

Prix du chercheur émérite de la SCR : la D^{re} Joan Wither

Quelle a été votre première pensée lorsque vous avez appris que vous remportiez ce prix?
J'étais heureuse et honorée.

Vous êtes professeure aux départements de médecine et d'immunologie de l'Université de Toronto et chercheuse principale au Schroeder Arthritis Institute du Krembil Research Institute. Vous êtes également rhumatologue au University Health Network, où vous occupez le poste de directrice du STAT (évaluation urgente) et des cliniques de maladies rhumatismales auto-immunes précoces

Pourquoi êtes-vous devenue rhumatologue? Qu'est-ce qui vous a influencée dans ce choix?

Lorsque j'étudiais la médecine à l'Université de l'Alberta, j'ai découvert l'immunologie (lorsque la discipline n'en était qu'à ses balbutiements) et je me suis intéressée au système immunitaire. Cela m'a amenée à choisir l'immunologie aux National Institutes of Health. J'y ai travaillé dans plusieurs services cliniques en rotation, dont le service de la rhumatologie où je me souviens avoir vu des patients atteints de lupus et le service d'immunologie dirigé par Tony Fauci où l'on étudiait les patients atteints de maladies granulomateuses comme la GPA. Dans le cadre de cette spécialisation, nous avons pu assister à des conférences données par plusieurs immunologues de renommée mondiale, dont certains ont plus tard reçu un prix Nobel. J'ai développé une fascination pour les anomalies immunitaires qui engendrent des maladies, en particulier la maladie rhumatismale. Lorsque j'ai déménagé à Toronto pour faire ma résidence en médecine interne, l'un de mes premiers choix de spécialisation était la rhumatologie, mais je n'y ai malheureusement vu pratiquement aucun patient qui souffrait d'une maladie systémique, car la plupart d'entre eux souffraient d'arthrose et de rhumatisme des tissus mous. J'ai ainsi presque changé d'avis et je me suis retrouvée en gastro-entérologie, mais j'ai finalement été convaincue de postuler en rhumatologie (ce que je n'ai jamais regretté!).

Selon vous, quelles sont les qualités d'un chercheur et rhumatologue émérite?

Une nature curieuse – On doit toujours vouloir comprendre le pourquoi ou savoir comment fonctionnent les choses, et avoir la passion nécessaire pour résoudre les casse-tête. De la persévérance et une bonne résistance – Lorsque vous faites des travaux expérimentaux, souvent les choses ne fonctionnent pas du pre-



mier coup et doivent être résolues. Et cela vient avec de nombreux rejets! Les demandes de subvention sont plus susceptibles d'être rejetées que d'être acceptées. Les soumissions manuscrites sont souvent rejetées au début, ou à tout le moins, elles doivent être révisées. Cela exige en définitive de l'humilité.

Votre programme de recherche translationnelle se concentre sur les maladies rhumatismales auto-immunes systémiques (MRAS), notamment le lupus érythémateux disséminé (LED), la maladie de Sjögren et la sclérose systémique. Quels sont les objectifs de ce programme ?

Les MRAS ont souvent déjà causé des dommages irréversibles aux organes lors du diagnostic. Bien que les anticorps antinucléaires (AAN) soient présents des années avant l'apparition de la maladie, ils ne peuvent pas être utilisés pour prédire avec précision le développement de la maladie parce qu'on les trouve également chez de nombreuses personnes en bonne santé, dont la majorité ne développeront pas de MRAS. Un traitement précoce pourrait prévenir une grande partie des dommages aux organes lors du diagnostic de MRAS. À l'heure actuelle, les connaissances sur les changements immunologiques qui distinguent les individus qui ont des anticorps antinucléaires positifs de ceux atteints de MRAS et distinguent les individus qui développeront

la maladie de ceux qui ne la développeront pas, sont insuffisantes pour déterminer les personnes à haut risque de développer une maladie et quelles voies immunitaires devraient être ciblées. (Nos objectifs sont de répondre à ces questions et de combler cette lacune en matière de connaissances.)

Pour répondre à ces questions, j'ai créé la clinique des maladies rhumatismales auto-immunes précoces, dans laquelle les personnes AAN+ qui ne remplissent pas ou insuffisamment les critères cliniques pour un diagnostic de MRAS (ANA+NS) font l'objet d'un suivi longitudinal, avec un prélèvement sanguin pour la biobanque au début de l'étude, puis chaque année (ou plus tôt si de nouveaux symptômes apparaissent). À ce jour, près de 400 sujets ont été recrutés, dont environ les deux tiers ont des AAN+ sans diagnostic de MRAS, 15 % d'entre elles présentant une progression clinique lors du suivi. Grâce à cette cohorte unique, mon laboratoire a fait des percées importantes dans la compréhension des processus immunologiques qui mènent au développement d'AAN+, favorisent la progression et distinguent les patients AAN+ sans MRAS des patients atteints de MRAS précoce non traités. Plus précisément, nous avons montré que de nombreuses caractéristiques immunologiques considérées comme spécifiques aux MRAS, telles qu'une augmentation des proportions de cellules qui sécrètent des anticorps et les lymphocytes T qui les soutiennent, sont également observées chez les patients qui ont des AAN+NS, ce qui suggère qu'ils sont associés à la production d'auto-anticorps. Chez les patients qui ont des AAN+NS, l'auto-immunité symptomatique semble contrôlée par une expansion des cellules T régulatrices, alors que dans les cas de MRAS, cette expansion s'atténue et s'accompagne d'augmentations de sous-ensembles immunitaires T pro-inflammatoires (Th2 et Th17) et innés (CD14+ mDC et monocytes intermédiaires).

Votre laboratoire a produit un grand nombre de travaux analysant les bases génétiques de la maladie chez des souches de souris atteintes de lupus, qui ont fourni une base conceptuelle pour notre compréhension de la pathogenèse du LED chez l'homme. Vous avez également contribué aux efforts internationaux des Genomewide association studies (GWAS) et d'ImmunoChip qui ont conduit à l'identification de nouveaux loci de risque génétique dans le LED. Plus récemment, vos travaux ont permis de mieux comprendre comment les interférons perturbent la fonction immunitaire pour favoriser le développement des MRAS et influencer l'évolution de la maladie dans le LED. Grâce à la création d'une nouvelle cohorte d'individus présentant des anticorps antinucléaires suivis de manière longitudinale, vous avez identifié des biomarqueurs associés à un risque accru de développement de maladies auto-immunes chroniques et commencé à élucider les événements immunologiques qui entraînent la transition d'une auto-immunité asymptomatique à la maladie. Enfin, vos recherches ont permis d'identifier de nouveaux biomarqueurs permettant la stratification des patients atteints de néphrite lupique

en fonction de leur réponse au traitement et de l'évolution rénale à long terme.

Pouvez-vous nous en dire plus sur vos recherches sur le LED et leurs principales conclusions?

Définition du rôle des interférons (IFN) dans les MRAS. Des niveaux élevés d'expression génique induite par les IFN sont une caractéristique des MRAS, en particulier du LED, et mon laboratoire a fourni plusieurs informations clés sur le rôle des IFN dans ces affections. Nous avons été les premiers à démontrer de manière concluante que les niveaux d'expression génique induite par les IFN dans le sang sont relativement stables malgré les fluctuations de l'activité de la maladie dans le LED et ne peuvent donc pas être utilisés pour prédire les poussées imminentes. Nous avons plutôt montré que des niveaux élevés d'expression génique induite par les IFN prédisent une évolution plus grave de la maladie nécessitant un traitement plus agressif. Nous avons également exploré les mécanismes immunitaires par lesquels l'IFN exacerbe la maladie. Nous avons montré que les niveaux sériques d'IFN dans le LED sont suffisants pour perturber la fonction des lymphocytes B, ce qui entraîne une activation accrue des lymphocytes B après la liaison du récepteur des lymphocytes B. À l'aide d'un nouveau modèle murin doté d'un répertoire de lymphocytes B enrichi en réactivité à l'ADN double brin, auquel on a injecté un adénovirus produisant de l'IFN, ainsi que d'un *knock-out* spécifique des lymphocytes B pour le récepteur de l'IFN α , nous avons montré que l'IFN agit directement sur les lymphocytes B pour perturber leur fonction, surmontant ainsi les multiples mécanismes de tolérance des lymphocytes B, ce qui entraîne la production d'auto-anticorps. Collectivement, ces études indiquent l'importance de l'IFN en tant que cible thérapeutique dans le LED, ce qui est corroboré par les récents essais concluants de l'anifrolumab, un anticorps monoclonal anti-récepteur de type 1 de l'IFN, dans le LED.

Développement d'outils visant à améliorer les résultats thérapeutiques dans le traitement de la néphrite lupique. En tant que co-instigatrice de LuNNET, une collaboration entre rhumatologues, néphrologues et pathologistes visant à étudier les maladies rénales dans le cas du LED, j'étais chargée de créer une vaste biobanque d'échantillons d'ADN, de sérum, d'ARN et d'urine provenant de patients atteints de LED avec ou sans néphrite suivis de manière longitudinale. L'un des points forts de cette biobanque était qu'elle comptait environ 100 patients dont l'échantillon de référence avait été prélevé au moment d'une biopsie rénale. Cette ressource inestimable a attiré des financements des IRSC, de l'industrie et du public américain (Alliance for Lupus Research) et a conduit à l'identification de nouveaux biomarqueurs moléculaires, sérologiques et urinaires pour la néphrite, ce qui a donné lieu à une demande de brevet. Nous avons récemment démontré l'utilité de ces biomarqueurs urinaires pour surveiller et prédire les réponses au traitement et nous travaillons actuellement à leur développement en tant que test clinique. Dans le cadre d'expériences en cours, nous cher-

Entrevue avec la D^{re} Joan Wither – Prix du chercheur émérite

(suite)



La D^{re} Joan Wither recevant son prix des mains de la présidente de la SCR, la D^{re} Trudy Taylor, lors de l'Assemblée scientifique annuelle de la SCR à Calgary, qui s'est tenue en février 2025.

chons à stratifier les patients en fonction des résultats rénaux à long terme au moment de la poussée rénale. À cette fin, nous examinons la capacité des niveaux d'expression génique induits par l'IFN dans les biopsies rénales (mesurés par cytométrie de masse par imagerie à l'aide de notre panel spécifique de protéines induites par l'IFN) et divers marqueurs sérologiques (NET, IFN α) à prédire les réponses au traitement. Cela permettra d'intensifier le traitement chez les patients présentant un risque de mauvais pronostic, améliorant ainsi les résultats à long terme.

Examen des mécanismes immunitaires qui conduisent à des poussées d'activité de la maladie dans le LED. Chez la majorité des patients, le LED est une maladie récidivante et rémittente. À l'heure actuelle, les mécanismes immunitaires qui favorisent/déclenchent les poussées et, à l'inverse, maintiennent la rémission de la maladie sont inconnus. Pour répondre à cette question, des patients atteints de LED ayant récemment connu une poussée (< 1 mois) ou une rémission prolongée (au moins 1 an) ont été recrutés, et leur sang a été prélevé au début de l'étude, puis tous les 6 mois pendant au moins 2 ans. À l'aide de la cytométrie en flux pour réaliser un profilage complet des sous-ensembles immunitaires du sang périphérique, les changements immunitaires chez les patients atteints de LED ont été classés en cinq groupes contenant de manière variable des patients atteints de LED active et quiescente et présentant des phénotypes cliniques distincts. Il est à noter que les patients caractérisés par une augmentation des lymphocytes T auxiliaires périphériques, des lymphocytes B activés et des lymphocytes B associés à l'âge étaient les plus susceptibles de présenter une poussée au début de l'étude,

ainsi que de rester actifs ou de présenter une poussée au cours de l'année suivante s'ils acquéraient ou conservaient ce phénotype lors du suivi. Ces résultats réaffirment l'importance du contrôle de l'activation des cellules B dans la prise en charge du LED, ce qui a été renforcé par les résultats des essais sur les cellules CAR-T CD19, où une déplétion efficace des cellules B a conduit à des rémissions prolongées.

Y a-t-il d'autres domaines d'intérêt sur lesquels vous aimeriez concentrer vos recherches à l'avenir?

Je m'intéresse beaucoup aux causes des poussées de la maladie et je souhaite déterminer si le type de déclencheur joue un rôle dans la définition de l'hétérogénéité des maladies. J'aimerais aussi savoir si nous pouvons manipuler le système immunitaire pour rétablir sa tolérance et prévenir les maladies.

Quelles sont vos autres passions en dehors de la rhumatologie et de l'enseignement médical?

Le golf et le conditionnement physique. Je joue au golf deux à trois fois par semaine en été. Je suis également des cours de conditionnement physique deux fois par semaine tout au long de l'année et je pratique d'autres activités cardiovasculaires/physiques deux à trois fois par semaine.

Trouvez-vous qu'il existe une synergie entre vos recherches et votre travail clinique auprès des patients?

Si oui, pouvez-vous donner des exemples?

Oui, il existe une synergie. Il n'est pas rare que les questions de recherche découlent de problèmes liés à la prise en charge des patients ou de questions soulevées par ces derniers. Par exemple, nous avons mené une étude visant à déterminer si la fatigue chez les personnes AAN+ était associée à des taux élevés de marqueurs inflammatoires et prédisait le développement de la maladie, car les patients me posaient souvent cette question. Nous avons démontré que ce n'était pas le cas, et je peux donc dire à mes patients que nous avons étudié cette question et montré qu'il n'y avait pas de lien avec un risque accru de progression. Nos études sur les biomarqueurs urinaires et sanguins sont nées de la volonté d'améliorer la prise en charge de la néphrite lupique en identifiant précocement les patients qui ne répondent pas au traitement conventionnel, afin de modifier leur traitement et d'améliorer les résultats.

Combien de tasses de café ou de thé vous faut-il pour passer une journée productive?

Je ne bois pas de caféine, donc ce n'est pas un problème pour moi.

Joan Wither, M.D., FRCPC, Ph. D.

Rhumatologue,

Département d'immunologie,

Faculté de médecine, Université de Toronto

Schroeder Arthritis Institute, Krembil Research Institute,

Cumming School of Medicine, Réseau universitaire de santé

Toronto (Ontario)