

**Fiche 2.**  
**La thérapie génique du DICS-XI**

Le principe de la thérapie génique du DICS–XI consiste à ajouter aux cellules de la moelle osseuse (précurseurs de cellules sanguines – dont les lymphocytes) une copie normale du gène gamma-c. Ce transfert de gène s'effectue ex-vivo à partir d'un prélèvement de cellules médullaires du patient. Un vecteur (véhicule) viral permet la pénétration du gène dans la cellule, son insertion au sein du génome et la production de la protéine correspondante. Ce vecteur est un rétrovirus infectant naturellement les cellules de moelle osseuse de souris. Ce virus a été modifié de telle sorte qu'il soit incapable de se reproduire chez les patients traités. Six années de recherche ont été consacrées entre 1993 et 1999 au sein de l'Unité INSERM U 429 « Développement Normal et Pathologique du Système Immunitaire », à la mise au point expérimentale de cette procédure. De nombreuses expériences effectuées au laboratoire sur des lignées cellulaires et sur des souris atteintes du DICS-XI ont permis de montrer l'efficacité de cette méthode, de l'optimiser alors qu'aucune toxicité, notamment chez les souris n'a été observée. Ainsi, les conditions ont été remplies pour la proposition d'une étude clinique. Celle-ci a reçu l'ensemble des autorisations nécessaires. Selon la Loi Huriet, le promoteur de cet essai est l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Il a ainsi pu débuter en mars 1999 à l'Hôpital Necker-Enfants Malades qui bénéficie de l'ensemble des équipements nécessaires.

De Mars 1999 à 2002, dix patients ont été traités, dont neuf nourrissons chez lesquels la maladie provoquait une déficience complète en lymphocytes T. Les résultats de cet essai ont été publiés dans les revues scientifiques *Science* (2000) et *New England Journal Of Medicine* (2002). En résumé, ce traitement a permis chez huit de ces neuf patients de reconstituer une immunité efficace des lymphocytes T qui leur permet de mener une vie normale. La capacité des précurseurs des lymphocytes T des patients de se diviser après correction de la déficience d'expression de gamma-c, rend compte de l'efficacité de ce traitement. Chez un patient, le traitement a échoué car les cellules traitées ont été piégées dans sa rate qui était anormale. Ce patient a reçu une greffe de moelle osseuse qui a permis une certaine reconstitution de ses défenses immunitaires.

Aucun effet secondaire n'a été observé chez ces patients jusqu'à cette année. Ils sont régulièrement surveillés en consultation pour évaluer la persistance de la correction de leur déficience immunitaire.