

Jean-François Bach

Entretien du 2 Janvier 1990 par Suzy Mouchet et Jean-François Picard

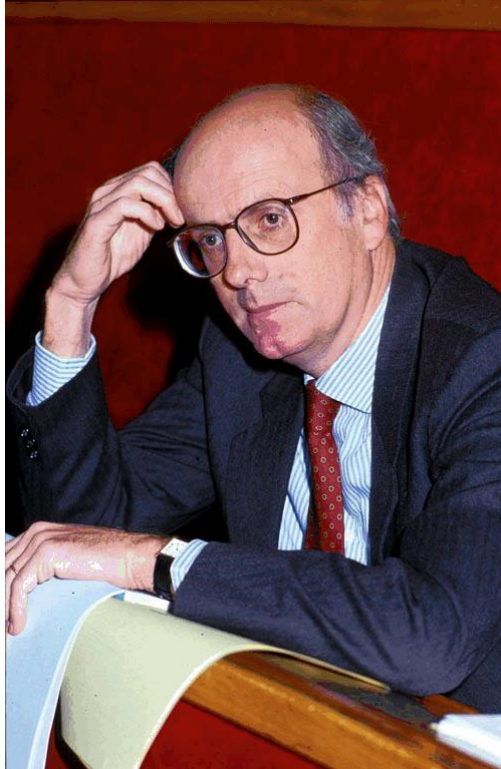


Photo M. Depardieu Inserm

Les débuts de la recherche médicale, le ' Club des treize '

Au lendemain de la guerre, c'était le néant, la recherche médicale française était nulle. Ajoutez à cela l'omnipotence d'un mandarinat exécration dans ses aspects les plus médiocres. En réaction, des personnes de qualité se sont réunies pour former le club des Treize, le CECB (Cercle d'Etudes Clinique et Biologique) qui se réunissait un mercredi par mois au centre de transfusion sanguine de l'hôpital Necker. Au départ ils n'étaient que treize, mais par la suite le groupe s'est agrandi pour compter une quarantaine de personnes. C'était une sorte de club où l'on était 'admis', une société d'investigation clinique si vous voulez. Il y avait un annuaire, comme j'étais très jeune, j'étais très fier d'être rentré dans ce cercle créé comme on sait par [Jean Hamburger](#) et son ami [Jean Bernard](#).

- **Y avait-il des relations avec l'Association Claude-Bernard ?**

Je ne le crois pas, mais c'était contemporain. Il y avait aussi la Fondation pour la recherche médicale, le CECB et l'Association Claude-Bernard qui cohabitaient avec un Inserm en train de mûrir issu de l'INH. Le tout mené au lendemain de la guerre par ces médecins qui avaient voulu s'intéresser à la recherche clinique, puis à la recherche fondamentale. Deux pionniers de la recherche médicale, Jean Bernard et Jean Hamburger. Jean Bernard est une personnalité intéressante qui a indirectement laissé son nom dans la recherche médicale même s'il n'y a pas participé directement. C'est un créateur d'école, il a fait venir des gens chez lui, il leur a procuré des instruments de travail. Parmi ses élèves on compte des gens comme [Jean Dausset](#), [Maxime Seligmann](#), [Jean Paul Lévy](#) et d'autres. Je pense que sans lui ceux-ci n'auraient pas eu une aussi belle carrière que celle qui a permis à l'un d'entre eux de recevoir le prix Nobel. À l'inverse, Jean Hamburger a participé personnellement à la greffe de

rein et à la création de la néphrologie, mais il est sorti de son école moins de grands noms de la recherche. En réalité, les internes, les futurs professeurs, voulaient essentiellement faire de la clinique.

Vous-même, comment êtes-vous venu à la recherche ?

Après de brillantes études secondaires (j'ai obtenu le bac avec une moyenne de 18 et une mention 'TB'), je suis entré en prépa à Louis-Le-Grand pour préparer le concours de Polytechnique. En ce lieu j'étais aussi très bien classé, mais j'ai eu envie de faire autre chose et c'est pendant mon service militaire que j'ai fait une licence de sciences avec des certificats de physique, mathématique, etc. Mon père était professeur de pédiatrie et à l'époque on disait que les fils de patron étaient aidés ; ce n'était pas un patron de grande notoriété, mais il était très estimé et il pensait beaucoup de bien de ce qui se faisait à Necker chez Jean Hamburger. C'est donc mon père qui m'a réorienté. J'aurais pu être ingénieur, mais j'ai choisi la médecine. En fait, je pense que ce genre de choix tient à peu de choses. Il y a un petit pourcentage de personnes qui ont des vocations très tôt, mais dans la plupart de cas, le choix de la carrière est totalement aléatoire, il tient au hasard des rencontres. Lorsque j'ai eu 22 ou 23 ans, j'ai demandé un poste d'interne à Monsieur Hamburger. Il m'a appelé chez moi, un soir de 24 décembre, en me demandant si je pouvais apporter une aide mathématique à l'analyse d'un problème biologique. J'ai donc commencé à avoir des relations avec son service à Necker. Quand j'ai pris mon service d'interne, il m'a remis dès le premier jour une liste calligraphiée de cinq sujets parmi lesquels j'en ai choisi un sur lequel je me suis mis à travailler. C'est ainsi que j'ai fait mon doctorat en immunologie à Necker, une thèse de science approfondie. Je n'ai pas fait de longs stages à l'étranger, d'abord parce qu'à cette époque, cela se pratiquait beaucoup moins qu'aujourd'hui et, d'autre part, parce que j'avais la chance d'être dans un environnement privilégié, Necker ayant beaucoup de contacts internationaux. Ma thèse a donné lieu à trois articles dans *Nature* et c'est comme cela que tout a commencé.

Comment Jean Hamburger vous a-t-il accueilli à Necker ?

Je vous ai dit que j'ai eu la chance de rencontrer très tôt cet homme exceptionnel, une autre est de m'être, dès le début et jusqu'à la fin, très bien entendu avec lui. Or, il n'était pas facile d'être proche de Jean Hamburger, car sans être froid, il gardait une certaine distance avec les gens, c'était son tempérament. Mais il m'a protégé et, grâce à lui, je n'ai pas eu à prendre la responsabilité d'une unité de recherche Inserm avant d'atteindre la quarantaine (U.25 "maladies auto immunes, génétique, mécanismes et traitements"), ce qui m'a permis de me consacrer entièrement à la recherche, à l'âge, précisément, où l'on a la meilleure productivité intellectuelle. J'étais abrité de tous les embêtements liés à l'indépendance à laquelle aspire tout chercheur à partir de son recrutement au grade de 'chargé de recherche'. Cette protection me laissait un champ de liberté intellectuelle quasiment infini.

Mais elle vous mettait en situation de dépendance par rapport à la clinique...

J'ai la malheureuse impression que, dans notre système, il est ancré dans la tête des chercheurs qu'ils doivent acquérir leur indépendance. Si l'indépendance consiste à devoir trouver de l'argent pour travailler et pour payer ses étudiants, disons que ce n'est guère stimulant. De plus, tout le monde n'est pas capable de devenir indépendant, Laurent Schwartz dans son analyse du système d'études supérieures a appelé cela 'la sélection par l'échec' : sont indépendants, non pas ceux qui ont réussi à cesser d'être dépendants, mais ceux qui ont compris comment faire une belle carrière à côté de quelqu'un. À ce propos, je trouve la recherche médicale d'aujourd'hui assez décevante, pas à l'Inserm, mais dans le milieu hospitalo-universitaire. Les personnes que nous avons évoquées ont donc suscité un emballement pour la recherche même si elles n'avaient aucune formation scientifique. Ils ont ensuite été relayés par des hommes comme Maxime Seligmann ou Jean Dausset et une quarantaine de jeunes, comme moi, qui ont eu une formation scientifique approfondie et ont fait le choix de la recherche médicale. Je pensais qu'ensuite (au niveau d'une troisième génération), il y aurait un véritable emballement pour la recherche et pourtant ce n'est pas le cas. Actuellement, vous avez certes des gens qui font en même temps de la clinique et de la recherche fondamentale, mais l'immense majorité des cliniciens ne veut pas entendre parler de la recherche et n'est jamais entrée dans un laboratoire.

Et c'est ainsi que vous avez apporté l'immunologie chez Jean Hamburger...

Les premières expériences de greffes menées à Necker étaient un peu osées, mais je pense que Jean Hamburger avait rapidement compris qu'il existait un sérieux problème d'immunologie. En tant que néphrologue, il était convaincu que la greffe de rein était la voie royale pour soigner les insuffisances rénales, bien plus que le rein artificiel. Or la réussite de la greffe tient moins à la

chirurgie qu'à l'immunologie et c'est lui qui m'a lancé dans cette voie à laquelle je ne pensais pas au départ. Nos essais se sont très vite avérés positifs et c'est comme cela que nous avons été les seuls Français dont la présentation d'immunologie stricte ait été acceptée au congrès de transplantations à New York en 1968. Il était heureux d'avoir été admis à ce niveau de sélection et par la suite, il s'est passionné pour étendre l'immunologie à d'autres pathologies comme le diabète, sujet que j'ai repris et qui est maintenant un de mes principaux axes de recherche ici à Necker.

L'immunologie était portée par l'essor de la recherche fondamentale

Le développement des sciences biologiques passe par différentes étapes. Tout d'abord on identifie le problème sans le comprendre, puis lorsqu'on commence à comprendre, on progresse très rapidement. Mais quand on a compris, il reste de nombreux détails à régler qui peuvent être importants et faire repartir la recherche dans des voies latérales. Aujourd'hui nous savons très bien comment fonctionne le système immunitaire, mais nous ignorons de nombreux 'détails' qui pourraient prendre de l'importance. J'ai eu la chance d'arriver à une époque où l'on ne savait pas comment cela marchait. À la fin du XIXème siècle, on avait découvert les anticorps, mais après la découverte des bases de l'immunologie et les grands travaux de Pasteur, il ne s'est rien passé pendant une soixantaine d'années. Ensuite, il y a eu vingt ans d'activité prodigieuse. Le rôle des lymphocytes dans l'immunité a été découvert en 1955 et le HLA en 1958, celui du thymus qui est l'organe principal des mécanismes de l'immunologie en 1958 par Miller, un chercheur d'origine française qui travaillait en Angleterre. Donc, on a acquis la connaissance générale des mécanismes de l'immunologie et aujourd'hui, grâce aux progrès dans les applications, grâce aux biotechnologies en particulier, on peut rentrer à un certain niveau de ces 'détails'. Ce terme de 'détail' est à utiliser avec prudence, il signifie que nous connaissons le fond du système immunitaire, ses bases génétiques, ce que produisent les cellules, mais nous ignorons encore certains détails qui peuvent s'avérer extrêmement importants.

La recherche médicale était alors soutenue par une institution particulièrement dynamique, la DGRST

La DGRST a joué un rôle très important dans la recherche médicale, la biologie moléculaire, le développement et l'immunologie. Cet organisme aujourd'hui disparu a joué un rôle énorme dans les années 1960, parce qu'il était souple, quoiqu'un peu élitiste, mais qu'il était ouvert, programmé et concerté. J'ai été boursier de la DGRST puis j'ai fait partie de sa commission d'immunologie dont Jean Hamburger était le président. Il y avait des hommes remarquables dans cet organisme, comme Hubert Curien, Bernard Grégory ou Claude Fréjacques. Lorsque j'avais 35 ans, je me suis retrouvé incidemment membre du Comité des Sages du CCRST, parce que l'un de mes amis d'enfance qui était au cabinet de Michel d'Ornano, le ministre de l'Industrie et de la Recherche, savait que l'on cherchait un jeune et qu'il a donné mon nom. Nous étions seize, dont deux ou trois médecins. Je me suis très bien rendu compte du souffle qui passait et que je n'ai pas retrouvé au niveau de la cellule de recherche de l'actuel ministère de la Recherche. Peut-être l'époque ne s'y prête-t-elle plus ? Pourquoi la DGRST a-t-elle eu un rôle si important dans l'histoire de la recherche médicale ? C'est probablement parce qu'elle n'avait pas de ministère pour la superviser, elle était sa propre tutelle.

Puis l'immunologie est passée du champ de la recherche fondamentale dans celui de la recherche clinique

Dans le cas de l'immunologie, cette évolution s'est mieux passée que pour d'autres disciplines. Si on prend la neurologie, par exemple, il y a toujours un fossé énorme entre la neurobiologie de recherche et la neurologie clinique, une gigantesque distance entre les travaux de Nicole Le Douarin et ceux des pédiatres. À l'inverse, on constate que, dans les milieux de la recherche fondamentale, l'immunologie est aujourd'hui un peu passée de mode. C'est toujours notre retard sur le modèle américain ; pendant une quinzaine d'années la biologie moléculaire a été considérée comme une fin en soi, alors que les Américains avaient déjà compris que c'était simplement une technique de base qui permettait d'étudier le fonctionnement du foie, des reins ou d'autres organes. En France, l'immunologie a perdu de son importance emblématique parce que nous sommes désormais entrés dans une phase d'applications. On réalise aujourd'hui qu'un grand nombre de maladies sont d'origine immunologique, mais les immunologistes ont des difficultés à se faire reconnaître dans les grands établissements de recherche où on ne pense que génétique moléculaire, génétique du développement... C'est fâcheux, l'une des originalités de la recherche française, c'est son organisation facteur de créativité, le fait que la qualité du travail des chercheurs soit moins contrôlée qu'elle ne l'est ailleurs devrait être un facteur formidable pour faire une recherche originale. Par rapport à leurs homologues français, les chercheurs de Harvard n'ont pas cette chance, ils lancent des projets et si ceux n'aboutissent pas, ils perdent leurs contrats...

Le poids du modèle américain

Je pense que la fascination du modèle américain est la raison de cette situation de l'immunologie en France. Je suis assez pro-américain, mais je ne suis pas béat d'admiration devant la recherche américaine. C'est Jean Hamburger qui m'a appris qu'il ne fallait pas choisir des sujets déjà traités par les Américains. Quand un sujet devient à la mode aux Etats-Unis, quarante équipes y travaillent en même temps. Notre chance à nous est de nous pencher sur les sujets importants qu'ils délaissent, c'est-à-dire les domaines où nous nous pouvons espérer être compétitifs ; prenez les travaux d'André Capron ces trente dernières années par exemple. Les Français qui veulent faire comme les Américains ne peuvent réussir, car nous n'avons pas les mêmes ressources qu'eux.

Comment inciter les chercheurs à s'intéresser à tel ou tel thème de recherche ?

C'est un débat qui dure en France depuis 40 ans. La condition du métier de chercheur est d'ailleurs aussi un problème qu'on ne peut pas éluder. C'est peu dire que la condition sociale des chercheurs statutaires dans les EPST (CNRS, Inserm...) n'est pas à la hauteur de celle de leurs homologues dans l'industrie, voire des hospitalo-universitaires. Le résultat est que des chercheurs de talents sont parfois obligés de chercher une situation en dehors de la recherche. Quant à mettre en place une politique incitative, l'Inserm et le CNRS sont victimes de deux excès et, tout d'abord, de laisser le critère de qualité l'emporter sur le critère de choix. C'est ainsi que dans les années 1980-1990, la recherche en génétique a abouti à un échec à l'Inserm. Un résultat dû au fait que le directeur de cet organisme, [Philippe Lazar](#), uniquement préoccupé de technocratie et de recrutement, ne s'était pas demandé ce qu'il fallait faire en matière de génétique. Il ne voulait pas interférer dans l'activité des laboratoires, mais laisser la priorité à la liberté des chercheurs et à l'excellence des laboratoires. À l'inverse, il me semble absurde, ou si on préfère non-fondé scientifiquement, de lancer une cinquantaine d'équipe sur les prions comme l'Inserm est en train de le faire aujourd'hui. On va attribuer des moyens considérables à des chercheurs médiocres en abandonnant le principe d'excellence, mais si on ne trouve personne, on ne sait plus comment dépenser l'argent.

Pourtant il y a l'Anrs, la création d'une agence consacrée au sida ?

Le sida est la seule maladie pour laquelle on a créé une agence d'objectifs. Il s'agissait d'une urgence médicale. Le succès est réel et l'Anrs est un organisme très intéressant ; cependant, contrairement à ce qui se passe aux Etats-Unis, on ne peut pas créer une agence pour chaque maladie, mais vous remarquerez qu'on a placé l'Anrs en dehors de l'Inserm. En fait, la difficulté d'avoir une vraie politique scientifique est la principale défaillance de nos grands organismes de recherche. [Claude Griscelli](#) a tenté de remédier à cette situation quand il a pris la direction de l'Inserm, mais il faut reconnaître que ce n'est pas facile. Philippe Lazar trouvait anormal que la politique de la recherche soit pilotée par les associations caritatives, il était scandalisé, mais l'établissement public ne faisait rien ! Je lui ai proposé de mettre en place un programme concerté, d'organiser des réseaux de collaboration, mais il n'a jamais voulu le faire et pendant ce temps, la Ligue, l'ARC ou l'AFM menaient leurs affaires à bien.

N'y a-t-il pas quelques difficultés à circonscrire le champ de la recherche clinique ?

Il faut distinguer plusieurs aspects de la recherche clinique. La recherche auprès du malade, la recherche thérapeutique, la recherche sur les maladies humaines et la recherche hospitalo-universitaire n'ont rien à voir entre elles, mais constituent la recherche clinique. Il y a tout d'abord une recherche effectuée auprès du malade et qui est très importante, fort intéressante, mais qui reste minoritaire, car elle ne concerne que quelques spécialités. La recherche thérapeutique est également très intéressante et avec la mise en place des protocoles d'essais thérapeutiques, la France a fait d'énormes progrès en la matière. Je dirais qu'elle représente l'axe principal de la recherche clinique. Enfin, la recherche sur les maladies humaines au travers de modèles expérimentaux constitue un domaine extrêmement vaste illustré par l'exemple d'un [Jean Rosa](#) qui a passé sa vie à étudier les hémoglobines humaines sans voir aucun malade. En réalité, ceux qui font une bonne recherche clinique sont ceux qui en parlent le moins. Il existe actuellement un lobby de la recherche clinique occupé par les hospitalo-universitaires, des gens qui ont obtenu un fond particulier au ministère de la Santé. Ce programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) est de mauvaise qualité, c'est une sorte de réaction des lobbies hospitalo-universitaires contre l'Inserm menés par la 'crème' des mandarins non-attachés à l'organisme. Mais ils veulent pouvoir se vanter d'avoir un programme de recherche clinique.

Les cliniciens ne reprochaient-ils pas à l'Inserm d'avoir excessivement privilégié la recherche fondamentale?

Effectivement, Philippe Lazar était exaspéré par les hospitalo-universitaires, eux-mêmes étant ulcérés

par l'Inserm. Dans les commissions de l'Inserm, à niveau égal, un dossier de recherche fondamentale passait systématiquement avant un dossier de recherche clinique, ce qui a abouti à cette réaction médiocre, mais probablement justifiée. Cela ne veut pas forcément dire que le système d'évaluation scientifique élaboré par l'Inserm fonctionne mal, mais peut-être est-il fondé sur certains a priori dommageables. Là encore il y a un effet de mode, un article publié dans *The Lancet* sera moins bien considéré que s'il est publié dans *Nature*, mais personnellement, je suis également fier d'avoir publié dans ces deux revues. Je trouve que les critères d'évaluation des [commissions Inserm](#) sont trop schématiques. En conséquence, vous avez des jeunes qui ont passé un moment aux Etats-Unis où ils ont publié deux ou trois papiers, qui sont recrutés en rentrant en France, puis qui ne font plus rien. Huit membres sur dix des commissions Inserm n'y vont que pour chercher une promotion ou pour faire leur marché, ce qui n'est pas sain.

Ces commissions n'ont-elles pas le mérite d'exister à défaut d'autre chose ?

Dans la commission d'immunologie de l'Inserm, la CSS n°3 qui regroupe 25 personnes, je ne connais que quatre membres, alors que je pourrais vous citer une cinquantaine d'immunologistes de qualité en France. Elle n'est donc pas représentative. Mais il y a plus, j'ai constaté que j'obtenais quatre fois plus de moyens pour mon unité quand j'y siégeais que quand je n'y étais pas. Cela veut dire qu'il s'y pratique une sorte d'auto-répartition ouverte et une autre, non dite, ce qui est encore pire. Je peux citer un exemple, je me souviens d'une commission dont trois membres étaient candidats sur des postes de directeurs de recherche de 2^{ème} classe, or, il y avait précisément trois postes attribués! C'est un scandale, mais il est vrai que c'est encore pire dans le milieu hospitalo-universitaire.

Vous posez le problème de l'évaluation des chercheurs...

J'ai fait des propositions pour améliorer le système, mais elles n'ont pas été écoutées. L'une d'elle consistait à faire des listes d'experts reconnus, pourquoi pas étrangers, et à tirer au sort dans ces listes huit ou dix personnes qui auraient accepté, même une seule fois, de siéger en commission pendant une période de trois ou quatre ans. En cas de refus ils n'auraient plus reçu d'argent de l'Inserm.

Et les élus ?

Il est normal que les syndicats expriment leur opinion et défendent des cas particuliers qui sont parfois douloureux. Les commissions doivent être paritaires, mais il ne faut tout de même pas oublier l'évaluation scientifique. Il y a environ un an et demi, Claude Allègre m'a demandé de faire partie d'un comité d'audit de l'Inserm qui n'a d'ailleurs pas eu le temps de remettre son rapport au ministre avant son départ de la rue de Grenelle. Nous avons rencontré les directeurs des organismes équivalents de l'Inserm, dont des Américains. Tous étaient scandalisés par le système des commissions tel qu'il fonctionnait en France. En sciences physiques ou mathématiques, on repère immédiatement les gens de qualité, alors que, en médecine, c'est plus délicat et plus long. On ne peut pas savoir lorsqu'on recrute un excellent étudiant s'il restera bon toute sa vie ou si, par la suite, il sera capable de diriger seul son travail.

N'y a-t-il pas un risque de démedicalisation de la recherche médicale ?

Si et malheureusement cette tendance s'accroît. Il y a deux problèmes à souligner : le premier concerne le nombre de médecins recrutés, le second le pourcentage des médecins de qualité qui vont à l'Inserm. Autrefois, des médecins très brillants, comme [Axel Kahn](#), pouvaient faire toute une carrière de chercheur dans cet organisme, d'autres des carrières universitaires, d'autres encore, plus récemment, passer d'un domaine à l'autre comme [Hervé Fridman](#) ou Pierre-François Bougnères. L'une des grandes forces de l'Inserm, comme d'ailleurs du CNRS, était de pouvoir recruter des étrangers, alors que ce n'était pas possible dans la fonction publique, grâce à quoi nous avons pu recruter des gens remarquables. Mais je pense qu'actuellement les carrières de l'Inserm ne sont pas suffisamment attractives pour attirer des médecins brillants. Certes, il n'est pas mauvais qu'il y ait beaucoup de non-médecins à la paillasse, mais il faut tout de même des médecins pour faire le lien et l'encadrement dans un organisme consacré d'abord à la recherche médicale. On entend souvent dire qu'il n'est pas possible d'être à la fois clinicien et chercheur et je pense effectivement qu'on ne peut pas en même temps faire de la recherche et s'occuper d'une salle de vingt malades. En revanche, il est tout à fait possible d'effectuer une rotation, de faire de la recherche pendant quelques mois, puis de s'occuper d'une salle les mois suivants. Les Américains le font et nous-même l'avons un peu pratiqué dans mon laboratoire à Necker. Il me semble qu'il y a là d'intéressantes perspectives qui mériteraient d'être développées.

Les Instituts fédératifs de recherche

Je suis parfois critique vis-à-vis de Philippe Lazar mais je dois reconnaître que la création des IFR est l'un de ses succès. Au cours des quatorze ou quinze ans qu'il a passés à l'Inserm, je n'ai pas apprécié la manière dont il a laissé évoluer les commissions scientifiques. Il était peut-être trop bienveillant vis-à-vis d'elles, tout en étant conscient de ce qui risquait de se passer. Il n'a pas beaucoup aidé la recherche médicale, puisqu'il privilégiait la recherche fondamentale. Par contre la fermeture des unités à douze ans ou la création des IFR ont été d'excellentes décisions. Les gens sur le site de cet hôpital (Necker) se rencontraient très peu, à cela s'ajoutaient des rivalités anciennes reprises par les élèves... Depuis qu'il y a un IFR à Necker, les gens se rencontrent et cela débouche sur une politique de site qui concerne même le secteur hors recherche. Les cliniciens viennent à l'IFR ce qui a créé un esprit de campus. Lorsque j'étais président de l'IFR j'organisais chaque année une sorte de retraite en dehors de Paris. Pendant deux jours les chercheurs de Necker se retrouvaient tous à l'hôtel pour présenter leur travail. Aujourd'hui, c'est devenu une institution. Pour constituer un IFR, l'idéal est de s'articuler autour d'une logique de recherche spécifique, mais ce n'est pas toujours possible. Ici, nous aurions pu faire un groupe d'immunologie et un autre de génétique que nous aurions regroupés dans un même bâtiment. Cependant cela n'a pu se faire à cause de certaines résistances. Un autre problème est la faiblesse des dotations budgétaires. L'Inserm ne donne plus les mêmes moyens qu'auparavant puisque nous sommes entré dans un système de mutualisation. Quant au ministère, il n'accorde que des sommes symboliques, de l'ordre d'un million de francs par an pour un IFR comme Necker-Enfants-Malades qui comporte tout de même 23 unités de recherche.

(Source : <http://www.vjf.cnrs.fr/histrecmed/>)