

Regard sur soixante années de culture de cellules HeLa *

par Simone GILGENKRANTZ **

Au début du XX^{ème} siècle, après que Wilhelm Roux eut réussi à maintenir en vie des cellules en culture (1885), puis que Rolf Harrison eut obtenu les premières multiplications en 1907, de nombreux laboratoires eurent envie de cultiver des cellules humaines provenant non seulement de différents tissus, mais aussi de divers types de tumeurs. On était loin de la distinction entre culture primaire et lignée continue, loin aussi des notions de confidentialité et de consentement éclairé, plus loin encore des problèmes éthiques suscités par le recours aux cellules souches embryonnaires et leur totipotence, découverte en 1990. Mais, depuis 1951, une lignée cellulaire hors du commun : les cellules HeLa - les premières à être “immortalisées” - a traversé l’histoire des six dernières décennies des États-Unis, partageant ses heurts et ses soubresauts. Il lui manquait un statut de reconnaissance, de la part des chercheurs, vis-à-vis de cette femme inconnue dont elle était issue, et de sa descendance. *Le deal*, enfin passé entre les NIH et la famille durant l’été 2013 est enfin venu apporter l’apaisement, l’épilogue d’une étrange aventure.



Fig. 1 : *George Otto Gey (1899-1970)*
©wikimedia foundation

Histoire des cellules HeLa

Installés au sous-sol du *Johns Hopkins Hospital*, le docteur Georges Gey (Fig. 1) et son épouse Margaret avaient aménagé un laboratoire et tentaient depuis une dizaine d’années d’obtenir des cultures cellulaires à partir de tumeurs prélevées dans les services de chirurgie de cet hôpital. Avec persévérance, mais sans succès. Jusqu’au jour de février 1951 où Mary Kubicek, leur jeune technicienne, eut la surprise de voir se développer, autour de l’explant qu’elle avait mis récemment en culture, un halo de cellules en voie de multiplication. Comme pour chaque

* Séance du samedi 15 février 2014.

** 9, rue Basse, 54330 Clérey-sur-Brenon.

prélèvement, elle l'avait enregistré, sous le sigle "HeLa" correspondant aux premières syllabes du prénom et du nom de la personne sur laquelle ce fragment de cancer du col utérin avait été prélevé. Très vite, il fallut procéder à des repiquages incessants tant la lignée était proliférante. Gey parvenait enfin à disposer de cellules cancéreuses sur lesquelles de nombreuses recherches *in vitro* devenaient possibles. [1]

Quelques mois plus tard, il intervient à la télévision dans une émission intitulée *The cancer can be conquered*, ce dont il est convaincu. Il offre alors ses cellules à de nombreux laboratoires. Mais, dans l'incapacité de répondre à toutes les demandes, il décide en 1953, de charger l'Institut de Biologie de Tuskegee (Alabama) - où sont employés presque exclusivement des Noirs - de réaliser une production en masse : entre 1953 et 1955, plus de 600 000 envois sont effectués vers les laboratoires du monde entier. Tuskegee, petite ville d'environ 10 000 habitants dans le comté de Macon, véritablement liée au mouvement des droits civiques : c'est ici que naît Rosa Park ; ici encore que sont formés les pilotes noirs d'une escadrille de combat, ces *red tail*, acceptés avec la plus grande réticence dans l'armée de l'air ; ils se conduisirent de façon héroïque pendant la seconde guerre mondiale(1). Mais c'est surtout ici qu'eut lieu une scandaleuse expérimentation humaine sur la syphilis, son évolution et sa transmission à la descendance. Réalisée de 1932 à 1972, elle se poursuit sans traitement 30 ans après 1943, alors que la pénicilline avait montré son efficacité sur la maladie. À la suite du scandale, dévoilé d'abord par le *Washington Star*, le Congrès vote the *National Research Act*, en 1974 (2)

Certes, d'autres lignées continues furent obtenues pas la suite. Mais les cellules HeLa ont toujours été utilisées de préférence, pour les études virologiques, la mise au point du vaccin Salk, les molécules anticancers, la toxicologie, la formation d'hybrides... Exposées aux radiations, elles ont été plusieurs fois envoyées dans l'espace et entrèrent dans la composition de produits de beauté.

En 1956, le virologue Chester Southam, au *Sloan Kettering Institute* à New York, a l'idée de procéder à une expérimentation humaine sur des volontaires (des prisonniers du pénitencier de l'Ohio, des malades en fin de vie...) en leur injectant des cellules HeLa pour savoir si elles sont porteuses de virus. [2]. Un jour, il s'adresse au *Jewish Chronic Disease Hospital* de Brooklyn. Mal lui en prit ! Les médecins juifs avaient gardé en mémoire le procès de Nuremberg et le code édicté en 1947 sur la limitation des recherches mettant en jeu des sujets humains. Condamné à un an d'interdiction d'exercer la médecine, Chester Southam n'en fut pas moins nommé président de l'*American Association for Cancer Research* par la suite.

Vers 1965, le nombre de nouvelles lignées étant considérable, il devenait nécessaire de les répertorier. L'ATCC (Collection des types de culture cellulaire) et le CCCC (*Cell Culture Collection Comittee*) sont créés. En 1966, le biologiste Stanley Michael Gartler, à la suite d'une réunion à Bedford (Pennsylvanie), propose d'étudier les lignées continues en analysant leurs enzymes. Il choisit d'abord 18 lignées provenant de sujets caucasiens, mais à sa grande surprise, elles sont toutes porteuses d'un allèle G6PD n'existant que dans la race noire ! C'est alors qu'on s'aperçoit que dans de nombreuses cultures, les cellules HeLa se sont substituées aux cellules initiales [3]. La situation devient préoccupante : quelle valeur accorder aux travaux effectués sur ces lignées contaminées ? Un cytogénéticien de l'université de Californie, Walter Nelson-Rees, est alors chargé de vérifier (par marquage des chromosomes et analyse enzymatique) la nature de chacune des lignées cellulaires ayant fait l'objet de publication. La tâche est délicate.

C'est ainsi qu'il lui faut révéler aux Soviétiques en 1973 que les cultures cellulaires sur lesquelles leurs virus étaient cultivés en URSS étaient en fait des cellules HeLa : elles avaient même réussi à franchir le rideau de fer ! Au fil des ans, Walter Nelson-Rees se comporte comme un inquisiteur. Sans ménagement, il dénonce tous les travaux où les cellules HeLa ont remplacé les lignées prétendument créées à partir de diverses tumeurs. Or, cette remise en question des résultats de nombreuses études longues et coûteuses survient juste au moment où le président Richard Nixon, ayant réussi à collecter des fonds, a lancé une grande campagne de lutte contre le cancer, s'ouvrant avec le *National Cancer Act* et le slogan *Dans vingt ans, nous aurons vaincu le cancer !* Le NCI (*National Cancer Institute*) vient d'être créé. Peu à peu Nelson Walter Rees est perçu par les chercheurs comme un accusateur public. Il a découvert 90 lignées contaminées. Elles représentent un tiers des travaux portant sur le cancer. Il finit par démissionner en 1981 [4, 5].

Les années 1970 voient naître le "génie génétique". Les cellules HeLa sont mises à contribution pour la fabrication d'hybrides somatiques [6]. Elles participent à l'élaboration du *Human gene mapping*. L'exploration des génomes commence et il devient intéressant de rechercher la famille de He... La... c'est à dire Helen Lane ? Ce nom avait en effet été inventé par Gey lui-même pour égarer les recherches. Jusqu'à ce qu'il décède d'un cancer du pancréas en 1970 (sans avoir pu faire réaliser une lignée GeGe), le secret du nom véritable fut bien gardé. Il était cependant connu des chercheurs du Johns Hopkins Hospital qui recherchait la famille pour poursuivre des études génétiques. Deux publications, l'une dans *Nature* [7] l'autre dans *Science* [8], finissent par dévoiler le nom de la jeune femme noire à l'origine de ces cellules : son vrai nom était Henrietta Lacks

Histoire d'Henrietta Lacks et de sa famille

L'idée de G. Gey de donner pour nom à ses cultures les premières syllabes du prénom et du nom de famille de la personne donneuse était une fausse bonne idée. Elle suscitait la curiosité. Quel chercheur, à l'époque où l'origine des cellules HeLa était encore inconnue, n'a-t-il pas tenté de deviner QUI se cachait derrière ces syllabes ? D'où la nécessité, pour G. Gey, d'égarer les recherches. Certes, en 1951, le consentement éclairé n'était pas requis, mais sans doute existait-il, malgré tout, une sorte de gêne vis-à-vis de la malade et des siens. Il n'avait pas tort.

En 1973, l'équipe de Victor Mc Kusick, retrouve la trace de la famille : son mari David, et quatre des cinq enfants (Lawrence, Elsie, David, Deborah, et Joe). Mc Kusick envoie alors une post-doctorante, Suzan Hsu, effectuer les prélèvements de sang. Les Lacks comprennent mal les explications qu'elle leur donne, mais ils acceptent. D'abord étonnés, ils sont de plus en plus déconcertés par cette étrange histoire de cellules, vivantes plus de vingt ans après la mort de leur mère. Ils savaient si peu de choses sur elle, morte quand ils étaient tout petits ! Ils ne comprennent pas cette inquiétante survie ! Resurgissent alors les terribles légendes du folklore noir : ces blancs voleurs de cadavres dans les cimetières, ou ces médecins du Johns Hopkins enlevant des Noirs pour faire des expériences [9]. Plus de vingt ans se sont écoulés depuis la mort d'Henrietta. Parmi les quatre enfants vivants - la petite Elsie est morte dans un asile (3) - le petit Joe, en prison pour meurtre, s'est converti à l'islam et s'appelle désormais Zakariyya Bari Abdul Rahman ; Deborah, la seule fille, est la plus terrifiée. Elle suppose qu'elle aussi va mourir d'un cancer. Les hybrides HeLa-souris ou HeLa-tabac lui semblent monstrueux... En 1974, elle est reconvoquée au Johns Hopkins pour un nouveau prélèvement (4). Elle



Fig 2 : Henrietta Lacks
vers 1945-1950
© creative commons

obtient de voir le dossier médical, découvre une photo de sa mère qu'elle n'avait jamais vue (Fig. 2), ainsi que le compte-rendu d'autopsie. Elle questionne son père qui affirme n'avoir jamais donné son consentement. Pendant des années, la famille est déchirée par cette histoire qui les dépasse. Ils subissent des pressions de toutes sortes, et se referment sur eux-mêmes.

Les débuts d'une reconnaissance

Le caractère exceptionnel des cellules HeLa, la révélation tardive et maladroite de leur existence à la famille ne pouvaient toutefois rester indéfiniment dans l'indifférence. La reconnaissance est venue peu à peu, à travers des articles de journaux, des événements commémoratifs, des livres, un film. Les plus marquants d'entre eux sont les suivants :

- En 1996, la *Morehouse School* de médecine d'Atlanta organise une cérémonie de reconnaissance à la famille d'Henrietta pour l'importance de la contribution qu'elle a apportée à la médecine et à la santé.

- Il est décidé que chaque année, le 11 octobre, une cérémonie aura lieu en l'honneur d'Henrietta. La première est organisée par le maire de Baltimore.

- En 1997 le Congrès américain présente une résolution (parrainée par Robert Erlich, plus tard gouverneur du Maryland) reconnaissant la valeur de la contribution d'Henrietta et des cellules HeLa dans la recherche médicale.

- En 1997, la BBC produit le documentaire du cinéaste Adams Curtis *The way of all flesh* pour lequel il reçoit le Golden Gate Award.

- Le 29 mai 2010, le Dr Roland Pattillo de la Morehouse School de médecine offre deux pierres tombales l'une pour Henrietta, et l'autre pour sa fille Elsie.

- En 2010, le livre de Rebecca Skloot *The Immortal Life of Henrietta Lacks*, (traduit en français l'année suivante [10]) remporte un grand succès et reste dans la liste des *best sellers* du *New York Time* pendant 125 semaines. L'auteur avait eu le mérite d'entrer en contact avec la famille, de nouer avec elle des relations chaleureuses, de passer plusieurs années à consulter les archives et à interviewer médecins, biologistes, journalistes, spécialistes en bioéthique. Elle crée aussi la Fondation Henrietta Lacks pour subvenir, entres autres, au frais scolaires et médicaux des descendants de la famille.

- Désormais à Clover, son pays natal, une plaque commémorative est placée sur la route U 53 avec une courte biographie (Fig. 3). Elle a enfin une sépulture, un diplôme honoraire lui est décerné et son nom sera donné au nouvel établissement d'enseignement qui doit s'ouvrir prochainement.

Epilogue

Avec les progrès de la biologie moléculaire, il devenait de plus en plus facile d'étudier le génome des cellules HeLa. Mais il était aussi désormais certain que la famille, et en

particulier les descendants de la deuxième génération, seraient plus vigilants sur les publications ultérieures. Or, en mars 2013, un groupe de chercheurs allemands de l'EMBO (*European Molecular Biology Laboratory*) mettait en ligne la séquence d'une lignée HeLa [11], suivie d'un article d'actualité dans *Nature* le 15 mars [12], avec la photo d'Henrietta. Celui-ci ne tenait aucun compte de la confidentialité, et ne se préoccupait pas de tous les manquements qui avaient précédé cette mise à nu du génome de la lignée HeLa Kyoto.

À vrai dire, la séquence génétique de la lignée HeLa Kyoto est bien éloignée du génome d'Henrietta, éloignée même du génome des cellules cancéreuses initiales, tant les réarrangements survenus au cours de six décennies de culture ont transformé la donne. Mais elle pourrait néanmoins fournir des renseignements sur certaines caractéristiques génétiques de ses descendants.

C'est la petite-fille d'Henrietta, Jeri Lacks-Wye qui fut la première à réagir : "j'ai l'impression que le dossier médical de ma grand mère est exposé à la vue du monde entier". Réaction légitime à l'époque où tous les moyens sont pris pour désidentifier les séquences publiées, ou même les arbres généalogiques dans les publications médicales. La réponse fut exceptionnelle et rapide : l'accès public à la séquence fut retiré.

Mais il fallait trouver une solution. Le directeur des NIH, Francis Collins, se comporta comme il eût fallu le faire en 1970 : il se rendit à Baltimore par trois fois pour rencontrer la famille et trouver avec elle un compromis permettant à la fois de protéger son intimité tout en laissant aux chercheurs la possibilité de poursuivre leurs travaux sur ces (presque) indispensables cellules (Collins a relevé 70 000 publications utilisant les cellules HeLa). Après quatre mois d'échanges et de discussions, un agrément fut obtenu : les séquences établies seront accessibles aux chercheurs, mais seulement sur demande et après avis d'un comité qui comprend deux membres de la famille Lacks [13].

À situation exceptionnelle, décision exceptionnelle [14]. Que le directeur des NIH se soit déplacé en personne tient sans doute autant à la personnalité de Francis Collins et au changement de regard sur la population afro-américaine qu'à la nécessité de réparer les

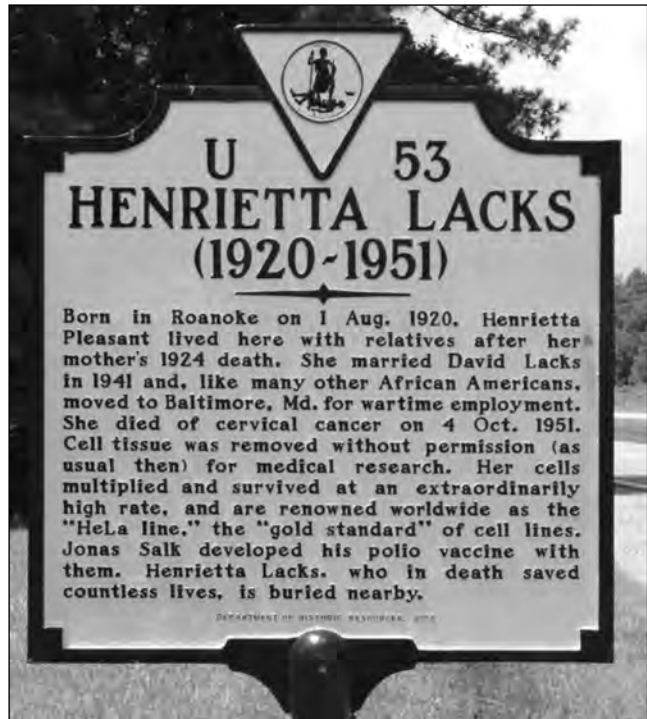


Fig 3 : plaque commémorative sur la U 53, Clover, Virginie, USA, avec une courte biographie.

erreurs passées. Les lois de bioéthique qui existent à présent empêchent qu'une telle histoire se répète. On ne peut que s'en réjouir.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] GEY, G. O., COFFMAN, W. D., KUBICEK M. T. - Tissue culture studies of the proliferative capacity of cervical carcinoma and normal epithelium. *Cancer Research* 1952, 12, n°4, 264-265.
- [2] MULFORD, R. D. - Experimentation on Human Beings. In R. D. Mulford, *Stanford Law Review*, 1967, 20, n°. 1, 99-117.
- [3] GARTLER, SM. - Apparent HeLa cell contamination of human heteroploid cell lines. *Nature*, 1968, 217, n° 5130,750-751.
- [4] GOLD M. - *A Conspiracy of Cells One Woman's Immortal Legacy - And the Medical Scandal It Caused*. SUNY Press, 1986.
- [5] LUCEY BP, NELSON-REES WA, HUTCHINS GM. - Henrietta Lacks, HeLa Cells, and Cell Culture Contamination. *Arch Pathol Lab Med*, 2009, 133, n°9, 1463 -1476.
- [6] GOSCH G, REINERT J. - Cytologic identification of colony formation of intergenic somatic hybrid cells. *Protoplasma* 1978, 96, 33-38
- [7] DOUGLAS - Who is HeLa ? *Nature*, 1973, 242, n°5393, 144.
- [8] B J C *Science*, 1974, 184, n°4143, 1268.
- [9] FRY GM. - *Night Riders in Black Folf History*. Univ Tennessee Press 1975.
- [10] SKLOOT R. - *La vie immortelle d'Henrietta Lacks*. Calmann-Levy, Paris. 2011.
- [11] LANDRY J, PYL P.T., AIYAR R.S., PAU G., - *et al*. The genomic and transcriptomic landscape of a HeLa cell line G3, 2013, n°8, 1213-1224.
- [12] CALLAWAY E. - Most popular human cell in science gets sequenced. *Nature News* doi:10.1038/nature.2013.12609
- [13] COLLINS F. He - La Cells : a new chapter in an enduring story. *NIH Director Blog* posted on August 7 2013.
- [14] HUDSON K, COLLINS F. - Biospecimen policy : family matters. *Nature* 2013, 500, n°7461, 141-142.

NOTES

- (1) Les vétérans furent félicités par le Président Obama en 2012.
- (2) En 1997, le président Bill Clinton présenta ses excuses aux survivants.
- (3) Elsie, née en 1939, a été placée au *Crownsville Hospital Center (the Hospital for the Negro Insane of Maryland)*. Elle y est morte à 15 ans, en 1955. A propos de cet asile, le Washington Post écrivait en 1958 : "*an overcrowded Hospital " loses " curable patients "s*
- (4) Juste avant l'entrée en vigueur d'une nouvelle loi conditionnant les crédits pour recherches scientifiques à une approbation du Comité d'Ethique et au consentement éclairé des sujets.

RÉSUMÉ

Les cellules HeLa ont été établies en lignée continue en 1951 à partir du cancer cervical d'une jeune femme afro-américaine, Henrietta Lacks, sans l'autorisation de la famille. Enfin, en 2013, un accord est établi entre celle-ci et le NHI : pour toute étude sur les cellules HeLa une autorisation sera nécessaire, adressée à un groupe de travail comportant des scientifiques, des éthiciens et deux membres de la famille.

SUMMARY

HeLa cells line was established in 1951 from cervical cancer cells taken from a young Afro-American patient, Henrietta Lacks, used without the permission of the family. Finally, in 2013, an agreement was established between the family and NIH : for any study, authorization is needed, first referred to a working group comprising scientists, ethicists and two members of the family