

# Chroniques génomiques

## Henrietta Lacks et les cellules HeLa

### Les leçons d'une histoire

Bertrand Jordan



Qui d'entre nous n'a pas travaillé, à un moment ou un autre de sa carrière, sur des cellules HeLa, cette lignée humaine utilisée dans pratiquement tous les laboratoires de biologie ? J'en ai moi-même cultivé dans les années 1970 [1], pour des travaux aujourd'hui bien oubliés... Je me souviens m'être interrogé sur leur provenance, et le nom (erroné) de « Helen Lane » reste dans ma mémoire... En fait - et cela a commencé à se savoir à cette époque - cette lignée avait été obtenue à partir d'un cancer cervical affectant une femme noire (on ne disait pas encore « Afro-américaine ») appelée Henrietta Lacks. Établie à partir d'un prélèvement dont elle n'avait pas été informée (et auquel elle n'avait évidemment pas consenti), cette lignée fut la première à pouvoir être cultivée indéfiniment *in vitro*, et elle eut une importance considérable dans le développement de la génétique humaine et même de la biotechnologie.

### Une lignée obtenue dans des conditions douteuses et qui a joué un rôle essentiel en biologie

L'histoire d'Henrietta Lacks et de ses cellules a déjà été évoquée par un article très documenté (et très intéressant)

paru il y a quelques années dans notre revue [2]. J'en résume ci-dessous les grandes lignes avant de passer aux derniers développements. Henrietta faisait partie de la classe ouvrière noire, en Virginie, et travaillait dans les plantations de tabac. Enceinte à 13 ans de son cousin au premier degré, David Lacks, elle l'épousa quelques années plus tard et eut en tout cinq enfants, le dernier né moins d'un an avant son décès. Son cancer, diagnostiqué début 1951, fut traité localement par des aiguilles de radium puis par radiothérapie aux rayons X ;



CoReBio PACA, case 901,  
parc scientifique de Luminy,  
13288 Marseille Cedex 9, France.  
[bertrand.jordan@univ-amu.fr](mailto:bertrand.jordan@univ-amu.fr)  
[brjordan@orange.fr](mailto:brjordan@orange.fr)

c'est à ce moment là qu'un prélèvement fut effectué. Réhospitalisée en août, elle mourut début octobre, à l'âge de trente et un ans - les métastases avaient alors envahi presque tous ses organes. Elle fut enter-

rée sans pierre tombale mais à proximité d'autres membres de sa famille ; cette dernière ne découvrit le prélèvement et l'existence de la lignée cellulaire que dans les années 1970, lorsque des chercheurs contactèrent plusieurs de ses membres afin d'effectuer des prises de sang pour des études génétiques complémentaires. La lignée HeLa allait être très largement utilisée, même si par la suite d'autres cultures cellulaires purent être établies à partir de divers cancers. Elle joua par exemple un rôle

essentiel dans la mise au point par Jonas Salk du vaccin contre la polyomyélite dans les années 1950, dans d'innombrables recherches sur le cancer, les maladies infectieuses ou la toxicologie. Le terme HeLa est présent dans 35 000 abstracts de *PubMed*<sup>1</sup>, et dans le texte de 11 000 brevets. La lignée poussait si bien qu'elle fut à l'origine d'un épisode fort embarrassant : à la fin des années 1960, on découvrit que nombre de lignées



Famille Lacks (© Creative Commons).

<sup>1</sup> L'article de *Nature* [9] avance le chiffre de 75 000 - personnellement je trouve 35 000 ce qui est déjà beaucoup - par exemple *C. elegans* ne revient que 10 000 fois.

humaines censées représenter divers tissus et largement utilisées dans les laboratoires étaient en fait des cellules HeLa. Contaminations introduites lors des « repiquages », les HeLa avaient rapidement supplanté la culture originelle grâce à leur croissance rapide [3-5]. Du coup, naturellement, bien des conclusions tirées à grands frais de leur étude ne tenaient plus, et des centaines d'articles devaient être rétractés. Cet épisode est théoriquement derrière nous : l'analyse des lignées est aujourd'hui facile et infaillible, par exemple en déterminant un profil de STR (*short terminal repeats*) comme pour les empreintes ADN, et on a appris à prendre plus de précautions pour leur culture afin d'éviter toute contamination. Pourtant, des données relativement récentes indiquent que le problème est loin d'avoir totalement disparu [6].

En tout cas, c'est à partir de 1973 que les enfants d'Henrietta Lacks prirent conscience que des cellules prélevées sur leur mère étaient utilisées dans de multiples laboratoires<sup>2</sup>, mais personne ne consentit à leur expliquer de quoi il s'agissait exactement. Cependant l'histoire fut peu à peu révélée, avec quelques émissions radio ou télé dans les années 1990, des articles et finalement un livre, *The Immortal life of Henrietta Lacks*, publié en 2010 par Rebecca Skloot [7]. Du coup l'école de médecine locale offrit une stèle à la mémoire de la défunte, lui décerna en 2011 un diplôme honoraire (*honorary degree*) et décida de donner son nom à un nouvel établissement d'enseignement qui doit ouvrir très prochainement. Reconnaissance tardive et purement honorifique, manifestant une culpabilité rétrospective devant le traitement cavalier de cette Noire pauvre. Néanmoins, aucune compensation financière ne fut proposée à la famille, malgré les 11 000 brevets utilisant les cellules HeLa et dont certains ont bien dû être rémunérateurs.

## Le séquençage de HeLa : une nouvelle étape

L'affaire en resta là jusqu'au printemps 2013, période à laquelle un nouvel épisode fut déclenché par la publication de la séquence d'une lignée HeLa établie par une équipe de l'EMBL (*European Molecular Biology Laboratory*) [8]. Ce résultat fit l'objet d'un article d'actualité dans la section électronique de *Nature* le 15 mars [9], illustré par une photographie d'Henrietta Lacks et n'évoquant nul problème d'éthique ou d'« intimité génétique ». Mais cette fois la famille réagit et déclencha une série d'événements rapportés dans un récent numéro de *Nature* [10, 11]. Comme le formula Jeri Lacks-Whye, petite-fille d'Henrietta Lacks, « J'ai l'impression que le dossier médical de ma grand-mère est exposé à la vue du monde entier »<sup>3</sup> – et en effet, la séquence HeLa pourrait donner des informations sur les caractéristiques et les éventuelles vulnérabilités génétiques de ses descendants actuels. Possibilité sans doute théorique étant donné le niveau très élevé de réarrangements observés dans cette lignée, cancéreuse dès

le départ et de surcroît cultivée depuis plus d'un demi-siècle, mais possibilité tout de même – après tout, on prend de multiples précautions pour « dé-identifier » les séquences génomiques publiées (même si l'on sait que cette dé-identification est de plus en plus illusoire [12]), or il s'agit ici de la révélation du génome d'une personne nommément désignée.

Alertée, l'équipe de l'EMBL retira l'accès public à la séquence, en attendant qu'une solution adéquate soit trouvée, et surtout Francis Collins, directeur des NIH (*National Institutes of Health*), prit rendez-vous avec la famille Lacks pour lui fournir (enfin...) des explications détaillées et rechercher un compromis raisonnable permettant l'accès à la séquence – compromis d'autant plus urgent que *Nature* était sur le point de publier une deuxième séquence de HeLa, par ailleurs plus détaillée et donnant probablement la raison de l'agressivité du cancer d'Henrietta Lacks et de la vitalité de la lignée HeLa. Cet article [13], finalement publié le 8 août 2013 après qu'un accord ait été conclu, montre en effet que l'essentiel d'un génome du papillomavirus HPV18 (le plus oncogène de cette famille) est intégré dans le chromosome 8, ainsi que trente exemplaires d'un *enhancer* épithélium-spécifique du même virus, le tout activant vraisemblablement l'expression de *MYC*. Finalement, après plusieurs discussions, la famille Lacks accepta un compromis selon lequel la séquence (les deux séquences, en fait) est accessible, mais seulement sur demande et après avis d'un comité dans lequel siègent deux membres de la famille. Dispositif exceptionnel pour une situation exceptionnelle, comme le soulignent Kathy Hudson et Francis Collins pour le NIH [11], mais qui constitue en effet un arrangement raisonnable – tout en sachant que rien n'empêche un laboratoire quelconque de re-séquencer une lignée HeLa pour quelques milliers de dollars et de mettre ces données sur Internet en accès libre.

## L'exception, ou la règle ?

Quelles leçons peut-on finalement tirer de cet épisode ? Il faut d'abord souligner son caractère exceptionnel. Un prélèvement très ancien, effectué sans aucune information de la personne concernée (même si cela n'était pas illégal à l'époque<sup>4</sup>), une lignée

<sup>2</sup> Le chercheur George Grey, qui avait établi la lignée, avait été questionné par des journalistes et avait tenté de les lancer sur une fausse piste en donnant comme nom « Helen Lane » (le patronyme qui était parvenu jusqu'à moi à l'époque). Mais d'autres chercheurs qui voulaient étudier des prélèvements de membres de la famille comme référence pour les gènes trouvés dans la lignée vendirent la mèche.

<sup>3</sup> *I look at it as though these are my grandmother's medical records that are just out there for the world to see.*

<sup>4</sup> Le code de Nuremberg date de 1947, la déclaration d'Helsinki de 1964, mais les premières mesures législatives aux États-Unis furent prises avec le *National Research Act* adopté en 1974 par le Congrès, en réaction aux révélations sur l'étude de Tuskegee (où des Noirs atteints de syphilis avaient été volontairement laissés sans traitement jusqu'au début de la décennie 1970 alors que l'on connaissait l'efficacité de la pénicilline).

cellulaire extrêmement répandue et ayant joué un rôle important dans le développement de la recherche biomédicale, une identité (Henrietta Lacks) dans le domaine public depuis une quarantaine d'années, et un mépris affirmé durant plus d'un demi-siècle pour le droit à l'information de la famille concernée. Cela fait beaucoup, et justifie que le directeur des NIH en personne se soit mobilisé pour trouver une solution acceptable et rattraper en quelque sorte les errements du passé. Cela n'en fait pas nécessairement une règle à suivre dans le cas général. On peut néanmoins en retenir quelques questions à approfondir : quels sont exactement les devoirs « éthiques » des chercheurs pour des échantillons anciens, prélevés avant la mise en place des règles actuelles, quelles sont l'étendue et les limites du droit à la confidentialité d'un individu concernant son génome et les informations personnelles qui peuvent en être déduites, et dans quelle mesure des membres de la famille peuvent-ils être concernés du vivant de la personne ou après son décès ? Mentionnons aussi les incertitudes sur la dé-identification des séquences [12] et les conséquences à en tirer au niveau du consentement éclairé.

Au-delà de ces questions précises mais relativement ponctuelles, on peut se demander s'il existe une unique manière éthique « correcte », une « recette » générale pour conduire des travaux de ce type. Ne faudrait-il pas plutôt aller vers une conception de la recherche biomédicale comme une sorte de processus participatif, de partenariat impliquant un dialogue entre les chercheurs et les personnes (les « sujets ») concernées, afin de définir les modalités les mieux adaptées à chaque cas particulier ? ♦

## SUMMARY

### Lessons from the HeLa story

An exceptional arrangement concluded for access to the HeLa cell line sequence highlights the problems involved in studies on « old » samples obtained before ethical and privacy safeguards were in place. ♦

### LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

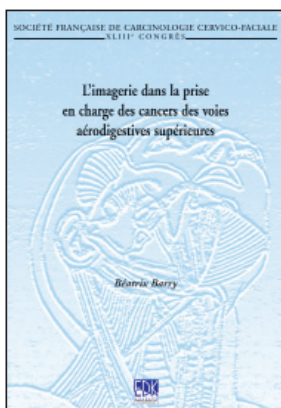
### RÉFÉRENCES

- Vigne R, Jordan BR, Monier R. A common conformational feature in several prokaryotic and eukaryotic 5 S RNAs: a highly exposed, single-stranded loop around position 40. *J Mol Biol* 1973 ; 76 : 303-11.
- Gilgenkrantz S. Requiem pour Henrietta. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 529-33.
- Gartler SM. Apparent HeLa cell contamination of human heteroploid cell lines. *Nature* 1968 ; 217 : 750-1.
- Nelson-Rees WA, Flandermeyer RR, Hawthorne PK. Banded marker chromosomes as indicators of intraspecies cellular contamination. *Science* 1974 ; 184 : 1093-6.
- Nelson-Rees WA, Flandermeyer RR. Inter- and intraspecies contamination of human breast tumor cell lines HBC and BrCa5 and other cell cultures. *Science* 1977 ; 195 : 1343-4.
- MacLeod RA, Dirks WG, Matsuo Y, et al. Widespread intraspecies cross-contamination of human tumor cell lines arising at source. *Int J Cancer* 1999 ; 83 : 555-63.
- Skloot R. *The immortal life of Henrietta Lacks*. New York : Random House, 2010.
- Landry JJ, Pyl PT, Rausch T, et al. The genomic and transcriptomic landscape of a HeLa cell line. *G3 (Bethesda)* 2013 ; 3 : 1213-24.
- <http://www.nature.com/news/most-popular-human-cell-in-science-gets-sequenced-1.12609>
- Callaway E. Deal done over HeLa cell line. *Nature* 2013 ; 500 : 132-3.
- Hudson KL, Collins FS. Biospecimen policy: family matters. *Nature* 2013 ; 500 : 141-2.
- Gymrek M, McGuire AL, Golan D, et al. Identifying personal genomes by surname inference. *Science* 2013 ; 33 : 321-4.
- Adey A, Burton JN, Kitzman JO, et al. The haplotype-resolved genome and epigenome of the aneuploid HeLa cancer cell line. *Nature* 2013 ; 500 : 207-11.

### TIRÉS À PART

B. Jordan

## Bon de commande



À retourner à EDK, 25, rue Daviel - 75013 Paris

Tél. : 01 58 10 19 05 - Fax : 01 43 29 32 62 - E-mail : [edk@edk.fr](mailto:edk@edk.fr)

NOM : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Code postal : ..... Ville : .....

Pays : .....

Fonction : .....

Je souhaite recevoir l'ouvrage **L'imagerie dans la prise en charge des cancers des voies aérodigestives supérieures** : 35 € + 3 € de port = **38 € TTC**

en ..... exemplaire, soit un total de ..... €

Par chèque, à l'ordre de **EDK**

Par carte bancaire :  Visa  Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | |