

# COALA : un consortium national pour guérir les cancers du poumon avec addictions oncogéniques

V. Albinet<sup>1</sup>, O. Calvayrac<sup>2</sup>, J. Mazières<sup>1</sup>, les membres du consortium COALA<sup>3</sup>

Le cancer du poumon est le cancer qui présente le taux de décès le plus élevé dans le monde. Ces dernières décennies, une meilleure compréhension de son évolution et de sa biologie a conduit à de nouvelles stratégies thérapeutiques. L'un des défis les plus évidents dans le traitement du cancer du poumon réside dans les thérapies ciblées. Grâce au profilage moléculaire, la majorité des patients atteints d'un cancer du poumon bénéficient d'un séquençage à haut débit. Près de la moitié présentent des altérations moléculaires potentiellement ciblables. Certaines altérations telles que les mutations EGFR, ALK, ROS1, BRAF bénéficient clairement de thérapies ciblées avec un taux de réponse et une survie sans progression (SSP) satisfaisants, mais cela ne parvient généralement pas à se traduire par une nette amélioration de la survie globale (SG) ou une guérison définitive. Cela est principalement dû à l'apparition précoce et constante de mécanismes de résistance. Par ailleurs, certaines autres altérations, dont KRAS (qui est la plus fréquente) ou MET, ont récemment bénéficié de nouvelles stratégies thérapeutiques mais, là aussi, avec un bénéfice encore limité. Labellisé en 2024 par l'Institut national du cancer (INCa), le projet COALA (*Cure Oncogene-Addicted Lung Adenocarcinoma*) fédère un consortium national de recherche dédié aux cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) présentant des addictions oncogéniques. Coordonné par le Pr Julien Mazières, onco-pneumologue au CHU de Toulouse et professeur à l'Université de Toulouse, COALA regroupe 16 équipes multidisciplinaires unies autour d'un objectif commun : améliorer les connaissances, optimiser les traitements et augmenter la survie des patients (figure 1). Le consortium réunit biologistes, cliniciens, bio-informaticiens, immunologistes, mathématiciens, sociologues, associations de patients et partenaires privés (figure 2, p. 138). L'ambition : surmonter les résistances aux thérapies ciblées par des traitements innovants, personnalisés et curatifs.

<sup>1</sup> Centre hospitalier universitaire de Toulouse.

<sup>2</sup> Centre de recherche en cancérologie de Toulouse (CRCT), Université de Toulouse, Inserm, CNRS, Toulouse.

<sup>3</sup> Consortium COALA – [www.coala-lung.org](http://www.coala-lung.org)

## Un programme structuré autour de 6 grands axes de recherche (work packages)

Le programme intégré de recherche s'articule autour de 6 axes codirigés par des binômes chercheur-clinicien,

assurant une synergie entre recherche fondamentale et application clinique pour améliorer le pronostic des CBNPC à signatures moléculaires spécifiques (figure 3, p. 138).

### WP1 : cibler la maladie résiduelle pour prévenir les rechutes

**Responsables :** Olivier Calvayrac, Aurélie Swalduz

Ce work package (WP) explore les mécanismes de persistance tumorale, en se concentrant sur les cellules tolérantes aux thérapies ciblées (DTP), impliquées dans la maladie résiduelle (MRD) et les rechutes des CBNPC oncogène-dépendants (EGFR, ALK, ROS1, BRAF<sup>V600E</sup>).

Il vise à mettre en évidence des vulnérabilités exploitables dans une visée thérapeutique, en s'appuyant sur une approche intégrée mêlant modèles précliniques, essais cliniques et modélisation mathématique.

### WP2 : s'attaquer aux cibles émergentes et résistantes aux traitements

**Responsables :** Alexis Cortot, Sandra Ortiz-Cuaran

Ce WP se concentre sur des altérations oncogéniques encore peu sensibles aux traitements actuels, notamment KRAS, BRAF, MET et les réarrangements de NRG1.

Il développe de nouveaux modèles expérimentaux pour étudier les mécanismes de résistance, qu'ils soient génomiques ou non génomiques, et conçoit des stratégies thérapeutiques innovantes adaptées à ces cibles complexes.

### WP3 : explorer et cibler le microenvironnement tumoral

**Responsables :** Éric Tartour, Marie Wislez

Ce WP analyse les composantes immunes et non immunes du microenvironnement tumoral dans les CBNPC avec addictions oncogéniques, afin de mieux comprendre leur impact sur la réponse aux traitements.

Il vise à identifier des profils tumoraux immunogéniques et à développer des stratégies combinées, associant thérapies ciblées et immunothérapies innovantes, telles que les cellules CAR-T ou les anticorps spécifiques.

**Figure 1** ■ Institutions partenaires du réseau COALA.

#### WP4 : comprendre les formes précoces du CBNPC oncogène-dépendant

##### Responsables : Marco Alifano, Diane Damotte

Ce WP se concentre sur les CBNPC avec addictions onco-géniques diagnostiqués à un stade précoce, représentant environ 25 % des cas. Il étudie l'épidémiologie moléculaire, les interactions hôte-tumeur ainsi que l'impact de l'environnement sur l'évolution de la maladie.

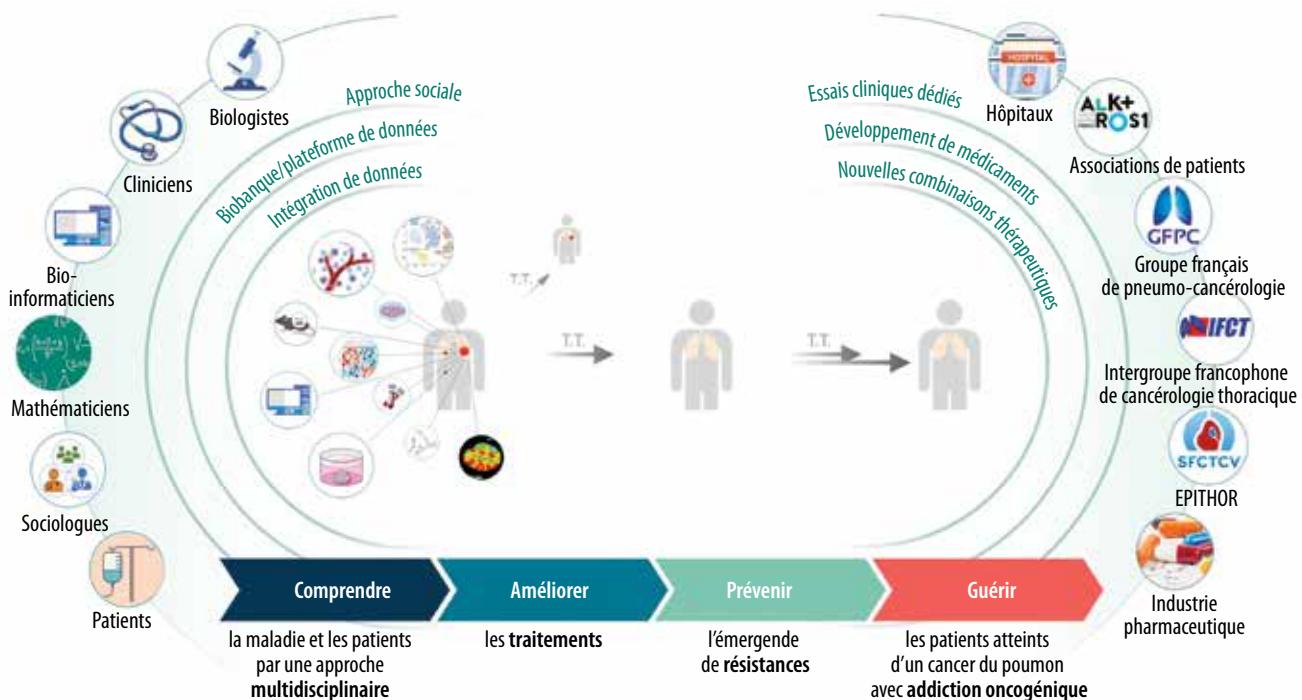
L'objectif est d'affiner les stratégies thérapeutiques personnalisées et de développer des essais translationnels, en s'appuyant notamment sur les données du registre EPITHOR.

#### WP5 : intégration méthodologique et innovation technologique

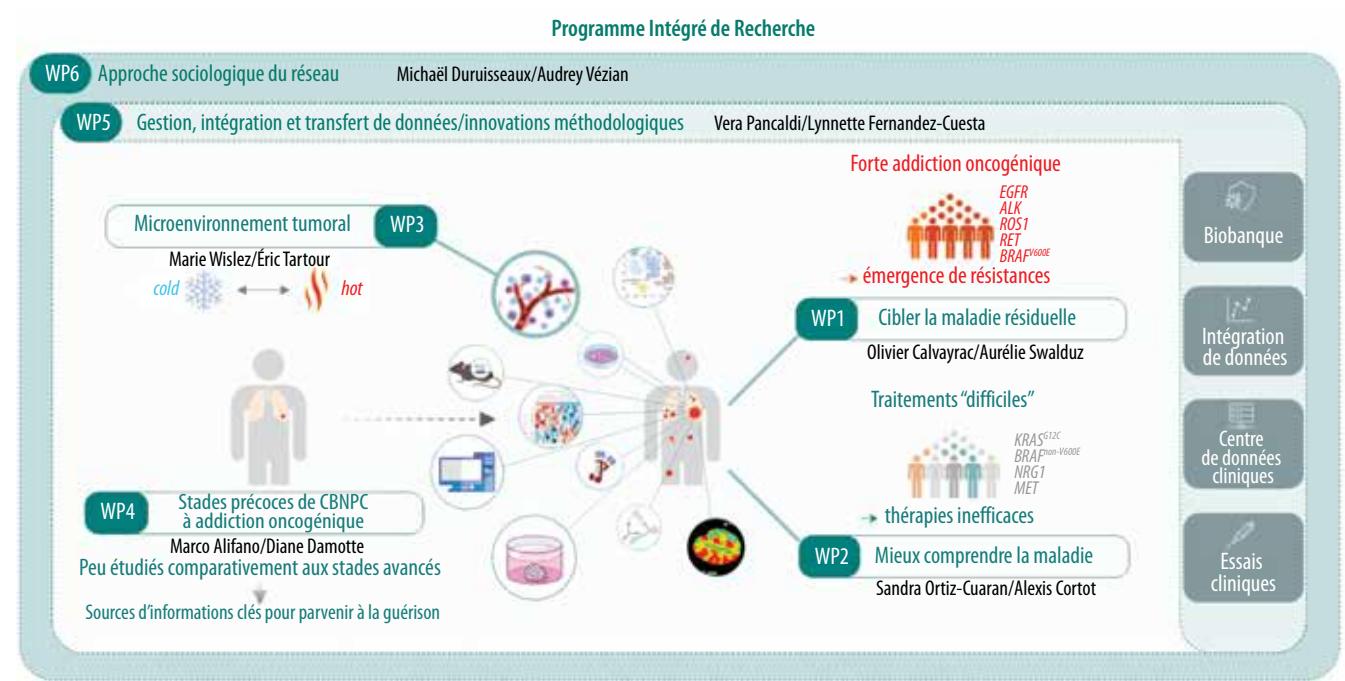
##### Responsables : Lynnette Fernandez-Cuesta, Vera Pancaldi

Ce WP vise à mutualiser, structurer et analyser les données multi-échelles issues des travaux du réseau COALA. Il mobilise des outils FAIR (Findable, Accessible, Interoperable, Reusable), des approches d'intelligence artificielle, des modèles computationnels ainsi que des technologies avancées de phénotypage multi-omique (biopsies liquides, xénogreffes dérivées de patients (PDX) et de plateformes sans code.

**Figure 2** ■ COALA est un consortium multidisciplinaire réunissant expertises médicales, scientifiques, sociales et technologiques. Il associe hôpitaux, associations de patients, groupes coopérateurs, bases de données et industriels, avec l'objectif de guérir.



**Figure 3** ■ Programme intégré de recherche de COALA.



Son ambition est double : améliorer l'accès à ces ressources et développer des interfaces d'intégration facilitant l'analyse transversale des données, afin de stimuler l'émergence de projets collaboratifs et accélérer les découvertes translationnelles au sein du consortium.

### WP6 : approche sociologique du réseau et implication des patients

#### Responsables : Audrey Vézian, Michaël Duruisseaux

Ce WP propose une approche sociologique au travers de l'analyse de l'organisation et du fonctionnement du réseau COALA, en étudiant les dynamiques collaboratives et les enjeux de gouvernance liés à la mise en place d'un réseau académique décentralisé aux approches transdisciplinaires. Il évalue, notamment, l'accès aux échantillons biologiques et les pratiques collaboratives.

Ce WP intègre également les associations de patients dans la coconstruction des projets, afin d'évaluer notamment les effets neurocognitifs des traitements, tels que les troubles liés aux inhibiteurs ALK, et de contribuer au développement d'un réseau médicopsychosocial.

### Ensemble pour progresser

COALA incarne une approche innovante de la recherche translationnelle sur les cancers du poumon, en fédérant des expertises diversifiées et en s'appuyant sur des technologies de pointe. Le consortium vise à transformer durablement la prise en charge de ces cancers complexes, en améliorant significativement la survie et la qualité de vie des patients. Son ambition est claire : identifier et surmonter les résistances thérapeutiques afin d'ouvrir de nouvelles perspectives de guérison.

#### Remerciements

Le programme COALA (Cure Oncogene-Addicted Lung Adenocarcinoma), porté par le CHU de Toulouse, bénéficie du financement de l'Institut National du Cancer (LABREXCOMP24-001 – Inca\_18791) dans le cadre de la promotion et de l'accréditation des Réseaux de Recherche d'Excellence contre les cancers à mauvais pronostic (2024-2029).

V. Albinet et O. Calvayrac déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

J. Mazières déclare avoir des liens d'intérêts avec Roche, AstraZeneca, Pierre Fabre, Takeda, BMS, MSD, Pfizer, Jiangsu Hengrui, Blueprint, Daiichi Sankyo, Novartis, Amgen et Illumina.

### Prochain numéro

#### Parution en décembre

##### Dossier :

##### Bilan diagnostique des cancers du poumon

Coordonné par le Pr Nicolas Girard (Paris)



Abonnez-vous sur [www.edimark.fr](http://www.edimark.fr) ou p. 114