et al. J Inherit Metab Dis. 2009;32(5):660-4.	International	Management of neuronopathic Gaucher disease: revised recommendations.	Etablir des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la MG avec atteinte neurologique.	Non	Oui, experts internationaux de la MG (groupe multidisciplinaire).	Non	Patients atteints de la MG avec une atteinte neurologique.	Le traitement par TES est indiqué dès que possible dans la MG3, mais non indiqué dans la MG2. Un suivi régulier est indispensable chez les patients atteints d'une forme neurologique de MG.
Vom Dahl S, Poll L, Di Rocco M, Ciana G, Denes C, Mariani G, et al. Curr Med Res Opin. 2006;22(6):1045-64.	International	Evidence-based recommendations for monitoring bone disease and the response to enzyme replacement therapy in Gaucher patients.	Etablir des recommandations de bonnes pratiques pour le suivi des atteintes osseuses sous TES au cours de la MG.	Oui	Oui, radiologues et experts européens de la MG (groupe multidisciplinaire).	Non	Patients atteints de la MG1 avec atteintes osseuses et traités par TES	Il n'est pas recommandé de doser les marqueurs de remodelage osseux (peu accessibles et peu fiables). L'IRM est la méthode la plus sensible pour quantifier l'infiltration osseuse. Tous les patients doivent avoir une évaluation osseuse initiale complète puis tous les 2 ans.

Auteurs, année, référence	Pays	Titre de la publication	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, Andria G, Charrow J, Clarke JT, et al. Semin Hematol. 2004;41(4 Suppl 5):15-22.	International	Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients.	Etablir des recommandations en matière de diagnostic et de suivi au cours de la MG.	Oui	Oui, experts du registre international ICGG de la MG (groupe multidisciplinaire).	Non	Patients participant au registre international ICGG (n=3337)	En plus de l'examen clinique et de l'appréciation de la qualité de vie par une échelle de type SF-36, l'évaluation initiale d'un MG comprend la confirmation du déficit en glucocérébrosidase, un génotypage du gène GBA, une enquête familiale complète et des examens biologiques (hémogramme, biomarqueurs) et paracliniques pour évaluer l'atteinte viscérale et osseuse. Ces examens seront répétés à intervalles réguliers au cours du suivi (pas de grade).

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence	Pays	Publications	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Arends M, van Dussen L, Biegstraaten M, Hollak CE. Br J Haematol. 2013;161(6):832-42.	Pays-Bas	Malignancies and monoclonal gammopathy in Gaucher disease; a systematic review of the literature.	Evaluer la prévalence des hémopathies et des cancers au cours de la MG.	Oui	PubMed avec les termes MeSH : Gaucher's disease, neoplasms, hypergammaglobulinemia, dysgammaglobulinemia, monoclonal gammopathy of undetermined significance, paraproteinemia, multiple myeloma et les termes non-MeSH : cancer and gammopathy	998 patients atteints de MG.	Existence d'un cancer et/ou gammopathie monoclonale	Augmentation du risque de cancer et de myélome au cours de la MG. La splénectomie est un facteur de risque associé à la survenue de cancers.
Elstein D, Alcalay R, Zimran A. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015;29(2):249-59.	Israël	The emergence of Parkinson disease among patients with Gaucher disease.	Décrire les cas de maladie de Parkinson survenus chez des patients atteints de MG.	Non	Non renseignés	Revue de l'ensemble des cas publiés.	Non renseignés	Physiopathologie et description clinique des cas de maladie de Parkinson au cours de la MG.

Auteur, année, référence	Pays	Publications	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Hughes D, Mikosch P, Belmatoug N, Carubbi F, Cox T, Goker-Alpan O, et al. J Bone Miner Res. 2019;34(6):996-1013.	International	Gaucher Disease in Bone: From Pathophysiology to Practice.	Etablir des recommandations en matière de diagnostic, de suivi et de traitement à partir de données physiopathologiques, d'une revue de la littérature et d'avis d'experts.	Oui	EMBASE et Pubmed, critère d'entrée "Gaucher disease" et "Bone". Sélection d'articles dont les auteurs ont une expertise en métabolisme phosphocalcique et/ou en imagerie osseuse et une file active de patients importante.	Patients MG ayant une imagerie osseuse (radiographies, IRM, ostéodensitométrie).	Atteinte osseuse clinique ou en imagerie. Description de l'histoire naturelle des atteintes osseuses sans traitement et évolution sous traitement.	Physiopathologie de l'atteinte osseuse de la MG imparfaitement connue. Son retentissement fonctionnel altère la qualité de vie des patients. Une évaluation initiale clinique, biologique et en imagerie est indispensable pour prévenir les manifestations irréversibles. Chez les patients peu ou pas symptomatiques, le suivi de l'atteinte osseuse par IRM et ostéodensitométrie est nécessaire pour apprécier l'infiltration osseuse et diagnostiquer une ostéoporose. Les traitements spécifiques de la MG sont efficaces sur l'atteinte osseuse. Les règles hygiéno-diététiques sont impératives (activités physiques, supplémentation en calcium et en vitamine D).
Revel-Vilk S, Fuller M, Zimran A. Review. Int J Mol Sci. 2020;21(19).	Israël	Value of Glucosylsphingosine (Lyso-Gb1) as a Biomarker in Gaucher Disease: A Systematic Literature Review.	Evaluer le LysoGL1, en tant que biomarqueur de la MG concernant le diagnostic, le pronostic et la surveillance de la maladie sous traitement spécifique.	Oui	MEDLINE, Embase, PubMed, ScienceOpen, Science.gov, Biological Abstracts et Sci-Hub : articles de recherche originaux publiés avant mars 2019	56 publications concernant la MG et 21 publications concernant les biomarqueurs de la MG.	Non renseignés	LysoGL1 est le biomarqueur diagnostique de la MG le plus sensible et le plus spécifique. C'est un biomarqueur de surveillance et possiblement un biomarqueur pronostique (à démontrer). Il répond aux critères d'un biomarqueur : facilement accessible et quantifiable de manière fiable dans le plasma et les taches de sang séché, utile sur le plan diagnostique et thérapeutique.
Saranjam HR, Sidransky E, Levine WZ, Zimran A, Elstein D. Oral Dis. 2012;18(5):421-9.	International	Mandibular and dental manifestations of Gaucher disease.	Décrire les manifestations buccales de la MG.	Non	Non renseignés	Revue de la littérature.	Non renseignés	Description des manifestations mandibulaires de la MG et des risques hémorragiques lors des soins dentaires des patients atteints de MG.

Auteur, année, référence	Pays	Publications	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Shemesh E, Deroma L, Bembi B, Deegan P, Hollak C, Weinreb NJ, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2015(3):CD010324.	International	Enzyme replacement and substrate reduction therapy for Gaucher disease.	Evaluer les traitements spécifiques de la MG.	Oui	Méta-analyse de l'ensemble des études contrôlées, quasi-randomisées et des études comparatives ouvertes et croisées.	7 études	Non renseignés	Pas de différence d'efficacité ou de tolérance entre TES recombinants au cours de la première année de traitement. Une posologie de 30 à 45 U/kg toutes les deux à quatre semaines est généralement superposable à une posologie de 60 U/kg en terme d'évaluation clinique.
Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. Int J Mol Sci. 2017;18(2).	France	A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments.	Faire une synthèse de la littérature (état de l'art).	Non	Non renseignés	Revue de la littérature.	Non renseignés	Synthèse de l'état des connaissances en matière de physiopathologie, d'épidémiologie et de traitement de la MG.
Thomas AS, Mehta A, Hughes DA. Br J Haematol. 2014;165(4):427-40.	Royaume-Uni	Gaucher disease: haematological presentations and complications.	Décrire les manifestations cliniques, des traitements et de la physiopathologie de la MG.	Non	Non renseignés	Revue de la littérature et avis d'experts.	Non renseignés	Exposé de la physiopathologie partiellement élucidée des complications de la MG.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence	Pays	Publications	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Alcalay RN, Dinur T, Quinn T, Sakanaka K, Levy O, Waters C, et al. JAMA Neurol. 2014;71(6):752-7.	International	Comparison of Parkinson risk in Ashkenazi Jewish patients with Gaucher disease and GBA heterozygotes.	Déterminer le risque en fonction de l'âge de développer une maladie de Parkinson chez des patients juifs ashkénases atteints de MG ou hétérozygotes pour la mutation GBA1.	Etude rétrospective cas-témoins.	332	Etude observationnelle : entretien validé de l'histoire familiale.	Description clinique d'une cohorte de patients.	Le risque de développer une maladie de Parkinson à 80 ans est de 9,1% chez les patients atteints de MG versus 7,7% en cas de mutation hétérozygote sur le gène <i>GBA1</i> versus 2.1% en l'absence de mutation.
Altarescu G, Hill S, Wiggs E, Jeffries N, Kreps C, Parker CC, et al. J Pediatr. 2001;138(4):539-47.	Etats-Unis	The efficacy of enzyme replacement therapy in patients with chronic neuronopathic Gaucher's disease.	Evaluer l'efficacité du TES chez des patients atteints de MG ayant des signes neurologiques.	Etude prospective, multicentrique, non comparative, ouverte.	21	Imiglucérase	Evaluation neurologique après 6 et 12 mois d'imiglucérase.	Pas de détérioration neurologique et amélioration des manifestations non neurologiques.
Ben Turkia H, Gonzalez DE, Barton NW, Zimran A, Kabra M, Lukina EA, et al. Am J Hematol. 2013;88(3):179-84.	International	Velaglucérase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucérase in patients with Gaucher disease.	Evaluer l'efficacité du traitement par vélaglucérase alpha chez des patients atteints de MG1 naïfs de traitement comparativement à l'imiglucérase.	Etude randomisée contrôlée évaluant vélaglucérase alpha versus imiglucérase	34 (17 vs 17)	Vélaglucérase alpha versus imiglucérase	Taux d'hémoglobine.	Non infériorité démontrée.
Charrow J, Fraga C, Gu X, Ida H, Longo N, Lukina E, et al. Mol Genet Metab. 2018;123(3):347-56.	International	Once- versus twice-daily dosing of eliglustat in adults with Gaucher disease type 1: The Phase 3, randomized, double-blind EDGE trial.	Evaluer l'efficacité du traitement par eliglustat en une versus deux fois par jour chez des patients atteints de MG1 pré traités.	Etude randomisée contrôlée évaluant eliglustat en une versus deux prises par jour (EDGE).	131 (65 vs 66)	Eliglustat	Evolution des volumes splénique et hépatique, des taux de plaquettes, d'hémoglobine et de la survenue d'évènements osseux.	L'administration d'eliglustat toutes les 24h est inférieure à l'administration toutes les 12h.
Ciana G, Addobbati R, Tamaro G, Leopaldi A, Nevyjel M, Ronfani L, et al. J Inherit Metab Dis. 2005;28(5):723-32.	Italie	Gaucher disease and bone: laboratory and skeletal mineral density variations during a long period of enzyme replacement therapy.	Evaluer l'intérêt du dosage des marqueurs biologiques d'ostéoformation et d'ostéorésorption, de la mesure de la masse osseuse par ostéodensitométrie avant et après TES.	Etude prospective, multicentrique, non comparative, ouverte.	12	Dosage des marqueurs osseux et ostéodensitométrie à 6, 12 mois puis tous les ans.	Evolution du bilan phosphocalcique, des marqueurs osseux et de l'ostéodensitométrie.	Amélioration significative du Z-score après 4,5 ans de traitement. Pas d'intérêt à doser les marqueurs biochimiques du métabolisme phosphocalcique.

Auteur, année, référence	Pays	Publications	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Cohen Y, Frydman D, Rotem R, Kofman R, Zimran A, Revel-Vilk S, et al. Risk of postpartum hemorrhage in multiparous women with Gaucher disease: A call for reconsidering enzyme replacement therapy in all pregnant patients. J Inherit Metab Dis. 2021;44(5):1165-73.	Israël	Risk of postpartum hemorrhage in multiparous women with Gaucher disease: A call for reconsidering enzyme replacement therapy in all pregnant patients.	Evaluer les effets TES sur le devenir obstétrical des femmes enceintes atteintes de MG.	Etude rétrospective multicentrique.	19	TES	Evolution de la grossesse.	Il est nécessaire d'optimiser les traitements en préconceptionnel et de considérer un TES même chez des patientes peu ou modérément symptomatiques afin de diminuer le risque d'hémorragie du post partum.
Cox TM, Drelichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, et al. Blood. 2017;129(17):2375-83.	Etats-Unis	Eliglustat maintains long-term clinical stability in patients with Gaucher disease type 1 stabilized on enzyme therapy.	Evaluer l'efficacité à long terme d'eliglustat chez des patients MG1 pré traités.	Etude prospective, multicentrique, non comparative, ouverte, (ENCORE)	46	Eliglustat	Evolution des paramètres biologiques et paracliniques.	Les paramètres d'inclusion (patients atteints de MG1 stabilisés) restent stables après 4 ans de traitement par eliglustat.
Cox TM, Drelichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, et al. Lancet. 2015;385(9985):2355-62.	International	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.	Evaluer l'efficacité du traitement par eliglustat chez des patients atteints de MG1 pré traités comparativement à l'imiglucérase.	Etude randomisée contrôlée évaluant eliglustat versus TES (ENCORE).	160 (106 vs 54)	Eliglustat versus imiglucérase	Comparaison des paramètres biologiques et paracliniques.	Non infériorité démontrée.
Davies EH, Erikson A, Collin-Histed T, Mengel E, Tytki-Szymanska A, Vellodi A. J Inherit Metab Dis. 2007;30(6):935-42.	International	Outcome of type III Gaucher disease on enzyme replacement therapy: review of 55 cases.	Décrire une population de patients atteints de MG3 traitée per TES.	Etude rétrospective multicentrique.	55	TES	Description clinique et paraclinique.	Hétérogénéité dans les posologies du traitement administré, souvent pour des difficultés financières, ce qui complique l'analyse retrospective de cette étude. Une posologie plus élevée de TES ne donne pas de meilleurs résultats.
de Fost M, Aerts JM, Groener JE, Maas M, Akkerman EM, Wiersma MG, et al. Haematologica. 2007;92(2):215-21.	Pays-Bas	Low frequency maintenance therapy with imiglucerase in adult type I Gaucher disease: a prospective randomized controlled trial.	Evaluer l'efficacité du traitement par imiglucérase à faible fréquence dans une population de patients atteints de MG1.	Etude prospective, multicentrique, comparative, randomisée, ouverte, évaluant imiglucérase	11	Imiglucérase	Evolution du volume hépatique.	Non infériorité démontrée.

Auteur, année, référence	Pays	Publications	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
				une versus quatre semaines.				
de Fost M, Langeveld M, Franssen R, Hutten BA, Groener JE, de Groot E, et al. Atherosclerosis. 2009;204(1):267-72.	Pays-Bas	Low HDL cholesterol levels in type I Gaucher disease do not lead to an increased risk of cardiovascular disease.	Décrire les profils lipidiques, les apolipoprotéines et l'épaisseur intima-média de l'artère carotide chez des patients atteints de MG1.	Etude rétrospective multicentrique.	40	Dosage du HDL cholestérol	Evaluation de l'athérosclérose.	Au cours de la MG, de faibles taux de HDL-cholestérol n'entraînent pas d'athérosclérose prématurée. La relation inverse entre les niveaux de HDL-cholestérol et le risque de maladie cardiovasculaire dans la population générale ne peut pas être appliquée dans cette population.
Deegan P, Fernandez-Sasso D, Giraldo P, Lau H, Panahloo Z, Zimran A. Blood Cells Mol Dis. 2018;68:218-25.	International	Treatment patterns from 647 patients with Gaucher disease: An analysis from the Gaucher Outcome Survey.	Décrire les caractéristiques d'une cohorte de 647 patients traités pour une MG.	Etude rétrospective à partir des données du registre international GOS.	573 (316 vélaglucérase alpha + 184 imiglucérase)	Vélaglucérase alpha ou imiglucérase	Description clinique et paraclinique.	Description épidémiologique.
Deegan PB, Moran MT, McFarlane I, Schofield JP, Boot RG, Aerts JM, et al. Blood Cells Mol Dis. 2005;35(2):259-67.	International	Clinical evaluation of chemokine and enzymatic biomarkers of Gaucher disease.	Evaluer l'évolution de la MG par des mesures en série de la numération plaquettaire, des volumes viscéraux (rate et foie) par IRM, de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, de la chitotriosidase et du CCL18.	Etude rétrospective multicentrique.	48	Dosage de biomarqueurs	Evolution du dosage des biomarqueurs.	Au cours de la MG, les concentrations sériques de CCL18 sont corrélées aux volumes spléniques et hépatiques et à la réponse clinique au TES.
Deegan PB, Pavlova E, Tindall J, Stein PE, Bearcroft P, Mehta A, et al. Medicine (Baltimore). 2011;90(1):52-60.	Royaume Uni	Osseous manifestations of adult Gaucher disease in the era of enzyme replacement therapy.	Etudier les manifestations osseuses de la MG et les corrélations avec les caractéristiques cliniques, biologiques et d'imagerie.	Etude rétrospective multicentrique.	100	Etude observationnelle et EQ5D	Fréquence des atteintes osseuses. Quantification d'une échelle de qualité de vie EQ5D.	Incidence des ostéonécroses = 43% ; incidence des fractures = 48%. Retentissement fonctionnel = 32%. Diminution de la qualité de vie.

Auteur, année, référence	Pays	Publications	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Dekker N, van Dussen L, Hollak CE, Overkleeft H, Scheij S, Ghauharali K, et al. Blood. 2011;118(16):e118-27.	Pays-Bas	Elevated plasma glucosylsphingosine in Gaucher disease: relation to phenotype, storage cell markers, and therapeutic response.	Décrire la concentration plasmatique de LysoGL1 dans une cohorte de patients atteints de MG1. Etudier la relation avec les génotypes GBA, les manifestations cliniques et les dosages de chitotrioidase et de CCL18. Décrire la cinétique des biomarqueurs sous TES.	Etude rétrospective multicentrique.	64	TES	Comparaison du LysoGL1 avec les autres biomarqueurs	LysoGL1 plasmatique = biomarqueur candidat pour la MG1 en diagnostic et suivi thérapeutique sous TES. Corrélation à la chitotrioidase et au CCL18. Elévation en cas de déficit en saposine B.
Deriaz S, Serratrice C, Lidove O, Noel E, Masseau A, Lorcerie B, et al. Rev Med Interne. 2019;40(12):778-84.	France	Diagnostic journey of type 1 Gaucher Disease patients: A survey including internists and hematologists.	Décrire le parcours diagnostique de patients atteints de MG1 et le rôle du médecin interniste.	Etude rétrospective à partir des données du registre français de la MG (RFMG).	55	Aucune intervention	Description clinique d'une cohorte de patients.	Cinquante-cinq patients atteints d'une MG1 ont été inclus, suivis par un interniste ou un hématologue. Le diagnostic a été établi par un myélogramme chez 22 patients (40 %), par un dosage enzymatique de la glucocérébrosidase chez 15 patients (27 %), par une biopsie médullaire chez 9 patients (16 %). Le délai entre la date de première hospitalisation pour symptômes en lien avec la MG et le diagnostic définitif était inférieur à 1 an pour 38 patients (81 %). Les suspicions de MG étaient majoritairement adressées à un médecin interniste.

Auteur, année, référence	Pays	Publications	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Dweck A, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Bdolach-Avram T, Zimran A, Elstein D. <i>Pediatr Hematol Oncol.</i> 2002;19(6):389-97.	Israël	Type I Gaucher disease in children with and without enzyme therapy.	Décrire une population pédiatrique atteinte de MG1 traitée ou non.	Etude rétrospective multicentrique.	56	Aucune intervention	Description clinique et paraclinique d'une cohorte de patients.	Les patients traités sont ceux qui avaient un trouble cognitif ou une volumineuse splénomégalie. Sous TES : augmentation significative de l'hémoglobine et diminution significative de la taille du foie et de la rate et augmentation de la taille. Taux de plaquettes avant et après traitement non concluant. Les patients peu symptomatiques ne sont pas traités.
El-Beshlawy A, Tylki-Szymanska A, Vellodi A, Belmatoug N, Grabowski GA, Kolodny EH, et al. <i>Mol Genet Metab.</i> 2017;120(1-2):47-56.	International	Long-term hematological, visceral, and growth outcomes in children with Gaucher disease type 3 treated with imiglucerase in the International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry.	Evaluer l'évolution hématologique, viscérale, et sur la croissance à long terme chez les patients atteints de MG3 traités par imiglucérase.	Etude rétrospective à partir des données du registre international de la MG (ICGG).	253	Aucune intervention	Description clinique et paraclinique d'une cohorte de patients.	La plupart des patients atteints de MG3 ont 2 mutations préférentielles: L444P (77%) et D409H (7%). Avant TES, les patients présentent une atteinte hématologique et viscérale avec un retard de croissance. Après un an de traitement par imiglucérase, on observe une augmentation du taux d'hémoglobine et des plaquettes et une baisse du volume du foie et de la rate, avec un maintien pendant 5 ans. La courbe de croissance s'accroît. La survie à 5 ans sous traitement était de 92%.

Auteur, année, référence	Pays	Publications	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Elstein D, Dweck A, Attias D, Hadas-Halpern I, Zevin S, Altarescu G, et al. Blood. 2007;110(7):2296-301.	Israël	Oral maintenance clinical trial with miglustat for type I Gaucher disease: switch from or combination with intravenous enzyme replacement.	Evaluer l'efficacité du traitement par miglustat chez des patients atteints de MG1 pré traités en relais ou associé à une TES.	Etude prospective, multicentrique, randomisée, ouverte évaluant miglustat versus imiglucérase versus imiglucérase + miglustat	36 (12-12-12)	Miglustat versus imiglucérase et imiglucérase	Evaluation de critères cliniques, paracliniques et biologiques.	Stabilité des paramètres chez les pré traités. Pas d'intérêt démontré à la bithérapie.
Elstein D, Hughes D, Goker-Alpan O, Stivel M, Baris HN, Cohen IJ, et al. J Obstet Gynaecol Res. 2014;40(4):968-75.	International	Outcome of pregnancies in women receiving velaglycerase alfa for Gaucher disease.	Décrire l'évolution des grossesses chez les femmes atteintes de MG traitées par vélaglucérase alpha.	Etude rétrospective multicentrique.	21	Vélaglucéase alpha	Evolution de la grossesse.	La vélaglucérase alpha est sans danger de la conception à la naissance pour la mère et le nouveau né.
Fedida B, Touraine S, Stirnemann J, Belmatoug N, Laredo JD, Petrover D. 2015. Eur Radiol.	France	Bone marrow involvement in Gaucher disease at MRI : what long-term evolution can we expect under enzyme replacement therapy?	Etudier l'évolution en IRM du BMB score des patients ayant une MG traitée par TES.	Etude rétrospective multicentrique.	40	Etude observationnelle.	Détermination du nombre d'IRM réalisées sur une période de 7,2 ± 5,6 ans. Analyse des IRM avant et au cours du traitement.	L'infiltration osseuse diminue sous TES puis se stabilise après 5 ans de traitement.
Genevaz D, Arnoux A, Marcel C, Brassier A, Pichard S, Feillet F, et al. 2022. Orphanet J Rare Dis.	France	Transition from child to adult health care for patients with lysosomal storage diseases in France: current status and priorities-the TENALYS study, a patient perspective survey.	Décrire l'état des pratiques et le vécu des patients concernant la transition enfant-adulte dans les maladies lysosomales en France. Déterminer les actions à mettre en place.	Etude prospective, multicentrique, non comparative, ouverte.	54	Etude observationnelle : un questionnaire patient et un questionnaire médecin.	Recueil des actions existantes, gradation en fonction de leur importance et des priorités. Analyse qualitative et quantitative des questionnaires comprenant des questions ouvertes.	Les priorités des patients et des familles sont l'accès à des documents expliquant la transition, la transmission du dossier et de l'histoire médicale au secteur adulte et la consultation conjointe pédiatre-médecin d'adulte.
Gonzalez DE, Turkia HB, Lukina EA, Kisinovsky I, Dridi MF, Elstein D, et al. Am J Hematol. 2013;88(3):166-71.	International	Enzyme replacement therapy with velaglycerase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study.	Evaluer l'efficacité du traitement par vélaglucérase alpha chez des patients atteints de MG1 naïfs de traitement.	Etude randomisée contrôlée évaluant vélaglucérase alpha 60 U/kg versus 45 U/kg	25 (12 vs 13)	Vélaglucéase alpha	Taux d'hémoglobine.	Amélioration significative des paramètres étudiés dans les deux mois à 12 mois.
Gupta N, Oppenheim IM, Kauvar EF, Tayebi N, Sidransky E. Blood Cells Mol	Etats-Unis	Type 2 Gaucher disease: phenotypic variation and genotypic heterogeneity.	Décrire les manifestations cliniques et l'évolution avec ou	Etude rétrospective de cas cliniques et	5	Aucune intervention	Description clinique d'une cohorte de patients.	La MG2 est une maladie rapidement progressive. Spectre phénotypique.

Auteur, année, référence	Pays	Publications	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Dis. 2011;46(1):75-84.			sans traitement des patients atteint d'une MG2.	revue de la littérature				Corrélation phénotype/génotype difficile. Il n'y a pas d'indication thérapeutique à ce jour.
Hollak CE, Belmatoug N, Cole JA, Vom Dahl S, Deegan PB, Goldblatt J, et al. Br J Haematol. 2012;158(4):528-38	International	Characteristics of type I Gaucher disease associated with persistent thrombocytopenia after treatment with imiglucerase for 4-5 years.	Décrire les caractéristiques des patients atteints de MG ayant une thrombopénie persistant malgré 4 à 5 ans de TES.	Etude rétrospective à partir des données du registre international de la MG (ICGG).	1016	Etude observationnelle	Détermination du taux de plaquettes à corrélérer à l'organomégalie, l'atteinte osseuse, le taux d'hémoglobine et la dose de TES.	Des taux de plaquettes < 80 000/mm ³ après 4 à 5 ans de traitement sont essentiellement corrélés au volume splénique et à l'anémie.
Hughes DA, Gonzalez DE, Lukina EA, Mehta A, Kabra M, Elstein D, et al. Am J Hematol. 2015;90(7):584-91.	International	Velaglucerase alfa (VPRIV) enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease: Long-term data from phase III clinical trials.	Evaluer l'efficacité du traitement par vélaglucérase alpha chez des patients atteints de MG1.	Etude prospective, multicentrique, non comparative, ouverte, issue des résultats de 2 études prospectives de phase 3.	57	Vélaglucérase alpha	Evaluation de critères cliniques, paracliniques et biologiques.	L'amélioration des paramètres se poursuit après 24 mois de traitement.
Hurvitz N, Dinur T, Becker-Cohen M, Cozma C, Hovakimyan M, Oppermann S, et al. Int J Mol Sci. 2019;20(12).	International	Glucosylsphingosine (lyso-Gb1) as a Biomarker for Monitoring Treated and Untreated Children with Gaucher Disease.	Étudier le rôle de la glucosylsphingosine (lyso-Gb1) pour le suivi des enfants traités et non traités atteints de la maladie de Gaucher (MG)	Etude rétrospective des dossiers cliniques des enfants atteints de MG et suivis au Shaare Zedek Medical Center entre 2014 et 2018.	81	TES	Comparaison des taux avant et sous traitement	Les niveaux de lysoGL1 étaient significativement plus faibles chez les enfants atteints de MG1 légers. Chez les enfants non traités, les taux de lysoGL1 étaient inversement corrélés à la numération plaquettaire. Au cours du suivi, le LysoGL1 a augmenté chez près de 50% des enfants non traités, plus fréquemment chez les jeunes enfants. Chez les enfants traités, les taux de LysoGL1 étaient inversement corrélés aux taux d'hémoglobine.

Auteur, année, référence	Pays	Publications	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
								L'augmentation du LysoGL1 sous TES, observée chez huit enfants, était en partie associée à l'inobservance et à la prise de poids.
Kauli R, Zaizov R, Lazar L, Pertzlan A, Laron Z, Galatzer A, et al. Isr Med Assoc J. 2000;2(2):158-63.	Israël	Delayed growth and puberty in patients with Gaucher disease type 1: natural history and effect of splenectomy and/or enzyme replacement therapy.	Explorer la croissance et la puberté des patients atteints de MG1, traités ou non.	Etude rétrospective multicentrique.	57	Aucune intervention	Description clinique d'une cohorte de patients.	Le retard de croissance statural et le retard de puberté est fréquent chez les patients atteints de MG1. Le traitement par TES améliore la croissance et pourrait accélérer la puberté.
Kishnani PS, DiRocco M, Kaplan P, Mehta A, Pastores GM, Smith SE, et al. Mol Genet Metab. 2009;96(4):164-70.	International	A randomized trial comparing the efficacy and safety of imiglucerase (Cerezyme) infusions every 4 weeks versus every 2 weeks in the maintenance therapy of adult patients with Gaucher disease type 1.	Evaluer l'efficacité et la tolérance du traitement par imiglucérase toutes les 2 versus 4 semaines au cours de la MG1.	Etude prospective, multicentrique, comparative, randomisée, ouverte évaluant imiglucérase toutes les 2 versus 4 semaines	102	Imiglucérase	Stabilité évaluée à partir d'un critère composite combinant 5 paramètres.	Meilleure stabilité du critère composite en cas d'administration toutes les deux semaines de l'imiglucérase.
Kraoua I, Sedel F, Caillaud C, Froissart R, Stirnemann J, Chaurand G, et al. Brain Dev. 2011;33(2):131-9.	France	A French experience of type 3 Gaucher disease: Phenotypic diversity and neurological outcome of 10 patients.	Décrire une population de patients atteints de MG3.	Etude rétrospective multicentrique.	10	Aucune intervention	Description clinique et paraclinique d'une cohorte de patients.	Présentations cliniques hétérogènes. Stabilisation ou amélioration de l'atteinte clinique chez 6 patients sous TES. Le TES n'a pas amélioré pas l'épilepsie myoclonique.
Kuter DJ, Mehta A, Hollak CE, Giraldo P, Hughes D, Belmatoug N, et al. Blood Cells Mol Dis. 2013;51(2):116-24.	International	Miglustat therapy in type 1 Gaucher disease: clinical and safety outcomes in a multicenter retrospective cohort study.	Evaluer l'efficacité du traitement par miglustat chez des patients atteints de MG1.	Etude rétrospective de registre.	115	Miglustat	Evaluation de critères cliniques, paracliniques et biologiques.	Augmentation significative des taux de plaquettes et d'hémoglobine.

Auteur, année, référence	Pays	Publications	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Lebel E, Dweck A, Foldes AJ, Golowa Y, Itzchaki M, Zimran A, et al. J Bone Miner Metab. 2004;22(6):597-601.	Israël	Bone density changes with enzyme therapy for Gaucher disease.	Suivre l'évolution de la densité minérale osseuse de patients atteints de MG traités par TES à faible dose.	Etude rétrospective multicentrique.	10	Etude observationnelle.	Détermination du Z-Score en fonction de l'âge des patients sur une période de 108 mois.	L'ostéoporose est une complication de la MG. Elle est plus importante chez les patients jeunes que chez les sujets plus âgés qui ont bénéficié d'une durée de traitement plus longue.
Lukina E, Balwani M, Belmatoug N, Watman N, Hughes D, Gaemers SJM, et al. JIMD Rep. 2021;57(1):76-84.	International	Pregnancy outcome in women with Gaucher disease type 1 who had unplanned pregnancies during eliglustat clinical trials.	Décrire l'évolution des grossesses non planifiées de femmes atteintes de MG survenues au cours des essais cliniques évaluant l'eliglustat.	Etude rétrospective des cas issus des essais de phase 1, 2 et 3 ayant évalué l'eliglustat.	18	Eliglustat	Evolution de la grossesse.	13 femmes atteintes de MG ont donné naissance à 14 enfants : 2 ont choisi une interruption thérapeutique de grossesse, 1 a présenté une grossesse extra utérine, et 1 patiente a eu 1 fausse couche puis 1 décès in utero considérés comme non liés à l'eliglustat. En raison du manque de données cliniques l'eliglustat est contre-indiqué pendant la grossesse.
Maaswinkel-Mooij P, Hollak C, van Eysden-Plaisier M, Prins M, Aerts H, Poll R. J Inherit Metab Dis. 2000;23(1):77-82.	Pays-Bas	The natural course of Gaucher disease in The Netherlands: implications for monitoring of disease manifestations.	Etablir des recommandations pour le suivi des patients atteints de MG non traités.	Etude rétrospective multicentrique.	20	Aucune intervention	Elaboration de critères de suivi des patients non traités.	Contrairement à ce qui a été rapporté dans la population juive ashkenase, la MG peut progresser aussi bien chez les adultes que chez les enfants sans que l'on puisse prévoir quel patient est à risque de progresser.

Auteur, année, référence	Pays	Publications	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Mignot C, Doummar D, Maire I, De Villemeur TB, French Type 2 Gaucher Disease Study G. Brain Dev. 2006;28(1):39-48.	France	Type 2 Gaucher disease: 15 new cases and review of the literature.	Décrire les manifestations cliniques et l'évolution avec ou sans traitement spécifique des patients atteints de MG2.	Etude rétrospective monocentrique et revue de la littérature.	15 + 104	Aucune intervention	Description clinique d'une cohorte de patients.	La présentation de la MG2 est homogène et caractérisée par une dégénérescence du tronc cérébral rapide, précoce et sévère. Les premiers symptômes les plus fréquents sont un opisthotonos, des troubles de la déglutition et un strabisme. Des épisodes d'asphyxie apparaissent secondairement suivis d'apnées. D'autres symptômes peuvent être présents : épilésie, trismus, stridor, microcéphalie progressive. Une atteinte pulmonaire, une hépatosplénomégalie, un retard de croissance, une thrombopénie, une anémie sont possibles.
Mignot C, Gelot A, Bessieres B, Daffos F, Voyer M, Menez F, et al. Am J Med Genet A. 2003;120A(3):338-44.	France	Perinatal-lethal Gaucher disease.	Décrire les formes péri natales létales de MG.	Etude rétrospective de cas cliniques et revue de la littérature	8 + 33	Aucune intervention	Description clinique d'une cohorte de patients.	La forme prénatale de la MG est une forme particulière à distinguer de la MG2. Un diagnostic enzymatique ou génétique est nécessaire pour le diagnostic prénatal.
Mikosch P, Reed M, Stettner H, Baker R, Mehta AB, Hughes DA. Mol Genet Metab. 2009;96(3):113-20.	International	Patients with Gaucher disease living in England show a high prevalence of vitamin D insufficiency with correlation to osteodensitometry.	Mesurer les taux de vitamine D chez des patients anglais atteints de MG1.	Etude rétrospective multicentrique.	60	Etude observationnelle	Taux de vitamine D et corrélation avec la mesure de la PTH et des T et Z-scores.	Les déficits en vitamine D sont fréquents au cours de la MG1 : l'incidence varie en fonction de l'importance du déficit et des saisons entre 2,9% à 92,9%.

Auteur, année, référence	Pays	Publications	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, Amato D, Baris H, Dasouki M, et al. JAMA. 2015;313(7):695-706.	International	Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial.	Evaluer la variation du volume splénique sous traitement par eliglustat chez des patients MG1 naïfs de traitement.	Etude randomisée contrôlée évaluant eliglustat versus placebo	40 (20 vs 20)	Eliglustat versus placebo	Mesure du volume splénique à 9 mois.	Supériorité démontrée à 9 mois.
Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, Shankar SP, Baris Feldman H, Ghosn M, et al. Am J Hematol. 2021;96(9):1156-65.	International	Clinical outcomes after 4.5 years of eliglustat therapy for Gaucher disease type 1: Phase 3 ENGAGE trial final results.	Evaluer l'efficacité de 4,5 ans de traitement par eliglustat au cours de la MG1.	Etude prospective, multicentrique, non comparative, ouverte (ENGAGE)	34	Eliglustat	Evolution des paramètres biologiques et paracliniques.	L'amélioration des paramètres à l'inclusion se poursuit après 4,5 ans d'eliglustat.
Motta I, Consonni D, Stroppiano M, Benedetto C, Cassinerio E, Tappino B, et al. Sci Rep. 2021;11(1):2594.	Italie	Predicting the probability of Gaucher disease in subjects with splenomegaly and thrombocytopenia.	Evaluer la prévalence de la MG1 dans une population de patients avec une splénomégalie et/ou une thrombopénie.	Etude rétrospective multicentrique.	455	Dosage de la bêtaglucocérébrosidase	Diminution de la bêtaglucocérébrosidase.	La prévalence de la MG1 dans cette population à haut risque est de 3%.
Murugesan V, Chuang WL, Liu J, Lischuk A, Kacena K, Lin H, et al. Am J Hematol. 2016;91(11):1082-9.	International	Glucosylsphingosine is a key biomarker of Gaucher disease.	Evaluer LysoGL1 en tant que biomarqueur de la MG et comme biomarqueur de réponse au traitement.	Etude prospective, multicentrique, non comparative, ouverte (mesure du LysoGL1 par LC-MS/MS).	169	TES	Corrélation avec la viscéromégalie	Chez les patients atteints de MG non traités, les taux étaient très élevés. Imiglucérase a entraîné une réduction marquée LysoGL1 corrélée à la chitotriosidase, au CCL18, à l'hépatomégalie, à la splénomégalie, à la splénectomie et au type de traitement.
Nguyen Y, Stirnemann J, Lautredoux F, Cadot B, Bengherbia M, Yousfi K, et al. Int J Mol Sci. 2020;21(4).	France	Immunoglobulin Abnormalities in Gaucher Disease: an Analysis of 278 Patients Included in the French Gaucher Disease Registry.	Décrire les anomalies des immunoglobulines dans une cohorte de patients atteints de MG et étudier les facteurs de risque, la significativité clinique et l'évolution de ces anomalies avec ou sans traitement spécifique.	Etude rétrospective à partir des données du registre français de la MG (RFMG).	235	Dosage des immunoglobulines	Description des anomalies des immunoglobulines et d'un myélome.	Une gammopathie polyclonale est présente chez 47.7% des patients et une gammopathie monoclonale chez 31.6%, des patients pour qui la MG représente un facteur de risque indépendant.

Auteur, année, référence	Pays	Publications	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Pastores GM, Petakov M, Giraldo P, Rosenbaum H, Szer J, Deegan PB, et al. Blood Cells Mol Dis. 2014;53(4):253-60.	International	A Phase 3, multicenter, open-label, switchover trial to assess the safety and efficacy of taliglucerase alfa, a plant cell-expressed recombinant human glucocerebrosidase, in adult and pediatric patients with Gaucher disease previously treated with imiglucerase.	Evaluer l'efficacité du traitement par taliglucérase chez des patients atteints de MG1 pré traités.	Etude prospective, multicentrique, non comparative, ouverte.	31	Taliglucérase	Stabilité clinique durant 9 mois	Stabilité des paramètres évalués 9 mois après le remplacement de l'imiglucérase par la taliglucérase.
Regenboog M, van Dussen L, Verheij J, Weinreb NJ, Santosa D, Vom Dahl S, et al. J Inherit Metab Dis. 2018;41(5):819-27.	International	Hepatocellular carcinoma in Gaucher disease: an international case series.	Décrire les cas de cancers hépatocellulaires associés à la MG.	Etude rétrospective multicentrique à partir de séries de cas issues de centres de référence de la MG.	16	Etude observationnelle	Apparition d'un carcinome hépatocellulaire au cours de l'évolution.	Les patients splénectomisés et avec une surcharge en fer doivent être surveillés car ils sont à risque de développer un CHC.
Rosenbloom BE, Weinreb NJ, Zimran A, Kacena KA, Charrow J, Ward E. Blood. 2005;105(12):4569-72.	International	Gaucher disease and cancer incidence: a study from the Gaucher Registry.	Evaluer l'incidence des cancers dans le registre international de la MG ICGG et comparer l'incidence avec une population américaine appariée en âge et sexe.	Etude rétrospective à partir des données du registre international de la MG (ICGG).	2742	Aucune intervention	Comparaison avec l'incidence des cancers dans la population américaine.	Le risque relatif de myélome est de 5.9 et de cancers, tous confondus, de 0.79 sans différence significative selon les types de cancers.
Roshan Lal T, Seehra GK, Steward AM, Poffenberger CN, Ryan E, Tayebi N, et al. The natural history of type 2 Gaucher disease in the 21st century: A retrospective study. Neurology. 2020;95(15):e2119-e30.	Etats-Unis	The natural history of type 2 Gaucher disease in the 21st century: A retrospective study.	Décrire l'histoire naturelle de la MG2.	Etude rétrospective à partir d'entretiens avec les parents de patients atteints de MG2, vivants ou décédés.	23	Etude observationnelle à partir d'entretiens structurés	Détermination de l'âge de décès, des principaux signes cliniques neurologiques et des traitements spécifiques ou symptomatiques administrés.	Analyse sur 20 patients décédés et 3 vivants. Age moyen au décès : 19,2 mois (3-55 mois). 14 sont traités par TES, 2 par TRS, 3 par greffe de moelle. 5 patients sont traités par Ambroxol et 15 patients ont une gastrostomie. Le pronostic est sombre malgré les traitements justifiant de nouvelles approches thérapeutiques.
Serratrice C, Stirnemann J, Berrahal A, Belmatoug N, Camou F, Caillaud C, et al. J Clin Med. 2020;9(8).	France	A CrossSectional Retrospective Study of Non-Splenectomized and Never-Treated Patients with Type 1 Gaucher Disease.	Définir les caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques et l'évolution depuis le diagnostic de la MG	Etude rétrospective multicentrique.	36	Aucune intervention	Elaboration de critères de début de traitement.	Tous les patients atteints de MG ne nécessitent pas un traitement spécifique. Certains symptômes peuvent s'améliorer spontanément sans

Auteur, année, référence	Pays	Publications	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
			chez des patients non traités et non splénectomisés.					aucun traitement comme la fatigue. Le génotype ne permet pas de prédire l'évolution de la MG.
Serratrice C, Swiader L, Serratrice J, Weiller PJ, Verrot D. Eur J Intern Med. 2012;23(2):e71-2.	France	Initiation treatment with imiglucerase every 3 weeks in type 1 Gaucher disease.	Etudier l'efficacité de l'imiglucérase toutes les trois semaines au cours de la MG1.	Etude prospective, multicentrique, non comparative, ouverte.	2	Imiglucérase	Evaluation clinique et paraclinique et biologique après 24 mois.	Données insuffisantes pour conclure.
Sims KB, Pastores GM, Weinreb NJ, Barranger J, Rosenbloom BE, Packman S, et al. Clin Genet. 2008;73(5):430-40.	Etats-Unis	Improvement of bone disease by imiglucerase (Cerezyme) therapy in patients with skeletal manifestations of type 1 Gaucher disease: results of a 48-month longitudinal cohort study.	Décrire la survenue de manifestations osseuses chez des patients MG1 traités par imiglucérase durant 48 mois.	Etude prospective, multicentrique, non comparative, ouverte.	33	Etude observationnelle	Déterminations des douleurs osseuses, des crises osseuses, des marqueurs biologiques osseux et de l'ostéodensitométrie avant et après traitement.	Diminution significative des douleurs osseuses, des crises douloureuses et augmentation de la densité minérale osseuse après 48 mois de traitement par imiglucérase.
Steward AM, Wiggs E, Lindstrom T, Ukwuani S, Ryan E, Tayebi N, et al. Neurology. 2019;93(24):e2272-e83.	Etats-Unis	Variation in cognitive function over time in Gaucher disease type 3.	Evaluer les fonctions cognitives de patients atteints de MG3, au moyen des échelles de Wechsler adaptées à l'âge, dans le but d'identifier des paramètres pertinents pour l'élaboration d'essais thérapeutiques de molécules pénétrant la barrière hématoencéphalique.	Etude rétrospective multicentrique.	34	Aucune intervention	Description clinique d'une cohorte de patients.	Le QI verbal, performance et total moyen était de 81,77 ; 75,98 et 82,02. L'évolution du QI, sans trajectoire nette, n'a pas montré de tendance ni à l'amélioration ni à la régression dans le temps.
Stirnemann J, Belmatoug N, Vincent C, Fain O, Fantin B, Mentre F. Arthritis Res Ther. 2010;12(4):R156.	France	Bone events and evolution of biologic markers in Gaucher disease before and during treatment.	Décrire la fréquence, les caractéristiques et les facteurs prédictifs des événements osseux et des marqueurs biologiques de la MG avant et sous traitement spécifique.	Etude rétrospective monocentrique.	62	Etude observationnelle	Détermination et description des événements osseux. Corrélation avec les marqueurs biologiques et influence de covariables (âge, au diagnostic, sexe, année du diagnostic, génotype, splénectomie. Description des courbes de survie.	Les taux de plaquettes, de ferritinémie et leur évolution sous traitement sont des facteurs prédictifs des événements osseux.

Auteur, année, référence	Pays	Publications	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Stirnemann J, Rose C, Serratrice C, Dalbies F, Lidove O, Masseur A, et al. Orphanet J Rare Dis. 2015;10:62.	France	Impact of imiglucerase supply constraint on the therapeutic management and course of disease in French patients with Gaucher disease type 1.	Evaluer l'impact de la pénurie d'imiglucérase chez des patients atteints de MG1 en France.	Etude rétrospective multicentrique.	89	Imiglucérase	Evaluation des paramètres cliniques et biologiques durant la pénurie d'imiglucérase en 2009-2010.	La diminution posologique d'imiglucérase est préférable à l'arrêt thérapeutique.
Stirnemann J, Vigan M, Hamroun D, Heraoui D, Rossi-Semerano L, Berger MG, et al. Orphanet J Rare Dis. 2012;7:77.	France	The French Gaucher's disease registry: clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients.	Etudier les caractéristiques épidémiologiques, génétiques, cliniques, biologiques, d'imagerie et les complications des patients atteints de MG traités et non traités en France.	Etude rétrospective à partir des données du registre français de la MG (RFMG).	562	Etude observationnelle	Caractéristiques cliniques, biologiques et d'imagerie. Fréquence et caractéristiques des complications.	La description épidémiologique de la MG est précise en France. Les complications osseuses peuvent apparaître sous traitement. La maladie de Parkinson et les MGUS sont des complications de la MG.
Taddei TH, Kacena KA, Yang M, Yang R, Malhotra A, Boxer M, et al. Am J Hematol. 2009;84(4):208-14.	Etats-Unis	The underrecognized progressive nature of N370S Gaucher disease and assessment of cancer risk in 403 patients.	Evaluer l'hétérogénéité et l'évolution naturelle de 403 patients avec MG.	Etude rétrospective multicentrique.	403	Aucune intervention	Description des cancers diagnostiqués au sein d'une cohorte de patients.	Evolution lente de la MG en cas de mutation N370S homozygote mais risque élevé de cancer rendant nécessaire une surveillance accrue et un dépistage.
Weinreb NJ, Camelo JS, Jr., Charrow J, McClain MR, Mistry P, Belmatoug N, et al. Mol Genet Metab. 2021;132(2):100-11.	International	Gaucher disease type 1 patients from the ICGG Gaucher Registry sustain initial clinical improvements during twenty years of imiglucerase treatment.	Evaluer l'efficacité après 20 ans de traitement par imiglucérase au cours de la MG.	Etude rétrospective à partir des données du registre international de la MG (ICGG).	475	Imiglucérase	Evolution des paramètres biologiques et paracliniques après 10 et 20 ans.	L'amélioration des paramètres constatée à 10 ans se poursuit après 20 ans d'imiglucérase.
Weinreb NJ, Goldblatt J, Villalobos J, Charrow J, Cole JA, Kerstenetzky M, et al. J Inher Metab Dis. 2013;36(3):543-53.	International	Longterm clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment.	Evaluer l'évolution de la MG après 10 ans de traitement par imiglucérase.	Etude rétrospective à partir des données du registre international de la MG (ICGG).	757	Imiglucérase	Evaluation chez splénectomisés et non splénectomisés des paramètres biologiques et paracliniques durant 10 ans	Evolution superposable des paramètres après 10 ans.
Wenstrup RJ, Kacena KA, Kaplan P, Pastores GM, Prakash-Cheng A, Zimran A, et al. J Bone Miner Res. 2007;22(1):119-26.	International	Effect of enzyme replacement therapy with imiglucerase on BMD in type 1 Gaucher disease.	Evaluer l'amélioration de la masse osseuse par ostéodensitométrie sous imiglucérase. Comparer avec une population de référence.	Etude rétrospective à partir des données du registre international de la MG (ICGG).	502	Etude observationnelle	Détermination des Z - scores chez les patients non traités et les traités en fonction des doses de traitement. Comparaison avec une population de référence.	Amélioration de la masse osseuse sous imiglucérase mais de façon plus lente que l'amélioration de l'organomégalie et des paramètres biologiques. Le risque

Auteur, année, référence	Pays	Publications	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
								d'ostéoporose chez les patients non traités est de 10 à 30% chez les femmes et de 10 à 25% chez les hommes.
Zimran A, Wang N, Ogg C, Crombez E, Cohn GM, Elstein D. Am J Hematol. 2015;90(7):577-83.	Israël	Seven-year safety and efficacy with velaglycerase alfa for treatment-naive adult patients with type 1 Gaucher disease.	Evaluer l'efficacité et la tolérance du traitement par vélaglucérase alpha après 7 ans.	Etude prospective, multicentrique, non comparative, ouverte poolant plusieurs études prospectives contrôlées.	8	Vélaglucéase alpha	Evaluation de critères cliniques, paracliniques et biologiques après 7 ans.	Normalisation ou quasi normalisation des taux d'hémoglobine, de plaquettes, du volume hépatique et du score BMB. Amélioration du volume splénique, des biomarqueurs et de la densité osseuse.

Liste des participants

L'élaboration du PNDS a été coordonnée par le **Dr Fabrice CAMOU**, président du CETG, à la demande du CRML, coordonné par le **Dr Nadia BELMATOUG**.

Pilotes de groupes et rédacteurs du PNDS

- Dr Nadia BELMATOUG, rhumatologue-interniste, coordinatrice du CRML et vice-présidente du CETG, Clichy.
- Pr Marc BERGER, hématologue biologiste, Clermont-Ferrand.
- Dr Bérengère CADOR-ROUSSEAU, interniste, Rennes.
- Dr Catherine CAILLAUD, généticien biologiste, Paris.
- Dr Fabrice CAMOU, interniste-infectiologue et réanimateur, président du CETG, Bordeaux.
- Dr Yann NADJAR, neurologue, Paris.
- Dr Magali PETTAZZONI, biologiste, Lyon.
- Dr Samia PICHARD, pédiatre spécialisée en MHM, vice-présidente du CETG, Paris.
- Dr Christine SERRATRICE, interniste, Genève, Suisse.

Rédacteurs du PNDS

- Pr Soumeya BEKRI, biologiste, Rouen.
- Dr Anaïs BRASSIER, pédiatre spécialisée en MHM, présidente du CETL, Paris.
- Dr Bérengère CADOR, interniste, Rennes.
- Dr Louis DAGNEAUX, orthopédiste, Montpellier.
- Dr Florence DALBIES, hématologue, Brest.
- Dr Roseline FROISSART, biologiste, Lyon.
- Mme Delphine GENEVAZ, responsable scientifique, association VML, Massy.
- Dr Anne-Sophie GUEMANN, pédiatre spécialisée en MHM, Lille.
- Dr Bénédicte HIVERT, hématologue, Lille.
- Dr Vanessa LEGUY-SEGUIN, interniste, Dijon.
- Dr Catherine MARCEL, rhumatologue, Paris.
- Dr Agathe MASSEAU, interniste, Nantes.
- Dr Martin MICHAUD, interniste, Toulouse.

- Dr Yann NGUYEN, interniste, Clichy.
- Dr Yves-Marie PERS, rhumatologue, Montpellier.
- Dr Jérôme STIRNEMANN, interniste, Genève, Suisse.
- Dr Sabrina VERGNAUD, biologiste, Grenoble.

Relecteurs du PNDS

- Dr Jean-Meidi ALILI, pharmacien hospitalier, Paris.
- Dr Wassim ALLAHAM, radiologue, Clichy.
- Dr Leonardo ASTUDILLO, interniste, Toulouse.
- Dr Christine BROISSAND, pharmacienne hospitalière, Paris.
- Dr Dorothee CAMOU, médecin de PMI, Bordeaux.
- Dr Michaela DAN, pneumologue et patiente experte, Mulhouse.
- Dr Nahéma ISSA, interniste, Bordeaux.
- Dr Rose-Marie JAVIER, rhumatologue, Strasbourg.
- Pr Thierry LEVADE, biologiste, Toulouse.
- Dr Bertrand ROMINGER, médecin généraliste, Saucats.
- Dr Marie SZYMANOWSKI, pédiatre, Clermont-Ferrand.

Composition du CETG :

Président : Dr Fabrice CAMOU

Vice-présidentes : Dr Nadia BELMATOUG (adultes) et Dr Samia PICHARD (enfants)

Membres : Dr Leonardo ASTUDILLO, Pr Soumeya BEKRI, Mme Monia BENGHERBIA (ARC), Pr Marc BERGER, Mme Juliette BERGER, Dr Anaïs BRASSIER, Dr Christine BROISSAND, Dr Catherine CAILLAUD, Dr Bérengère CADOR, Dr Florence DALBIES, Dr Michaela DAN, Dr Roseline FROISSART, Dr Francis GACHES, Mme Delphine GENEVAZ (association VML), Dr Anne-Sophie GUEMANN, Dr Bénédicte HERON, Dr Bénédicte HIVERT, Dr Vanessa LEGUY SEGUIN, Pr Thierry LEVADE, Dr Catherine MARCEL, Dr Agathe MASSEAU, Dr Yann NADJAR, Dr Yann NGUYEN, Dr Yves-Marie PERS, Dr Magali PETTAZZONI, Dr Christine SERRATRICE, Dr Jérôme STIRNEMANN, Dr Marie SZYMANOWSKI, Dr Sabrina VERGNAUD, Mme Karima YOUSFI (ARC).

Références bibliographiques

1. Brady RO, Kanfer JN, Shapiro D. Metabolism of Glucocerebrosides. II. Evidence of an Enzymatic Deficiency in Gaucher's Disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 1965;18:221-5.
2. Tylki-Szymanska A, Czartoryska B, Vanier MT, Poorthuis BJ, Groener JA, Lugowska A, et al. Non-neuronopathic Gaucher disease due to saposin C deficiency. *Clin Genet.* 2007;72(6):538-42.
3. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2).
4. Stirnemann J, Vigan M, Hamroun D, Heraoui D, Rossi-Semerano L, Berger MG, et al. The French Gaucher's disease registry: clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:77.
5. Hughes D, Mikosch P, Belmatoug N, Carubbi F, Cox T, Goker-Alpan O, et al. Gaucher Disease in Bone: From Pathophysiology to Practice. *J Bone Miner Res.* 2019;34(6):996-1013.
6. Zion YC, Pappadopulos E, Wajnrajch M, Rosenbaum H. Rethinking fatigue in Gaucher disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):53.
7. Dweck A, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Bdolach-Avram T, Zimran A, Elstein D. Type I Gaucher disease in children with and without enzyme therapy. *Pediatr Hematol Oncol.* 2002;19(6):389-97.
8. 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(2):158-63.
9. Gupta N, Oppenheim IM, Kauvar EF, Tayebi N, Sidransky E. Type 2 Gaucher disease: phenotypic variation and genotypic heterogeneity. *Blood Cells Mol Dis.* 2011;46(1):75-84.
10. Roshan Lal T, Seehra GK, Steward AM, Poffenberger CN, Ryan E, Tayebi N, et al. The natural history of type 2 Gaucher disease in the 21st century: A retrospective study. *Neurology.* 2020;95(15):e2119-e30.
11. Kaplan P, Baris H, De Meirleir L, Di Rocco M, El-Beshlawy A, Huemer M, et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *Eur J Pediatr.* 2013;172(4):447-58.
12. Prows CA, Sanchez N, Daugherty C, Grabowski GA. Gaucher disease: enzyme therapy in the acute neuronopathic variant. *Am J Med Genet.* 1997;71(1):16-21.

13. Vellodi A, Tytki-Szymanska A, Davies EH, Kolodny E, Bembi B, Collin-Histed T, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: revised recommendations. *J Inher Metab Dis*. 2009;32(5):660-4.
14. Eblan MJ, Goker-Alpan O, Sidransky E. Perinatal lethal Gaucher disease: a distinct phenotype along the neuronopathic continuum. *Fetal Pediatr Pathol*. 2005;24(4-5):205-22.
15. Mignot C, Gelot A, Bessieres B, Daffos F, Voyer M, Menez F, et al. Perinatal-lethal Gaucher disease. *Am J Med Genet A*. 2003;120A(3):338-44.
16. Mignot C, Doummar D, Maire I, De Villemeur TB, French Type 2 Gaucher Disease Study G. Type 2 Gaucher disease: 15 new cases and review of the literature. *Brain Dev*. 2006;28(1):39-48.
17. Steward AM, Wiggs E, Lindstrom T, Ukwuani S, Ryan E, Tayebi N, et al. Variation in cognitive function over time in Gaucher disease type 3. *Neurology*. 2019;93(24):e2272-e83.
18. Daykin EC, Ryan E, Sidransky E. Diagnosing neuronopathic Gaucher disease: New considerations and challenges in assigning Gaucher phenotypes. *Mol Genet Metab*. 2021;132(2):49-58.
19. Altunbas G, Ercan S, Inanc IH, Ozer O, Kervancioglu S, Davutoglu V. Extensive vascular and valvular involvement in Gaucher disease. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2015;23(4):446-8.
20. Masi L, Brandi ML. Gaucher disease: the role of the specialist on metabolic bone diseases. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2015;12(2):165-9.
21. Arends M, van Dussen L, Biegstraaten M, Hollak CE. Malignancies and monoclonal gammopathy in Gaucher disease; a systematic review of the literature. *Br J Haematol*. 2013;161(6):832-42.
22. de Fost M, Vom Dahl S, Weverling GJ, Brill N, Brett S, Haussinger D, et al. Increased incidence of cancer in adult Gaucher disease in Western Europe. *Blood Cells Mol Dis*. 2006;36(1):53-8.
23. Mistry PK, Taddei T, vom Dahl S, Rosenbloom BE. Gaucher disease and malignancy: a model for cancer pathogenesis in an inborn error of metabolism. *Critical reviews in oncogenesis*. 2013;18(3):235-46.
24. Nguyen Y, Stirnemann J, Lautredoux F, Cador B, Bengherbia M, Yousfi K, et al. Immunoglobulin Abnormalities in Gaucher Disease: an Analysis of 278 Patients Included in the French Gaucher Disease Registry. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4).
25. Rosenbloom BE, Weinreb NJ, Zimran A, Kacena KA, Charrow J, Ward E. Gaucher disease and cancer incidence: a study from the Gaucher Registry. *Blood*. 2005;105(12):4569-72.

26. Taddei TH, Kacena KA, Yang M, Yang R, Malhotra A, Boxer M, et al. The underrecognized progressive nature of N370S Gaucher disease and assessment of cancer risk in 403 patients. *Am J Hematol*. 2009;84(4):208-14.
27. Goker-Alpan O, Lopez G, Vithayathil J, Davis J, Hallett M, Sidransky E. The spectrum of parkinsonian manifestations associated with glucocerebrosidase mutations. *Arch Neurol*. 2008;65(10):1353-7.
28. Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, Barbosa ER, et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*. 2009;361(17):1651-61.
29. Biegstraaten M, Mengel E, Marodi L, Petakov M, Niederau C, Giraldo P, et al. Peripheral neuropathy in adult type 1 Gaucher disease: a 2-year prospective observational study. *Brain*. 2010;133(10):2909-19.
30. Cox TM, Aerts JM, Belmatoug N, Cappellini MD, vom Dahl S, Goldblatt J, et al. Management of non-neuronopathic Gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy, bisphosphonate therapy, use of biomarkers and bone disease monitoring. *J Inherit Metab Dis*. 2008;31(3):319-36.
31. Deegan PB, Pavlova E, Tindall J, Stein PE, Bearcroft P, Mehta A, et al. Osseous manifestations of adult Gaucher disease in the era of enzyme replacement therapy. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(1):52-60.
32. Lachmann RH, Wight DG, Lomas DJ, Fisher NC, Schofield JP, Elias E, et al. Massive hepatic fibrosis in Gaucher's disease: clinico-pathological and radiological features. *Qjm*. 2000;93(4):237-44.
33. Regenboog M, van Dussen L, Verheij J, Weinreb NJ, Santosa D, Vom Dahl S, et al. Hepatocellular carcinoma in Gaucher disease: an international case series. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(5):819-27.
34. Mistry PK, Sirrs S, Chan A, Pritzker MR, Duffy TP, Grace ME, 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):91-8.
35. Dekker N, van Dussen L, Hollak CE, Overkleeft H, Scheij S, Ghauharali K, et al. Elevated plasma glucosylsphingosine in Gaucher disease: relation to phenotype, storage cell markers, and therapeutic response. *Blood*. 2011;118(16):e118-27.
36. Elliott S, Buroker N, Cournoyer JJ, Potier AM, Trometer JD, Elbin C, et al. Pilot study of newborn screening for six lysosomal storage diseases using Tandem Mass Spectrometry. *Mol Genet Metab*. 2016;118(4):304-9.
37. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*. 2009;23(2):215-24.

38. Hollak CE, Levi M, Berends F, Aerts JM, van Oers MH. Coagulation abnormalities in type 1 Gaucher disease are due to low-grade activation and can be partly restored by enzyme supplementation therapy. *Br J Haematol.* 1997;96(3):470-6.
39. Gillis S, Hyam E, Abrahamov A, Elstein D, Zimran A. Platelet function abnormalities in Gaucher disease patients. *Am J Hematol.* 1999;61(2):103-6.
40. Mikosch P, Reed M, Stettner H, Baker R, Mehta AB, Hughes DA. Patients with Gaucher disease living in England show a high prevalence of vitamin D insufficiency with correlation to osteodensitometry. *Mol Genet Metab.* 2009;96(3):113-20.
41. de Fost M, Langeveld M, Franssen R, Hutten BA, Groener JE, de Groot E, et al. Low HDL cholesterol levels in type I Gaucher disease do not lead to an increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2009;204(1):267-72.
42. Revel-Vilk S, Fuller M, Zimran A. Value of Glucosylsphingosine (Lyso-Gb1) as a Biomarker in Gaucher Disease: A Systematic Literature Review. *Int J Mol Sci.* 2020;21(19).
43. Rolfs A, Giese AK, Grittner U, Mascher D, Elstein D, Zimran A, et al. Glucosylsphingosine is a highly sensitive and specific biomarker for primary diagnostic and follow-up monitoring in Gaucher disease in a non-Jewish, Caucasian cohort of Gaucher disease patients. *PLoS One.* 2013;8(11):e79732.
44. Murugesan V, Chuang WL, Liu J, Lischuk A, Kacena K, Lin H, et al. Glucosylsphingosine is a key biomarker of Gaucher disease. *Am J Hematol.* 2016;91(11):1082-9.
45. Hurvitz N, Dinur T, Becker-Cohen M, Cozma C, Hovakimyan M, Oppermann S, et al. Glucosylsphingosine (lyso-Gb1) as a Biomarker for Monitoring Treated and Untreated Children with Gaucher Disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(12).
46. Pettazoni M, Froissart R, Pagan C, Vanier MT, Ruet S, Latour P, et al. LC-MS/MS multiplex analysis of lysosphingolipids in plasma and amniotic fluid: A novel tool for the screening of sphingolipidoses and Niemann-Pick type C disease. *PLoS One.* 2017;12(7):e0181700.
47. Hollak CE, van Weely S, van Oers MH, Aerts JM. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest.* 1994;93(3):1288-92.
48. Boot RG, Renkema GH, Verhoek M, Strijland A, Blik J, de Meulemeester TM, et al. The human chitotriosidase gene. Nature of inherited enzyme deficiency. *J Biol Chem.* 1998;273(40):25680-5.
49. Boot RG, Verhoek M, de Fost M, Hollak CE, Maas M, Bleijlevens B, et al. Marked elevation of the chemokine CCL18/PARC in Gaucher disease: a novel surrogate marker for assessing therapeutic intervention. *Blood.* 2004;103(1):33-9.

50. Maas M, van Kuijk C, Stoker J, Hollak CE, Akkerman EM, Aerts JF, et al. Quantification of bone involvement in Gaucher disease: MR imaging bone marrow burden score as an alternative to Dixon quantitative chemical shift MR imaging--initial experience. *Radiology*. 2003;229(2):554-61.
51. Cozma C, Cullufi P, Kramp G, Hovakimyan M, Velmishi V, Gjipopulli A, et al. Treatment Efficiency in Gaucher Patients Can Reliably Be Monitored by Quantification of Lyso-Gb1 Concentrations in Dried Blood Spots. *Int J Mol Sci*. 2020;21(13).
52. Weinreb NJ, Camelo JS, Jr., Charrow J, McClain MR, Mistry P, Belmatoug N, et al. Gaucher disease type 1 patients from the ICGG Gaucher Registry sustain initial clinical improvements during twenty years of imiglucerase treatment. *Mol Genet Metab*. 2021;132(2):100-11.
53. Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, Shankar SP, Baris Feldman H, Ghosn M, et al. Clinical outcomes after 4.5 years of eliglustat therapy for Gaucher disease type 1: Phase 3 ENGAGE trial final results. *Am J Hematol*. 2021;96(9):1156-65.
54. Shemesh E, Deroma L, Bembi B, Deegan P, Hollak C, Weinreb NJ, et al. Enzyme replacement and substrate reduction therapy for Gaucher disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(3):CD010324.
55. Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, Amato D, Baris H, Dasouki M, et al. Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(7):695-706.
56. Pastores GM, Petakov M, Giraldo P, Rosenbaum H, Szer J, Deegan PB, et al. A Phase 3, multicenter, open-label, switchover trial to assess the safety and efficacy of taliglucerase alfa, a plant cell-expressed recombinant human glucocerebrosidase, in adult and pediatric patients with Gaucher disease previously treated with imiglucerase. *Blood Cells Mol Dis*. 2014;53(4):253-60.
57. Gonzalez DE, Turkia HB, Lukina EA, Kisinovsky I, Dridi MF, Elstein D, et al. Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study. *Am J Hematol*. 2013;88(3):166-71.
58. Ben Turkia H, Gonzalez DE, Barton NW, Zimran A, Kabra M, Lukina EA, et al. Velaglucerase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucerase in patients with Gaucher disease. *Am J Hematol*. 2013;88(3):179-84.
59. Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, Dambrosia JM, Banerjee TK, McKee MA, 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):33-9.
60. Elstein D, Dweck A, Attias D, Hadas-Halpern I, Zevin S, Altarescu G, et al. Oral maintenance clinical trial with miglustat for type I Gaucher disease: switch from or combination with intravenous enzyme replacement. *Blood*. 2007;110(7):2296-301.

61. Deegan P, Fernandez-Sasso D, Giraldo P, Lau H, Panahloo Z, Zimran A. Treatment patterns from 647 patients with Gaucher disease: An analysis from the Gaucher Outcome Survey. *Blood Cells Mol Dis.* 2018;68:218-25.
62. Charrow J, Fraga C, Gu X, Ida H, Longo N, Lukina E, et al. Once- versus twice-daily dosing of eliglustat in adults with Gaucher disease type 1: The Phase 3, randomized, double-blind EDGE trial. *Mol Genet Metab.* 2018;123(3):347-56.
63. Hughes DA, Gonzalez DE, Lukina EA, Mehta A, Kabra M, Elstein D, et al. Velaglucerase alfa (VPRIV) enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease: Long-term data from phase III clinical trials. *Am J Hematol.* 2015;90(7):584-91.
64. Cox TM, Drelichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, et al. Eliglustat maintains long-term clinical stability in patients with Gaucher disease type 1 stabilized on enzyme therapy. *Blood.* 2017;129(17):2375-83.
65. Cox TM, Drelichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, 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):2355-62.
66. Kuter DJ, Mehta A, Hollak CE, Giraldo P, Hughes D, Belmatoug N, et al. Miglustat therapy in type 1 Gaucher disease: clinical and safety outcomes in a multicenter retrospective cohort study. *Blood Cells Mol Dis.* 2013;51(2):116-24.
67. Zimran A, Altarescu G, Rudensky B, Abrahamov A, Elstein D. Survey of hematological aspects of Gaucher disease. *Hematology.* 2005;10(2):151-6.
68. Hughes D, Cappellini MD, Berger M, Van Droogenbroeck J, de Fost M, Janic D, et al. Recommendations for the management of the haematological and onco-haematological aspects of Gaucher disease. *Br J Haematol.* 2007;138(6):676-86.
69. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralt M, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol.* 2004;41(4 Suppl 5):4-14.
70. Sims KB, Pastores GM, Weinreb NJ, Barranger J, Rosenbloom BE, Packman S, et al. Improvement of bone disease by imiglucerase (Cerezyme) therapy in patients with skeletal manifestations of type 1 Gaucher disease: results of a 48-month longitudinal cohort study. *Clin Genet.* 2008;73(5):430-40.
71. Wenstrup RJ, Kacena KA, Kaplan P, Pastores GM, Prakash-Cheng A, Zimran A, et al. Effect of enzyme replacement therapy with imiglucerase on BMD in type 1 Gaucher disease. *J Bone Miner Res.* 2007;22(1):119-26.
72. Ciana G, Addobbati R, Tamaro G, Leopaldi A, Nevyjel M, Ronfani L, et al. Gaucher disease and bone: laboratory and skeletal mineral density variations during a long period of enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(5):723-32.

73. Lebel E, Dweck A, Foldes AJ, Golowa Y, Itzchaki M, Zimran A, et al. Bone density changes with enzyme therapy for Gaucher disease. *J Bone Miner Metab.* 2004;22(6):597-601.
74. Fedida B, Touraine S, Stirnemann J, Belmatoug N, Laredo JD, Petrover D. Bone marrow involvement in Gaucher disease at MRI : what long-term evolution can we expect under enzyme replacement therapy? *Eur Radiol.* 2015;25(10):2969-75.
75. Kraoua I, Sedel F, Caillaud C, Froissart R, Stirnemann J, Chaurand G, et al. A French experience of type 3 Gaucher disease: Phenotypic diversity and neurological outcome of 10 patients. *Brain Dev.* 2011;33(2):131-9.
76. Davies EH, Erikson A, Collin-Histed T, Mengel E, Tytki-Szymanska A, Vellodi A. Outcome of type III Gaucher disease on enzyme replacement therapy: review of 55 cases. *J Inher Metab Dis.* 2007;30(6):935-42.
77. El-Beshlawy A, Tytki-Szymanska A, Vellodi A, Belmatoug N, Grabowski GA, Kolodny EH, et al. Long-term hematological, visceral, and growth outcomes in children with Gaucher disease type 3 treated with imiglucerase in the International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry. *Mol Genet Metab.* 2017;120(1-2):47-56.
78. Altarescu G, Hill S, Wiggs E, Jeffries N, Kreps C, Parker CC, et al. The efficacy of enzyme replacement therapy in patients with chronic neuronopathic Gaucher's disease. *J Pediatr.* 2001;138(4):539-47.
79. Aoki M, Takahashi Y, Miwa Y, Iida S, Sukegawa K, Horai T, et al. Improvement of neurological symptoms by enzyme replacement therapy for Gaucher disease type IIIb. *Eur J Pediatr.* 2001;160(1):63-4.
80. Arkadir D, Dinur T, Revel-Vilk S, Becker Cohen M, Cozma C, Hovakimyan M, et al. Glucosylsphingosine is a reliable response biomarker in Gaucher disease. *Am J Hematol.* 2018;93(6):E140-E2.
81. Deegan PB, Moran MT, McFarlane I, Schofield JP, Boot RG, Aerts JM, et al. Clinical evaluation of chemokine and enzymatic biomarkers of Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2005;35(2):259-67.
82. Smid BE, Ferraz MJ, Verhoek M, Mirzaian M, Wisse P, Overkleeft HS, et al. Biochemical response to substrate reduction therapy versus enzyme replacement therapy in Gaucher disease type 1 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:28.
83. Hollak CE, Belmatoug N, Cole JA, Vom Dahl S, Deegan PB, Goldblatt J, et al. Characteristics of type I Gaucher disease associated with persistent thrombocytopenia after treatment with imiglucerase for 4-5 years. *Br J Haematol.* 2012;158(4):528-38.
84. Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, Bresson JL, Briend A, Chouraqui JP, et al. Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the

Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pediatr.* 2012;19(3):316-28.

85. Saranjam HR, Sidransky E, Levine WZ, Zimran A, Elstein D. Mandibular and dental manifestations of Gaucher disease. *Oral Dis.* 2012;18(5):421-9.

86. Ciana G, Dardis A, Pavan E, Da Rioli RM, Biasizzo J, Ferino D, et al. In vitro and in vivo effects of Ambroxol chaperone therapy in two Italian patients affected by neuronopathic Gaucher disease and epilepsy. *Mol Genet Metab Rep.* 2020;25:100678.

87. Peterschmitt MJ, Saiki H, Hatano T, Gasser T, Isaacson SH, Gaemers SJM, et al. Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Oral Venglustat in Patients with Parkinson's Disease and a GBA Mutation: Results from Part 1 of the Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled MOVES-PD Trial. *Journal of Parkinson's disease.* 2021.

88. Marshall J, Sun Y, Bangari DS, Budman E, Park H, Nietupski JB, et al. CNS-accessible Inhibitor of Glucosylceramide Synthase for Substrate Reduction Therapy of Neuronopathic Gaucher Disease. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy.* 2016;24(6):1019-29.

89. Sun Y, Liou B, Chu Z, Fannin V, Blackwood R, Peng Y, et al. Systemic enzyme delivery by blood-brain barrier-penetrating SapC-DOPS nanovesicles for treatment of neuronopathic Gaucher disease. *EBioMedicine.* 2020;55:102735.

90. Zheng J, Jeon S, Jiang W, Burbulla LF, Ysselstein D, Oevel K, et al. Conversion of Quinazoline Modulators from Inhibitors to Activators of beta-Glucocerebrosidase. *Journal of medicinal chemistry.* 2019;62(3):1218-30.

91. Dunbar CE, Kohn DB, Schiffmann R, Barton NW, Nolte JA, Esplin JA, et al. Retroviral transfer of the glucocerebrosidase gene into CD34+ cells from patients with Gaucher disease: in vivo detection of transduced cells without myeloablation. *Human gene therapy.* 1998;9(17):2629-40.

92. Dahl M, Doyle A, Olsson K, Mansson JE, Marques ARA, Mirzaian M, et al. Lentiviral gene therapy using cellular promoters cures type 1 Gaucher disease in mice. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy.* 2015;23(5):835-44.

93. Cohen Y, Frydman D, Rotem R, Kofman R, Zimran A, Revel-Vilk S, et al. Risk of postpartum hemorrhage in multiparous women with Gaucher disease: A call for reconsidering enzyme replacement therapy in all pregnant patients. *J Inher Metab Dis.* 2021;44(5):1165-73.

94. Komninaka V, Flevari P, Marinakis T, Karkaletsis G, Malakou L, Repa K. Outcomes of pregnancies in patients with Gaucher Disease: The experience of a center of excellence on rare metabolic Disease-Gaucher Disease, in Greece. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;254:181-7.

95. Elstein D, Hughes D, Goker-Alpan O, Stivel M, Baris HN, Cohen IJ, et al. Outcome of pregnancies in women receiving velaglucerase alfa for Gaucher disease. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(4):968-75.
96. Granovsky-Grisaru S, Belmatoug N, vom Dahl S, Mengel E, Morris E, Zimran A. The management of pregnancy in Gaucher disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;156(1):3-8.
97. Lukina E, Balwani M, Belmatoug N, Watman N, Hughes D, Gaemers SJM, et al. Pregnancy outcome in women with Gaucher disease type 1 who had unplanned pregnancies during eliglustat clinical trials. *JIMD Rep.* 2021;57(1):76-84.
98. Thomas AS, Mehta A, Hughes DA. Gaucher disease: haematological presentations and complications. *Br J Haematol.* 2014;165(4):427-40.
99. Elstein D, Alcalay R, Zimran A. The emergence of Parkinson disease among patients with Gaucher disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29(2):249-59.
100. Alcalay RN, Dinur T, Quinn T, Sakanaka K, Levy O, Waters C, et al. Comparison of Parkinson risk in Ashkenazi Jewish patients with Gaucher disease and GBA heterozygotes. *JAMA Neurol.* 2014;71(6):752-7.
101. Bultron G, Kacena K, Pearson D, Boxer M, Yang R, Sathe S, et al. The risk of Parkinson's disease in type 1 Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(2):167-73.
102. Vom Dahl S, Poll L, Di Rocco M, Ciana G, Denes C, Mariani G, et al. Evidence-based recommendations for monitoring bone disease and the response to enzyme replacement therapy in Gaucher patients. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(6):1045-64.
103. Charrow J, Scott CR. Long-term treatment outcomes in Gaucher disease. *Am J Hematol.* 2015;90 Suppl 1:S19-24.
104. Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, Andria G, Charrow J, Clarke JT, et al. Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol.* 2004;41(4 Suppl 5):15-22.
105. Maaswinkel-Mooij P, Hollak C, van Eysden-Plaisier M, Prins M, Aerts H, Poll R. The natural course of Gaucher disease in The Netherlands: implications for monitoring of disease manifestations. *J Inherit Metab Dis.* 2000;23(1):77-82.
106. Deriaz S, Serratrice C, Lidove O, Noel E, Masseur A, Lorcerie B, et al. [Diagnostic journey of type 1 Gaucher Disease patients: A survey including internists and hematologists]. *Rev Med Interne.* 2019;40(12):778-84.
107. Mistry PK, Sadan S, Yang R, Yee J, Yang M. Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: the need for greater awareness among

hematologists-oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention. *Am J Hematol.* 2007;82(8):697-701.

108. Mistry PK, Cappellini MD, Lukina E, Ozsan H, Mach Pascual S, Rosenbaum H, et al. A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol.* 2011;86(1):110-5.

109. Mehta A, Belmatoug N, Bembi B, Deegan P, Elstein D, Goker-Alpan O, et al. Exploring the patient journey to diagnosis of Gaucher disease from the perspective of 212 patients with Gaucher disease and 16 Gaucher expert physicians. *Mol Genet Metab.* 2017;122(3):122-9.

110. Motta I, Consonni D, Stroppiano M, Benedetto C, Cassinerio E, Tappino B, et al. Predicting the probability of Gaucher disease in subjects with splenomegaly and thrombocytopenia. *Sci Rep.* 2021;11(1):2594.

111. Taddei TH, Dziura J, Chen S, Yang R, Hyogo H, Sullards C, et al. High incidence of cholesterol gallstone disease in type 1 Gaucher disease: characterizing the biliary phenotype of type 1 Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis.* 33(3):291-300.

112. Roghi A, Poggiali E, Cassinerio E, Pedrotti P, Giuditta M, Milazzo A, et al. The role of cardiac magnetic resonance in assessing the cardiac involvement in Gaucher type 1 patients: morphological and functional evaluations. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2017;18(4):244-8.

113. Goldblatt J, Beighton P. Cutaneous manifestations of Gaucher disease. *The British journal of dermatology.* 1984;111(3):331-4.

114. Kocic M, Djuricic SM, Djordjevic M, Savic D, Kecman B, Sarajlija A. Appendiceal involvement in a patient with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2018;68:109-11.

115. Ito J, Saito T, Numakura C, Iwaba A, Sugahara S, Ishii R, et al. A case of adult type 1 Gaucher disease complicated by temporal intestinal hemorrhage. *Case reports in gastroenterology.* 2013;7(2):340-6.

116. Jones DR, Hoffman J, Downie R, Haqqani M. Massive gastrointestinal haemorrhage associated with ileal lymphoid hyperplasia in Gaucher's disease. *Postgraduate medical journal.* 1991;67(787):479-81.

117. Henderson JM, Gilinsky NH, Lee EY, Greenwood MF. Gaucher's disease complicated by bleeding esophageal varices and colonic infiltration by Gaucher cells. *The American journal of gastroenterology.* 1991;86(3):346-8.

118. Starosta RT, Vairo FPE, Dornelles AD, Basgalupp SP, Siebert M, Pedroso MLA, et al. Liver involvement in patients with Gaucher disease types I and III. *Mol Genet Metab Rep.* 2020;22:100564.

119. Kaluzna M, Trzeciak I, Ziemnicka K, Machaczka M, Ruchala M. Endocrine and metabolic disorders in patients with Gaucher disease type 1: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):275.
120. Eghbali A, Hassan S, Seehra G, FitzGibbon E, Sidransky E. Ophthalmological findings in Gaucher disease. *Mol Genet Metab.* 2019;127(1):23-7.
121. Becker-Cohen R, Elstein D, Abrahamov A, Algur N, Rudensky B, Hadas-Halpern I, et al. A comprehensive assessment of renal function in patients with Gaucher disease. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(5):837-44.
122. Dayan B, Elstein D, Zimran A, Neshet G. Decreased salivary output in patients with Gaucher disease. *QJM.* 2003;96(1):53-6.
123. Zimran A, Wang N, Ogg C, Crombez E, Cohn GM, Elstein D. Seven-year safety and efficacy with velaglucerase alfa for treatment-naive adult patients with type 1 Gaucher disease. *Am J Hematol.* 2015;90(7):577-83.
124. Weinreb NJ, Goldblatt J, Villalobos J, Charrow J, Cole JA, Kerstenetzky M, et al. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. *J Inher Metab Dis.* 2013;36(3):543-53.
125. Berger J, Vigan M, Pereira B, Nguyen TT, Froissart R, Belmatoug N, et al. Intra-monocyte Pharmacokinetics of Imiglucerase Supports a Possible Personalized Management of Gaucher Disease Type 1. *Clinical pharmacokinetics.* 2019;58(4):469-82.
126. Serratrice C, Swiader L, Serratrice J, Weiller PJ, Verrot D. Initiation treatment with imiglucerase every 3 weeks in type 1 Gaucher disease. *Eur J Intern Med.* 2012;23(2):e71-2.
127. de Fost M, Aerts JM, Groener JE, Maas M, Akkerman EM, Wiersma MG, et al. Low frequency maintenance therapy with imiglucerase in adult type I Gaucher disease: a prospective randomized controlled trial. *Haematologica.* 2007;92(2):215-21.
128. Hollak CE, de Fost M, Aerts JM, vom Dahl S. Low-dose versus high-dose therapy for Gaucher disease: Goals and markers. *Blood.* 2007;109(1):387; author reply -8.
129. Kishnani PS, DiRocco M, Kaplan P, Mehta A, Pastores GM, Smith SE, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of imiglucerase (Cerezyme) infusions every 4 weeks versus every 2 weeks in the maintenance therapy of adult patients with Gaucher disease type 1. *Mol Genet Metab.* 2009;96(4):164-70.
130. Pastores GM, Turkia HB, Gonzalez DE, Ida H, Tantawy AA, Qin Y, et al. Development of anti-velaglucerase alfa antibodies in clinical trial-treated patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2016;59:37-43.

131. Sellos-Moura M, Barzegar S, Pan L, Shi P, Oommen S, Durant J, et al. Development of a panel of highly sensitive, equivalent assays for detection of antibody responses to velaglucerase alfa or imiglucerase enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease. *J Immunol Methods*. 2011;373(1-2):45-53.
132. Zhao H, Bailey LA, Grabowski GA. Enzyme therapy of gaucher disease: clinical and biochemical changes during production of and tolerization for neutralizing antibodies. *Blood Cells Mol Dis*. 2003;30(1):90-6.
133. Genevaz D, Arnoux A, Marcel C, Brassier A, Pichard S, Feillet F, et al. Transition from child to adult health care for patients with lysosomal storage diseases in France: current status and priorities-the TENALYS study, a patient perspective survey. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):68.
134. Stirnemann J, Belmatoug N, Vincent C, Fain O, Fantin B, Mentre F. Bone events and evolution of biologic markers in Gaucher disease before and during treatment. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):R156.
135. Stirnemann J, Rose C, Serratrice C, Dalbies F, Lidove O, Masseur A, et al. Impact of imiglucerase supply constraint on the therapeutic management and course of disease in French patients with Gaucher disease type 1. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:62.