Trois jeunes patients étaient toujours en vie et sans maladie décelable des années après avoir reçu des lymphocytes T expérimentaux. L'essai de phase 1 ne peut pas établir la cause de ces résultats

ReMIND a administré à 33 enfants et jeunes adultes atteints de tumeurs cérébrales à haut risque des lymphocytes T cultivés en laboratoire à partir du sang de chaque patient. Les cellules ont été multipliées afin de réagir à trois protéines pouvant être présentes dans les cellules cancéreuses. Trois patients ont connu des intervalles sans maladie dépassant 31,8, 41,2 et 51,6 mois après la première perfusion, dont une réponse complète selon les critères d'imagerie. Dans le groupe atteint d'une tumeur agressive du tronc cérébral, aucune image n'a montré une réduction ou une disparition suffisante pour atteindre le seuil de réponse prédéfini par l'essai. Ce même essai précoce de sécurité et de détermination de la dose a enregistré un décès suffisamment grave pour s'opposer à une augmentation de la dose selon ses règles. En l'absence de groupe comparateur, l'étude ne peut pas montrer que les lymphocytes T ont causé ces trois résultats.

Written by Cinzia Vaglio · Cross-checked by Laura Nesso and Matteo · Edited by Laura Nesso and Michele Renda · Figures by Cinzia Vaglio and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

Paper: *Multi-antigen-targeting T cells in pediatric central nervous system tumors: a phase 1 trial*, Stephanie Gomez, Rachel A. DiCioccio, Ashley E. Geiger, Melanie L. Grant, Emily Reynolds, Anushree Datar, Chase D. McCann, Jay Tanna, Divyesh Kukadiya, Fahmida Hoq, Anqing Zhang, Patrick J. Hanley, Jennifer L. Webb, Lindsay B. Kilburn, Brian R. Rood, Adriana Fonseca, Holly J. Meany, L. Gilbert Vezina, Roger J. Packer, Conrad Russell Y. Cruz, Catherine M. Bollard & Eugene I. Hwang, Nature Medicine 32, 2481-2493 (2026) · DOI: 10.1038/s41591-026-04449-9

Author Correction

Nature Medicine a publié une correction des auteurs le 22 juillet 2026 afin de préciser la formulation de la déclaration de conflits d'intérêts. L'article corrigé est utilisé ici ; les données cliniques et les conclusions n'ont pas été modifiées.

Author Correction →

Trois jeunes patients étaient toujours en vie et sans maladie décelable des années après avoir reçu des lymphocytes T expérimentaux. L'essai de phase 1 ne peut pas établir la cause de ces résultats

Plus de 31,8 mois. Plus de 41,2 mois. Plus de 51,6 mois.

Ce sont trois intervalles sans maladie documentés à partir de la première perfusion d'un traitement expérimental par lymphocytes T. Le premier concernait un patient de 14 ans dont le médulloblastome avait récidivé à plusieurs reprises ; l'observation a pris fin lorsque le patient a quitté l'étude. Le deuxième concernait un enfant de 8 ans atteint d'un astroblastome rare et était toujours en cours à la date de clôture de l'article. Le troisième concernait un patient de 14 ans dont le glioblastome avait récidivé et était lui aussi toujours en cours.

Un nombre de mois peut sembler clinique et lointain. Ici, c'est la seule façon honnête de garder le fait humain au premier plan. L'article ne nous dit pas comment ces années ont été vécues. Il nous dit que trois jeunes patients atteints de tumeurs cérébrales à haut risque étaient en vie sans maladie documentée pendant des périodes mesurées en années après avoir reçu les cellules.

Il ne nous dit **pas** que les cellules ont causé ces résultats.

Cette distinction constitue l'ossature de cette histoire. ReMIND était un essai ouvert : les familles et les cliniciens savaient quel traitement était administré. Il n'était pas non plus randomisé : aucun groupe comparateur n'avait été assigné. Et il s'agissait d'une phase 1, une étude précoce conçue d'abord pour vérifier si des lymphocytes T dirigés contre plusieurs cibles pouvaient être fabriqués, administrés et étudiés à une dose tolérable — non pour établir s'ils amélioraient la survie. L'étude a consigné trois histoires cliniques exceptionnelles. Elle a aussi constaté, dans le groupe atteint d'une tumeur agressive du tronc cérébral, qu'aucune image ne montrait une réduction ou une disparition suffisante pour atteindre le seuil de réponse prédéfini par l'essai ; elle a enregistré deux événements graves possiblement liés au traitement impliquant un gonflement tumoral, ainsi qu'un événement mortel assez grave pour s'opposer à une augmentation de la dose selon les règles de l'essai.

Les années sont réelles. L'attribution reste incertaine. Ces deux vérités méritent d'être au cœur du récit.

Un traitement fabriqué à partir du sang de chaque patient

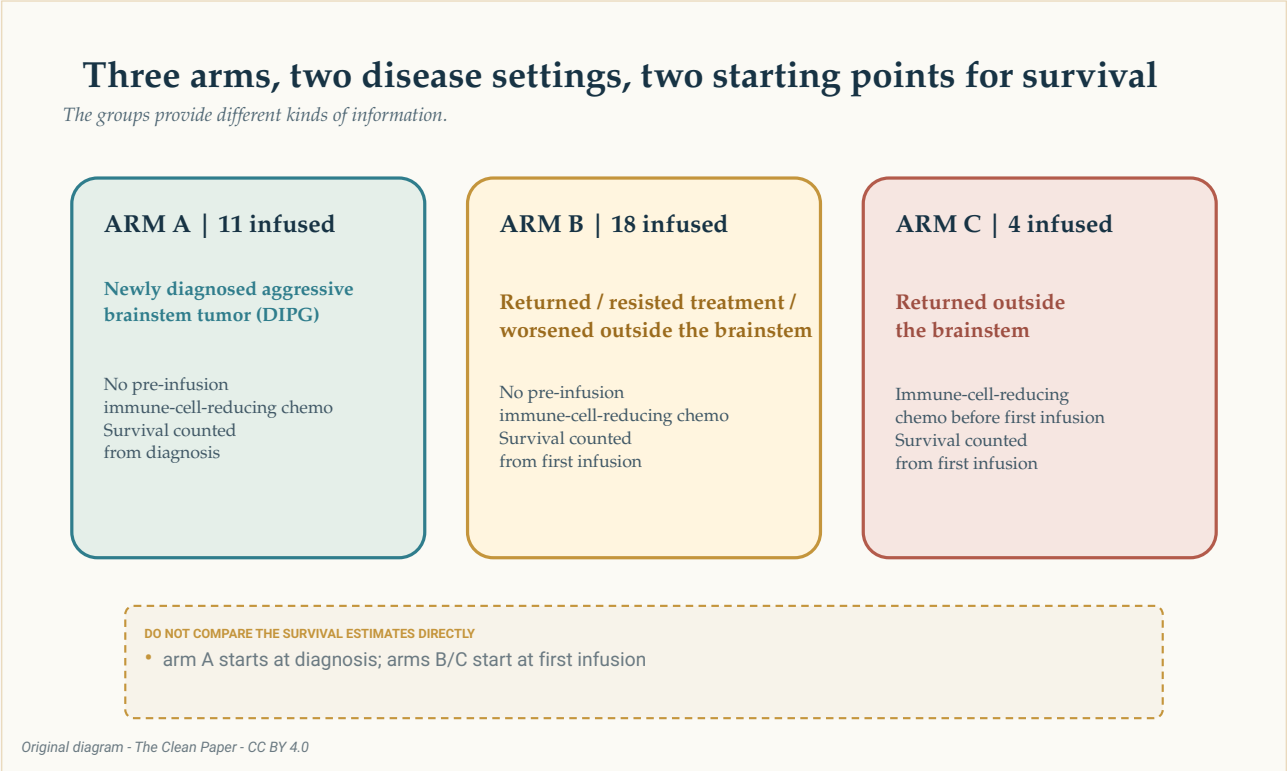
Le traitement est appelé **thérapie TAA-T**, abréviation de lymphocytes T spécifiques d'antigènes associés aux tumeurs. Les lymphocytes T sont des cellules immunitaires capables de reconnaître certains fragments moléculaires. Les chercheurs ont prélevé du sang chez chaque participant, puis ont cultivé en laboratoire les propres lymphocytes T de cette personne en les exposant à des fragments de trois protéines associées aux tumeurs : **WT1** (Wilms tumor 1), **PRAME** (preferentially expressed antigen in melanoma) et la **survivine**, une protéine impliquée dans la survie et la division cellulaires. Ces protéines peuvent être présentes dans les tumeurs cérébrales pédiatriques et servir de repères aux cellules immunitaires, mais elles ne sont pas propres au cancer.

Il ne s'agissait pas de **cellules CAR-T**, c'est-à-dire de lymphocytes T modifiés génétiquement afin de porter un récepteur conçu en laboratoire — un nouveau capteur dirigé vers une cible choisie. ReMIND a employé une autre approche : sélectionner et multiplier des lymphocytes T naturellement présents qui réagissaient aux fragments des trois protéines cibles, sans les modifier génétiquement. Les cellules ont été testées, congelées, puis administrées dans une veine. En visant trois cibles plutôt qu'une seule, les chercheurs espéraient réduire le risque qu'une tumeur composée de plusieurs types de cellules échappe au traitement parce que seules certaines cellules porteraient une cible donnée.

> **En quoi cela diffère-t-il des CAR-T ?**
>
> La fabrication de cellules CAR-T donne aux lymphocytes T un nouveau récepteur artificiel afin qu'ils reconnaissent directement un marqueur choisi. La fabrication de TAA-T n'ajoute aucun récepteur. Elle cultive une population mixte de lymphocytes T non modifiés dont les récepteurs existants répondent à des fragments protéiques associés à WT1, PRAME ou à la survivine. Ce sont deux façons différentes de fabriquer un traitement à base de cellules immunitaires ; les preuves d'efficacité de l'une dans un cancer particulier ne peuvent pas être transférées à l'autre.

C'est une stratégie plausible, non un mécanisme clinique démontré. L'essai n'a pas montré que les cellules perfusées pénétraient dans une tumeur particulière, y persistaient ou la détruisaient. Ses questions principales étaient plus élémentaires : pouvait-on fabriquer un produit utilisable, l'administrer, choisir une dose pour la suite et identifier les toxicités apparues ?

ReMIND a inclus trois groupes au Children's National Hospital. Le **bras A** comprenait des patients atteints d'un **gliome intrinsèque diffus du pont (DIPG)** nouvellement diagnostiqué, une tumeur agressive qui infiltre le pont, une partie du tronc cérébral, et qui est difficile à retirer chirurgicalement. Le **bras B** comprenait des tumeurs du cerveau et de la moelle épinière situées hors du tronc cérébral, ayant récidivé, résisté au traitement ou progressé. Aucun de ces deux groupes n'a reçu de lymphodéplétion, c'est-à-dire une courte chimiothérapie qui abaisse temporairement certaines cellules immunitaires déjà présentes dans l'organisme avant la perfusion de cellules immunitaires. Le **bras C** était une extension de quatre patients atteints de tumeurs hors du tronc cérébral ayant récidivé ; il ajoutait cette chimiothérapie avant la perfusion, avec de la fludarabine et du cyclophosphamide.



ReMIND comportait trois bras, avec des maladies différentes et un usage différent de la chimiothérapie avant la perfusion. Dans le bras A, la survie était mesurée depuis le diagnostic ; dans les bras B et C, depuis la première perfusion de TAA-T. Ces estimations ne peuvent donc pas être comparées directement.

The Clean Paper CC BY 4.0

Cinquante et un consentements ; trente-trois patients perfusés

Le nombre de patients diminuait à chaque étape pratique.

Cinquante et un patients ont consenti. Quarante-huit ont eu un prélèvement sanguin. Parmi ces 48 patients, 41, soit 85,4 %, ont obtenu un produit TAA-T fabriqué à la première dose prévue par l'essai ou à une dose supérieure. Trente-trois ont reçu au moins une perfusion : 11 dans le bras A, 18 dans le bras B et 4 dans le bras C.

Certains patients sont devenus inéligibles ou sont morts avant le traitement. Chez sept patients dont le sang avait été prélevé, aucun produit utilisable n'a été obtenu au premier niveau de dose prévu par l'essai : dans six cas, les cellules ne s'étaient pas suffisamment multipliées en laboratoire ; dans un cas, le produit avait échoué à un contrôle de qualité obligatoire. Neuf patients dont le rendement initial était insuffisant ont dû être réaffectés à une dose plus faible.

Le processus s'est amélioré pendant l'étude. Après l'augmentation du volume des prélèvements sanguins et des modifications dans la culture des cellules, les 14 patients dont le sang a été prélevé après ces changements ont tous produit au moins une dose de traitement au premier niveau prévu par

l'essai ou au-dessus. C'est une preuve réelle concernant la capacité à fabriquer le traitement. Ce n'est pas un résultat clinique pour les patients.

L'essai a commencé avec 51 patients ayant consenti et en a perfusé 33. Les 18 patients manquants font partie des données : le prélèvement sanguin, la fabrication du traitement, le maintien de l'éligibilité et l'aggravation de l'état de santé ont tous influencé l'accès au traitement.

The Clean Paper CC BY 4.0

À l'aide de son modèle statistique de sécurité des doses, l'étude a retenu une cible de **80 millions de cellules par dose et par mètre carré de surface corporelle estimée (8×10^7 cellules/m^2)**. La surface corporelle est une estimation clinique de la taille globale du corps calculée à partir de la taille et du poids ; cela ne signifie pas que les médecins ont mesuré une surface de peau, du cerveau ou de la tumeur. Les essais oncologiques et pédiatriques l'utilisent pour adapter une dose prévue à des patients de tailles différentes : par exemple, pour un patient dont la surface corporelle estimée est de 1,2 m^2, la dose cible d'une perfusion serait de 96 millions de cellules. Le modèle a aussi désigné la dose de 80 millions de cellules par m^2 comme dose maximale tolérée estimée — la dose la plus élevée censée rester sous le seuil de toxicité inacceptable de l'essai. Les mots comptent : chez les patients effectivement traités, aucun plafond de toxicité n'a été observé. Il s'agissait d'une recommandation issue d'un modèle pour une étude de phase 2, et non de la preuve que cette dose est largement sûre.

La plupart des effets indésirables consignés étaient légers ou modérés. Un événement mortel a satisfait la règle de toxicité limitant la dose

Un événement indésirable est tout problème de santé consigné pendant l'étude ; il n'est pas automatiquement causé par le traitement. Les grades 1 et 2 correspondent à des événements légers ou modérés, le grade 3 à un événement grave, le grade 4 à un événement mettant en jeu le pronostic vital et le grade 5 au décès. Dans ReMIND, 293 des 332 événements indésirables enregistrés, soit 88 %, étaient de grade 1 ou 2. Les événements fréquents comprenaient les maux de tête, la fatigue ou la léthargie, les nausées et les vomissements. Trois des 33 patients perfusés ont présenté des événements de grade 3 ou supérieur, apparus ou aggravés après le traitement et considérés comme au moins possiblement liés à la thérapie TAA-T. Deux patients ont connu des événements graves possiblement liés impliquant un œdème — un gonflement dans le cerveau, autour de celui-ci ou autour de la tumeur.

L'un d'eux était **P27**, un patient atteint de DIPG. Dix jours après la perfusion, P27 a développé une hydrocéphalie, accumulation dangereuse de liquide à l'intérieur du cerveau, accompagnée d'un gonflement de la tumeur et d'une détresse respiratoire. L'état du patient ne s'est pas amélioré après la pose par les médecins d'un tube de drainage appelé dérivation et l'augmentation du traitement corticoïde destiné à réduire le gonflement. L'événement mortel a été classé comme une **toxicité limitant la dose de grade 5** : selon le protocole, il était suffisamment grave pour s'opposer à une nouvelle augmentation de la dose.

Le dossier de sécurité de l'essai conserve simultanément deux jugements d'attribution : l'événement a été considéré comme possiblement lié à la thérapie TAA-T et probablement lié à la maladie sous-jacente. L'imagerie était compatible avec une progression tumorale. L'étude ne peut pas choisir une cause unique, et un article qui en rend compte ne devrait pas le faire non plus.

Le décès a entraîné une suspension des inclusions. Le protocole a été modifié pour exiger une période plus longue de stabilité neurologique et un délai plus court entre la radiothérapie et la première perfusion. Cinq autres patients du bras A ont ensuite été traités aux mêmes doses prévues ou à des doses supérieures sans qu'un autre événement ne satisfasse la règle de toxicité limitant la dose.

Le second événement grave est survenu chez **P42**, qui présentait une aggravation d'un gliome diffus de la ligne médiane situé dans le thalamus, une région profonde du cerveau. Seize jours après la perfusion, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) a montré un œdème cérébral accompagné de maux de tête et d'autres symptômes neurologiques. Les symptômes sont revenus à leur niveau antérieur après l'administration de bévacizumab, un médicament qui peut réduire le gonflement associé à une tumeur. Cet événement n'a pas satisfait la règle de toxicité limitant la dose.

Les quatre patients du bras C ont présenté des cytopénies temporaires de grade 3 — une baisse du nombre de cellules sanguines — attendues après la chimiothérapie précédant la perfusion ; ces événements ont été exclus de l'analyse combinée de sécurité des TAA-T. Un participant de l'ensemble de l'étude répondait rétrospectivement aux critères d'un syndrome léger de relargage des cytokines, une réaction inflammatoire généralisée qui peut survenir lorsque des cellules immunitaires sont

activées.

La conclusion mesurée est que le traitement TAA-T a été généralement tolérable dans cette petite cohorte de phase 1. Employer sans réserve le mot **sûr** effacerait la petite taille de l'étude, les deux événements graves avec gonflement et la toxicité limitant la dose mortelle.

Ce qui s'est passé dans les différentes cohortes

Les deux populations cliniques doivent rester séparées.

Dans le bras A, le groupe DIPG, la survie médiane sans progression — le temps écoulé jusqu'à l'aggravation de la tumeur ou au décès du patient — était de **10,5 mois depuis le diagnostic**. La survie globale médiane — la durée pendant laquelle les patients sont restés en vie — était de **13,7 mois depuis le diagnostic**. Dix patients disposaient d'images évaluables selon les règles de réponse prédéfinies par le protocole : six avaient une maladie stable, c'est-à- dire ni une réduction suffisante pour constituer une réponse ni une croissance suffisante pour constituer une progression, et quatre avaient une maladie en progression. **Aucune image n'a montré une réduction ou une disparition suffisante pour atteindre le seuil prédéfini par l'essai pour une réponse objective.**

Les bras B et C regroupaient plusieurs tumeurs hors du tronc cérébral ayant récidivé, résisté au traitement ou progressé, car le bras C était trop petit pour permettre à lui seul une comparaison significative. Ici, la survie était comptée à partir de la **première perfusion**, et non du diagnostic. Le délai médian avant l'aggravation de la tumeur ou le décès était de **5,0 mois**, et la durée médiane de survie de **12,7 mois**, toutes deux mesurées depuis la perfusion. Ces estimations ne peuvent pas être comparées directement aux chiffres du bras A, mesurés depuis le diagnostic.

Parmi les dix patients des bras B et C ayant une maladie mesurable — au moins une zone tumorale dont les dimensions pouvaient être évaluées de façon fiable sur les images —, cinq avaient une maladie stable et cinq une maladie en progression. Chez l'un des cinq patients classés comme ayant une maladie stable, P37, la lésion avait diminué de plus de 90 %, mais l'état du patient s'est détérioré avant qu'une seconde image ne puisse le confirmer. Une réponse partielle exigeait une réduction suffisante pour franchir le seuil prédéfini par le protocole ainsi qu'une image ultérieure de confirmation ; le protocole n'a donc pas classé le résultat de P37 comme une réponse partielle.

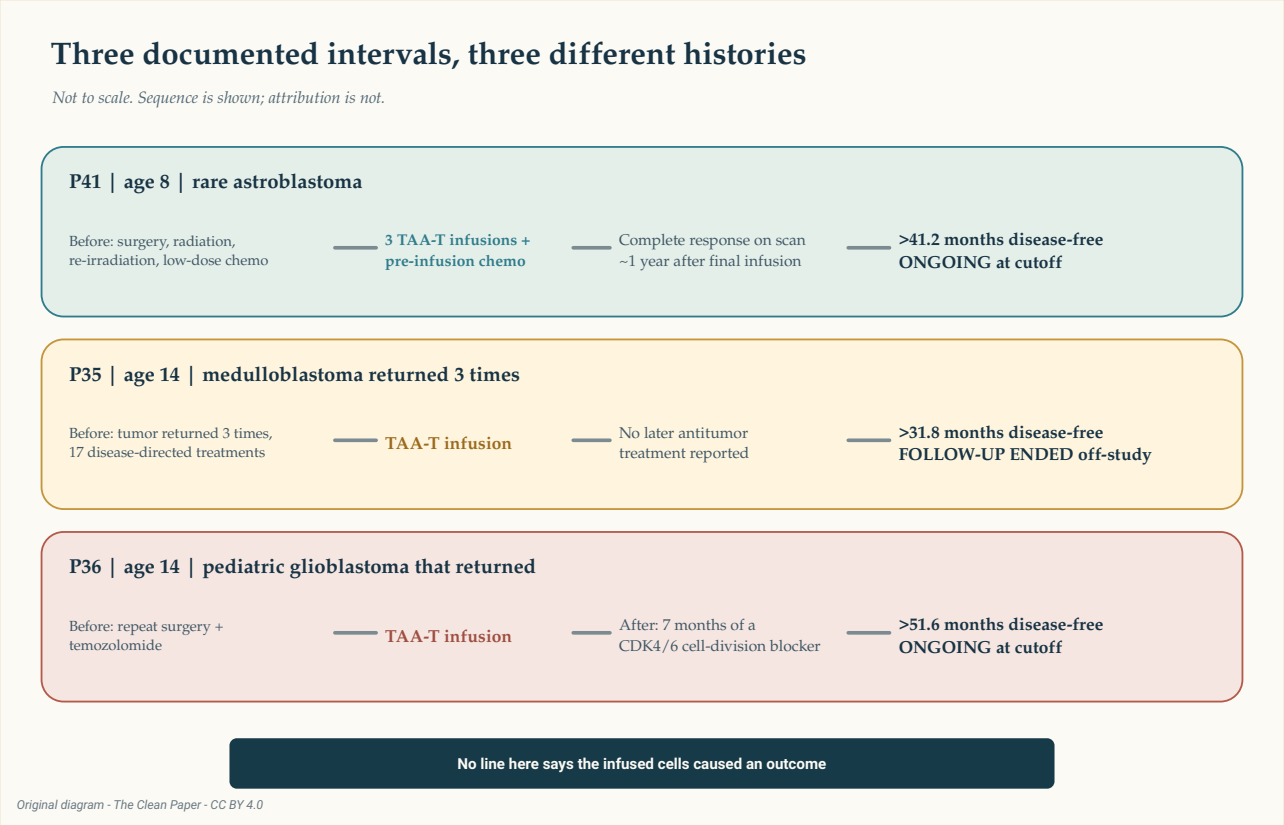
Cinq autres patients présentaient une maladie non mesurable mais tout de même évaluable : les médecins pouvaient juger les changements sur les images, mais aucune zone tumorale ne permettait une mesure fiable de sa taille. Leurs meilleures réponses étaient une réponse complète, trois maladies stables et une maladie en progression. La réponse complète concernait P41. Selon les règles d'imagerie du protocole, une « réponse complète » signifiait que la maladie visible non cible avait disparu ; elle ne constituait pas une preuve de guérison. Il ne s'agissait pas d'une réduction en pourcentage fiable d'une lésion cible mesurable, et ce cas n'appartient donc pas au décompte des dix patients ayant une maladie mesurable.

Comment les radiologues classent-ils une réponse ?

Avant le traitement, les radiologues identifient des lésions « cibles » assez grandes et assez nettes pour être mesurées à plusieurs reprises. D'autres signes visibles de maladie peuvent être suivis comme maladie « non cible », sans leur attribuer une variation en pourcentage fiable. Une réponse partielle exige une réduction suffisante des lésions cibles mesurées et, en général, une image ultérieure qui la confirme. Une réponse complète exige une disparition selon les critères d'imagerie applicables. Ces catégories décrivent des images à des moments précis ; elles ne prouvent pas à elles seules une guérison et n'identifient pas le traitement qui a causé le changement.

Trois vies, trois histoires probantes différentes

Les trois longs intervalles sont particulièrement faciles à mal interpréter lorsqu'ils sont condensés en une seule phrase. Leurs antécédents thérapeutiques et leurs limites de mesuré n'étaient pas identiques.



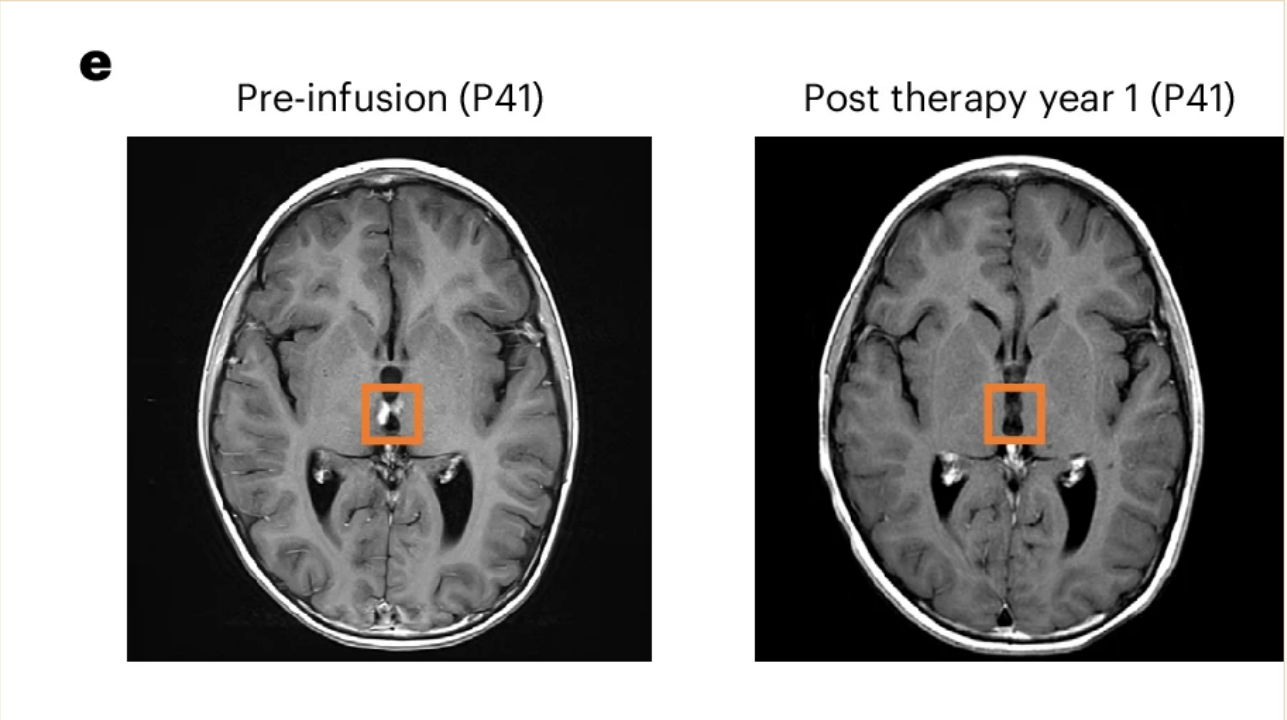
P41, P35 et P36 ont chacun connu un long intervalle sans maladie documenté après la première perfusion, mais leurs traitements antérieurs, leurs traitements ultérieurs, la mesurabilité initiale de la maladie et leur statut de suivi différaient. Les frises montrent une succession, pas une causalité.

The Clean Paper CC BY 4.0

P41 : une réponse complète avec une situation initiale difficile à mesurer

P41 a rejoint l'essai à l'âge de 8 ans avec un **astroblastome récidivant porteur d'un réarrangement génique EWSR1-BEND2**, une caractéristique tumorale rare dans laquelle deux gènes s'étaient joints. La tumeur atteignait le troisième ventricule, l'une des cavités remplies de liquide situées profondément dans le cerveau. L'enfant avait subi une exérèse chirurgicale et une radiothérapie ciblée, puis une seconde radiothérapie environ sept mois avant les TAA-T et une chimiothérapie à faible dose terminée environ deux mois avant la perfusion. P41 a intégré le bras C, reçu la chimiothérapie réduisant les cellules immunitaires avant la perfusion, puis trois perfusions de TAA-T.

Après une nouvelle lecture des images cérébrales par des spécialistes, la maladie initiale a été classée comme **non mesurable mais évaluable** : assez visible pour permettre un jugement, mais pas adaptée à une mesure fiable de sa taille. Environ un an après la dernière perfusion, la disparition de la lésion non cible a étayé la classification par les auteurs d'une réponse complète à l'imagerie. Les données sources montrent un intervalle sans maladie de plus de **41,2 mois depuis la première perfusion**, toujours en cours à la date de clôture du 1er janvier 2026.



Ces IRM pondérées en T1 après injection de produit de contraste montrent P41 avant la perfusion et un an après la dernière perfusion. Les carrés orange, ajoutés par les auteurs de l'étude, indiquent la région où une lésion rehaussée était présente avant la perfusion et absente à un an ; les auteurs ont classé ce résultat comme une réponse complète. La disparition est une observation réelle et porteuse d'espoir, mais ce cas unique ne peut pas nous dire ce qui l'a causée : la maladie initiale de P41 était évaluable mais non mesurable de façon fiable, l'enfant avait reçu une nouvelle radiothérapie et une chimiothérapie avant les TAA-T, la réponse était tardive et l'essai ne comportait pas de groupe témoin.

Gomez et al. / Nature Medicine CC BY-NC-ND 4.0

C'est l'observation la plus frappante de l'essai, mais aussi son histoire causale la plus fragile. L'histoire

naturelle de la tumeur est incomplètement définie. La quantité de tumeur viable au départ était difficile à confirmer. La nouvelle radiothérapie et la chimiothérapie ont précédé les cellules. La réponse était tardive et il n'y avait pas de groupe témoin.

Les données immunologiques ne comblent pas cette lacune. L'étude a utilisé un **test ELISpot**, un test de laboratoire qui détecte les signaux libérés par des lymphocytes T individuels lorsqu'ils réagissent à une cible choisie. Les cellules fabriquées pour P41 étaient négatives selon les règles d'analyse initiales de l'étude. Un résultat positif n'est apparu qu'avec une nouvelle analyse moins stricte, puis a été retiré en raison d'un risque de faux positifs ; la plaque du test était fissurée, une fuite était possible et il ne restait aucun produit pour répéter le test. Les chercheurs n'ont pas non plus pu suivre les cellules perfusées à l'aide de leurs signatures uniques de récepteurs des lymphocytes T, appelées **clonotypes**. Il ne restait aucun produit pour déterminer quelles signatures appartenaient à la perfusion, et les échantillons ultérieurs de cellules immunitaires mélangées prélevées dans le sang n'ont servi qu'à une analyse générale, non à une comparaison directe entre le produit et le sang. Les échantillons disponibles ne pouvaient donc pas établir directement la persistance ou l'expansion à long terme de cellules issues du produit perfusé.

> **Que peuvent montrer ces tests immunologiques ?**
>
> ELISpot demande si des lymphocytes T libèrent un signal lorsqu'ils sont exposés en laboratoire à une cible choisie. Le suivi des signatures de récepteurs demande si les mêmes familles de lymphocytes T présentes dans le produit perfusé peuvent ensuite être retrouvées et mesurées dans le sang ou les tissus. Un résultat convaincant pourrait étayer une chaîne allant de la reconnaissance de la cible à la persistance, sans toutefois prouver que les cellules ont causé une réponse clinique. Ici, les problèmes techniques et l'absence d'échantillons appariés ont laissé incomplète même cette chaîne d'indices.

L'étude n'a donc pas démontré que les cellules perfusées chez P41 reconnaissaient les cibles prévues, restaient dans l'organisme ou causaient la réponse complète.

P35 : plus de 31,8 mois, puis la fin du suivi

P35 a rejoint l'essai à l'âge de 14 ans avec un médulloblastome de grade 4, un cancer cérébral de haut grade, diagnostiqué pour la première fois à l'âge de 7 ans. Au moment de l'inclusion, la maladie avait récidivé trois fois et le patient avait reçu **17 traitements dirigés contre la maladie**.

Après les TAA-T, l'article rapporte une stabilité prolongée à l'imagerie sans traitement antitumoral supplémentaire. Les données sources documentent un intervalle sans maladie de plus de **31,8 mois depuis la première perfusion**. À ce moment-là, P35 a quitté l'étude. Dans les statistiques de l'étude, l'observation a été **censurée** : le suivi s'est arrêté là, sans supposer ce qui s'est passé ensuite. Il ne faut pas prolonger cet intervalle jusqu'à la date de clôture finale de l'article.

Au départ, la maladie ne pouvait ni être mesurée de façon fiable ni être assez bien évaluée sur les images pour classer une réponse. Les nombreux traitements antérieurs et l'absence de comparateur randomisé rendent impossible l'attribution de cet intervalle à une intervention particulière.

P36 : chirurgie et chimiothérapie avant, traitement ciblé après

P36 a rejoint l'essai à l'âge de 14 ans avec un glioblastome pédiatrique qui avait récidivé après une progression sous chimiothérapie standard associée à la radiothérapie et sous un **inhibiteur expérimental de PARP**, un médicament destiné à bloquer l'une des voies utilisées par les cellules tumorales pour réparer leur ADN endommagé. La tumeur avait progressé environ trois mois avant la première perfusion ; une nouvelle intervention chirurgicale et une chimiothérapie par témozolomide ont suivi avant les TAA-T.

Aucun traitement dirigé contre la maladie n'a été administré pendant la période active du traitement TAA-T, mais après la dernière perfusion, P36 a reçu pendant sept mois un **inhibiteur de CDK4/6**, un traitement ciblé conçu pour ralentir la division cellulaire. Les données sources documentent un intervalle sans maladie de plus de **51,6 mois depuis la première perfusion**, toujours en cours à la date de clôture de l'étude.

Cet intervalle est le plus long des trois. Il s'inscrit aussi dans une séquence comprenant chirurgie, chimiothérapie, TAA-T et traitement ciblé ultérieur. L'essai ne peut pas séparer leurs effets.

Pourquoi « après » ne peut pas devenir « à cause de »

Ces récits individuels comptent précisément parce que leurs limites restent à leurs côtés.

ReMIND n'était pas randomisé, ne comportait aucun groupe témoin concomitant et n'était ni assez grand ni conçu pour vérifier si le traitement fonctionnait. Les bras B et C regroupaient des diagnostics, des quantités de maladie, des traitements antérieurs et des évolutions attendues différents ; leur mise en commun était un choix descriptif effectué après que les chercheurs eurent vu les données. Le bras C ajoutait une chimiothérapie réduisant les cellules immunitaires avant la perfusion, contrairement au bras B. Certains patients ont suivi d'autres traitements après les TAA-T. Les personnes restées sans progression avaient très peu de tumeur visible au départ, ce qui peut en soi influencer le résultat.

ClinicalTrials.gov et l'article comptent la participation différemment. Le registre indique actuellement 33 personnes incluses et concentre sa principale mesuré de sécurité sur les 42 premiers jours. L'article et le protocole partent de 51 personnes ayant consenti, signalent que 33 ont été perfusées et décrivent leurs principales questions comme la sécurité, la possibilité de fabriquer et d'administrer le traitement, et la dose à retenir pour la suite. Le présent article utilise les définitions de la publication et du protocole au lieu de fusionner les deux systèmes de comptage.

Aucune de ces réserves ne rend les trois intervalles sans importance. Elles déterminent le type d'importance que les données peuvent porter.

Le résultat est un **signal préliminaire** : une raison de tester la stratégie dans une étude conçue pour estimer le bénéfice, avec des mesures biologiques plus claires et un groupe comparateur capable de distinguer le traitement de la sélection des patients, du calendrier et des autres soins. Ce n'est pas la preuve que trois enfants ont été guéris par des lymphocytes T. Ce n'est pas la preuve que les cellules

ont franchi la barrière hémato-encéphalique — la frontière protectrice entre le sang circulant et le tissu cérébral — puis tué les tumeurs. Ce n'est pas un traitement que les familles peuvent actuellement demander en dehors de la recherche.

Et maintenant ?

La question pratique de ReMIND — pouvait-on fabriquer et administrer le traitement ? — nécessite deux décomptes. Un produit TAA-T à la première dose prévue par l'essai ou à une dose supérieure a été fabriqué pour 41 des 48 patients dont le sang avait été prélevé, tandis que 33 des 51 patients ayant consenti ont reçu au moins une perfusion. Le processus de fabrication du traitement s'est aussi amélioré pendant l'essai. Les histoires cliniques justifient de poursuivre les travaux, mais l'étude suivante devra poser une autre question.

Les chercheurs devront établir si les cellules reconnaissent de manière fiable leurs cibles prévues, où elles se rendent, combien de temps elles persistent et si les résultats s'améliorent par rapport à d'autres soins. Des études plus grands seront aussi nécessaires pour caractériser les effets nocifs rares. Un futur essai conçu pour tester le bénéfice devra préserver les distinctions que cette étude de phase 1 ne pouvait pas résoudre : type de tumeur, quantité de maladie, chimiothérapie avant la perfusion, traitements antérieurs et traitements administrés ensuite.

Pour les familles confrontées aux tumeurs cérébrales pédiatriques, l'incertitude n'est pas la même chose que le vide. Trois longs intervalles peuvent mériter l'attention sans être transformés en promesse. La forme d'espoir la plus respectueuse est celle qui dit la vérité sur tout ce qui reste inconnu.

> **Note éditoriale : ce que les nombres ne peuvent pas porter**
>
> Il est naturel de souhaiter que cette histoire se termine par la guérison de chaque enfant. Ce n'est pas le cas. ReMIND a été mené dans des maladies où les familles peuvent être confrontées à des choix terribles et où les cliniciens doivent agir sans savoir si un traitement expérimental aidera, n'aura aucun effet ou causera du tort.
> L'étude a enregistré de longs intervalles sans maladie. Elle a aussi enregistré des événements indésirables graves et le décès de P27. Les investigateurs ont jugé cet événement mortel possiblement lié aux TAA-T et probablement lié à la maladie sous-jacente ; l'imagerie était compatible avec une progression. Cette incertitude ne peut pas être résolue après coup et ne doit pas être transformée en accusation.
> Le code P27 protège la vie privée d'un enfant. Il ne devrait pas rendre cet enfant abstrait. Derrière chaque numéro de patient se trouvaient une jeune personne, une famille prenant des décisions sous pression et une équipe clinique responsable des soins dans des circonstances où aucune option n'apportait de certitude. Leur participation ne les obligeait pas à produire un résultat porteur d'espoir ou « héroïque », et un décès ne devient pas un prix acceptable simplement parce que la recherche future pourra en tirer des enseignements.
> Le progrès médical ne repose pas uniquement sur les traitements qui guérissent. Une étude

> de phase 1 peut aussi établir ce qui peut être fabriqué et administré, identifier une dose à tester davantage, montrer quels effets nocifs exigent une attention particulière et indiquer comment un protocole doit changer. Ces connaissances ne rachètent pas la souffrance. Elles créent l'obligation de la rapporter honnêtement, de s'en servir pour rendre les études suivantes plus sûres et de se souvenir des personnes qui l'ont rendue possible.

Résumé clair

ReMIND était un essai précoce de phase 1 portant sur des lymphocytes T cultivés à partir du sang de chaque participant et multipliés en laboratoire afin de réagir à trois protéines pouvant être présentes dans les cellules cancéreuses. Parmi 51 enfants et jeunes adultes atteints de tumeurs à haut risque du cerveau ou de la moelle épinière ayant consenti, 48 ont eu un prélèvement sanguin, 41 ont obtenu un produit fabriqué à la première dose prévue ou à une dose supérieure, et 33 ont reçu au moins une perfusion. La plupart des problèmes de santé consignés étaient légers ou modérés, mais trois patients perfusés ont présenté des événements graves ou plus sévères considérés comme au moins possiblement liés ; deux ont connu de graves événements de gonflement du cerveau ou de la tumeur possiblement liés, dont un décès qui a satisfait la règle de l'essai limitant la dose. Dans le groupe atteint d'une tumeur agressive du tronc cérébral, aucune image n'a montré une réduction ou une disparition suffisante pour atteindre le seuil de réponse prédéfini par l'essai. Dans les groupes hors du tronc cérébral, trois jeunes patients ont connu des intervalles sans maladie dépassant 31,8, 41,2 et 51,6 mois après la première perfusion, dont une réponse complète selon les critères d'imagerie. Le suivi s'est arrêté lorsqu'un patient a quitté l'étude ; les deux autres intervalles étaient toujours en cours à la date de clôture. L'essai ne comportait pas de groupe témoin, n'était pas conçu pour établir un bénéfice et ne peut pas montrer que la thérapie expérimentale par lymphocytes T a causé ces résultats.

Vérification sans détour

Ce que montre l'article : Un produit personnalisé de lymphocytes T visant trois protéines associées aux tumeurs a été fabriqué à la première dose prévue par l'essai ou à une dose supérieure pour 41 des 48 patients dont le sang avait été prélevé ; 33 des 51 patients ayant consenti ont reçu au moins une perfusion. Un modèle statistique a sélectionné une dose à tester ultérieurement. L'essai a documenté les problèmes de santé survenus et enregistré trois longs intervalles sans maladie après la perfusion.

Ce qui est prometteur mais non démontré : Que les lymphocytes T expérimentaux aient contribué au contrôle de la maladie chez certains patients, en particulier ceux qui avaient très peu de tumeur visible au départ, et qu'ils puissent devenir cliniquement utiles après des essais contrôlés.

Ce que l'article ne montre pas : Que le traitement a guéri trois enfants ; qu'il a causé la réponse complète ou les intervalles prolongés ; qu'il a été démontré que les cellules perfusées à P41 recon-

naissaient les cibles prévues ou restaient dans l'organisme ; que l'approche fonctionne dans cette tumeur agressive du tronc cérébral ; ni que le traitement est disponible ou largement sûr.

Principales limites : Il s'agissait d'une étude précoce de sécurité et de dose dans laquelle chacun connaissait le traitement et aucun patient n'était assigné au hasard à un groupe comparateur ; 33 patients aux diagnostics différents ont été perfusés ; les premiers signes de bénéfice n'étaient pas la question principale ; la survie était mesurée à partir de points de départ différents selon les groupes ; le bras C ne comptait que quatre patients perfusés et employait une chimiothérapie réduisant les cellules immunitaires avant la perfusion ; certains patients ont reçu d'autres traitements ; les trois cas exceptionnels ne présentaient pas au départ une zone tumorale dont la taille pouvait être mesurée de façon fiable sur les images — P41 avait néanmoins une maladie visible que les médecins pouvaient suivre, tandis que P35 et P36 ne pouvaient pas être assez bien évalués pour classer une réponse ; les données de laboratoire ne pouvaient pas relier directement les cellules perfusées aux résultats ultérieurs ; et un événement mortel a satisfait la règle de toxicité la plus sévère de l'essai.

Quel degré de confiance un lecteur non spécialiste devrait-il accorder à ces résultats ? Une confiance élevée dans les résultats étroits concernant la fabrication et l'administration du traitement ainsi que les problèmes de santé consignés dans ce groupe. Une confiance élevée dans le fait que les trois intervalles documentés se sont produits après la perfusion. Une faible confiance dans l'idée que la thérapie expérimentale par lymphocytes T a causé ces résultats, car l'essai n'était pas conçu pour répondre à cette question.

Sources

Gomez et al., Multi-antigen-targeting T cells in pediatric central nervous system tumors: a phase 1 trial, Nature Medicine 32, 2481-2493 (2026)
https://doi.org/10.1038/s41591-026-04449-9

Author Correction, Nature Medicine (22 July 2026), DOI 10.1038/s41591-026-04593-2
https://www.nature.com/articles/s41591-026-04593-2

ClinicalTrials.gov, NCT03652545
https://clinicaltrials.gov/study/NCT03652545