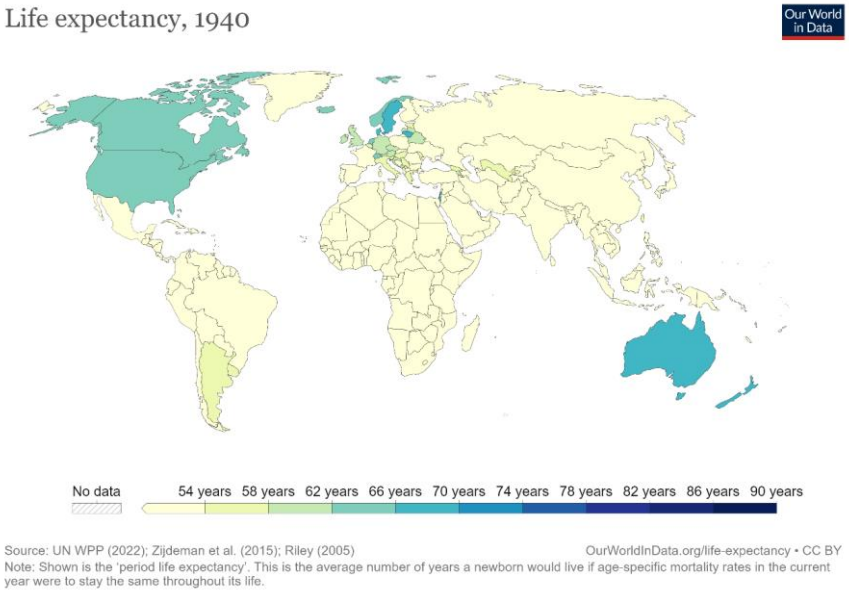
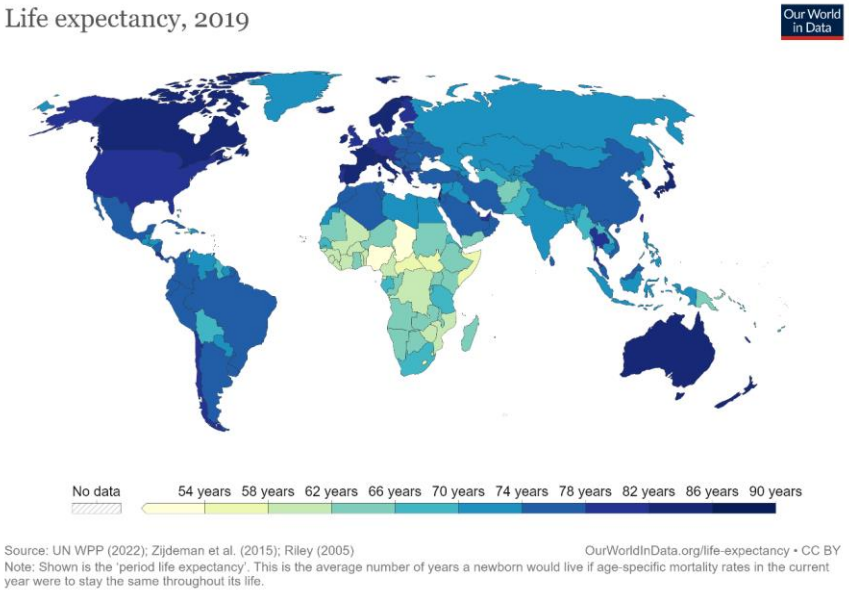
Innovations face aux menaces infectieuses

Yazdan Yazdanpanah,
ANRS|MIE-Inserm,
Hôpital Bichat Claude Bernard, APHP
Université Paris Cité

Evolution de l’état de santé dans le monde

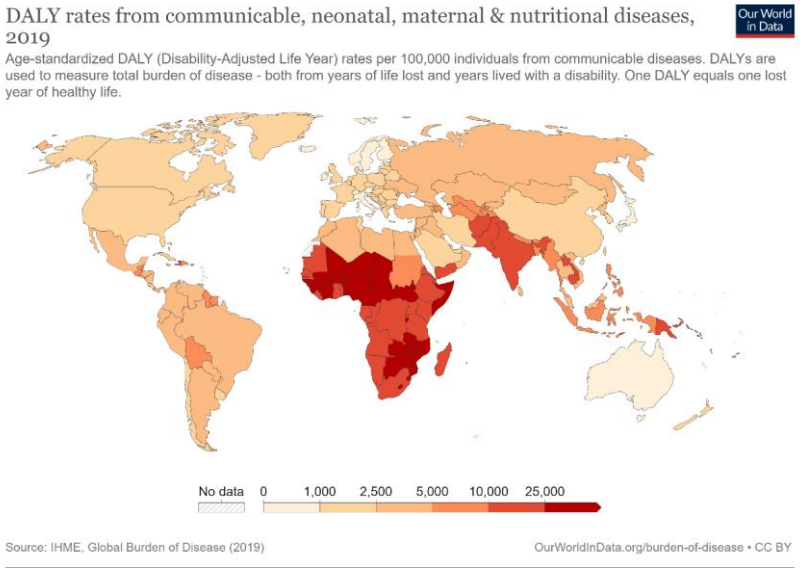


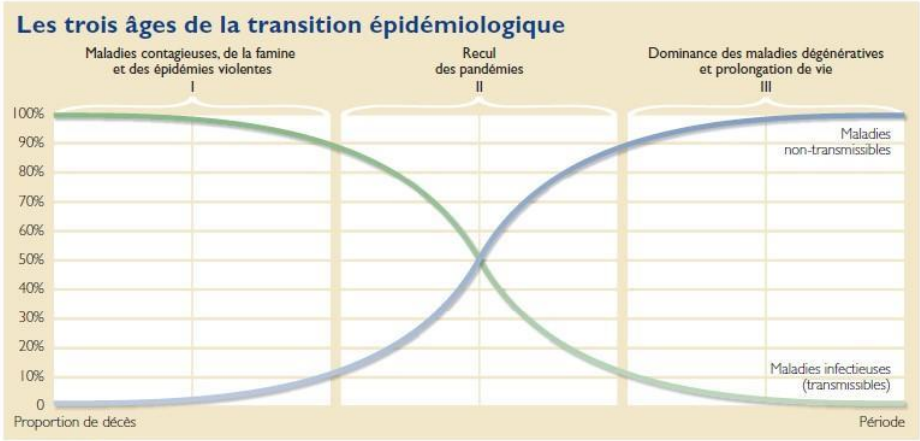


On observe depuis les années 1950, une très **nette augmentation de l’espérance de vie** à travers le monde, avec toutefois des **disparités importantes** entre les pays à revenu élevé et les pays à revenu faible ou intermédiaire.

Sources : Our World in Data

Evolution de l’état de santé dans le monde





Source : Avdeev A. op. cit.

Cette disparité peut s’expliquer en partie par le phénomène de **transition épidémiologique** par lequel le fardeau des **maladies transmissibles** est progressivement remplacé par celui des **maladies chroniques**. La prévalence de ces premières est encore élevée dans les pays à revenu faible et intermédiaire.

Sources : Our World in Data, Sciences Po

REVIEW ARTICLE

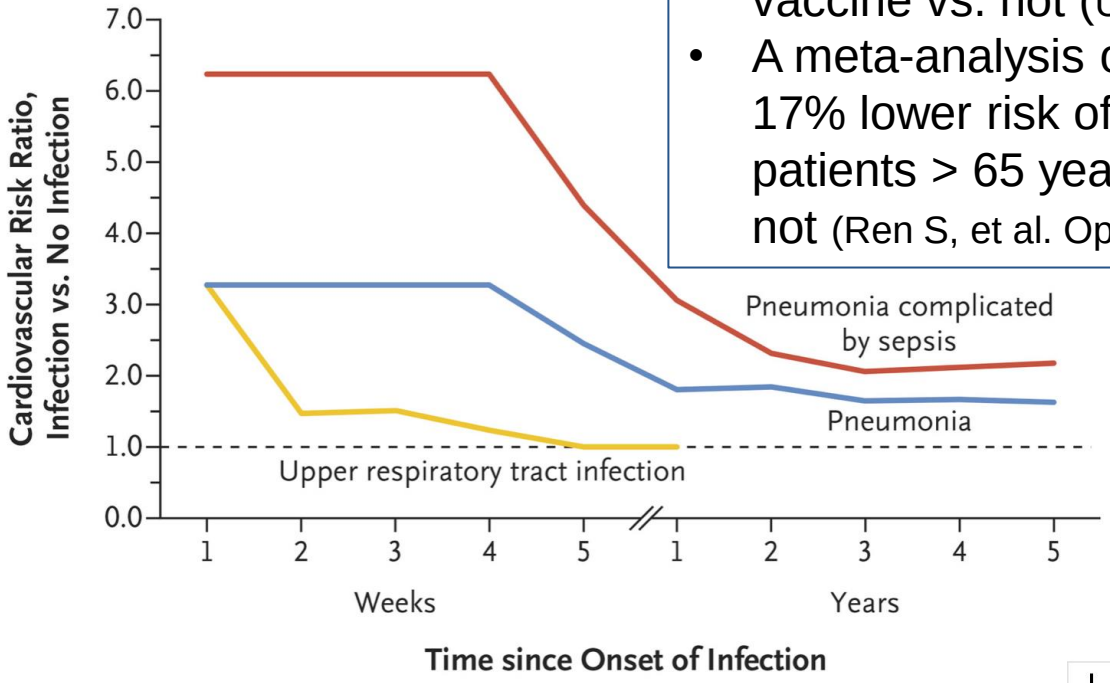
Acute Infection and Myocardial Infarction

Daniel M. Musher, M.D., Michael S. Abers, M.D., and Vicente F. Corrales-Medina, M.D.

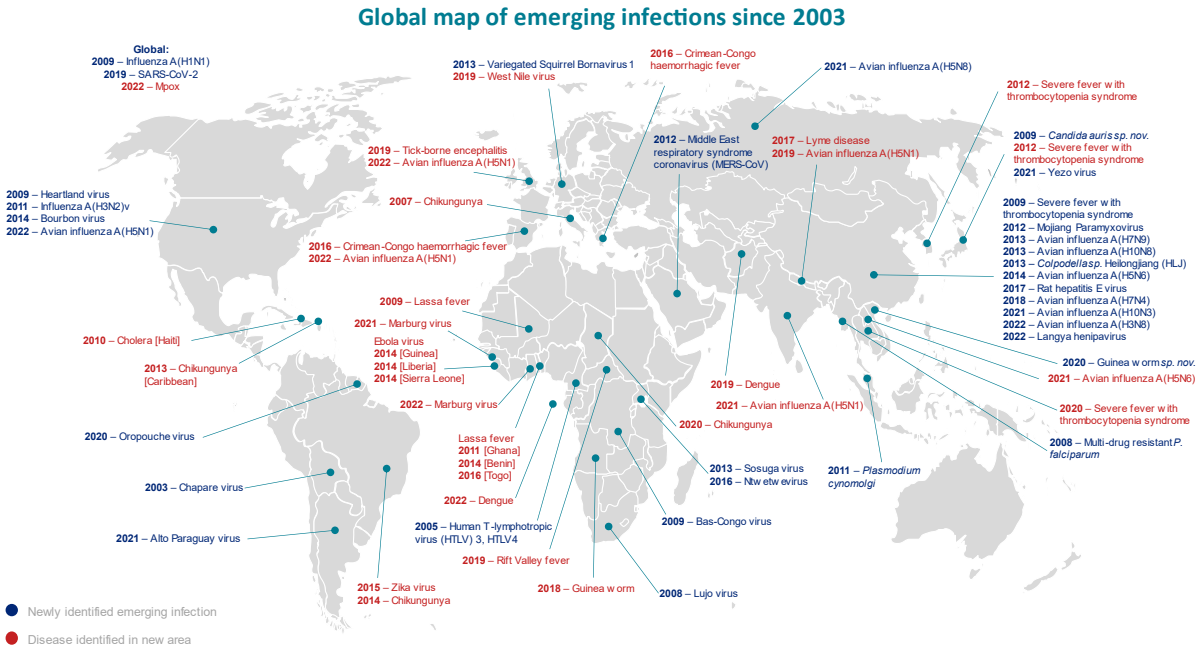
Article Figures/Media Metrics

January 10, 2019
N Engl J Med 2019; 380:171-176

- A meta-analysis of 5 randomized trials: a 36% lower risk of cardiovascular events if influenza vaccine vs. not (Udell et al. JAMA 2013)
- A meta-analysis of 8 observational studies: a 17% lower risk of myocardial infarction in patients > 65 years if pneumococcal vaccine vs. not (Ren S, et al. Open Heart 2015)

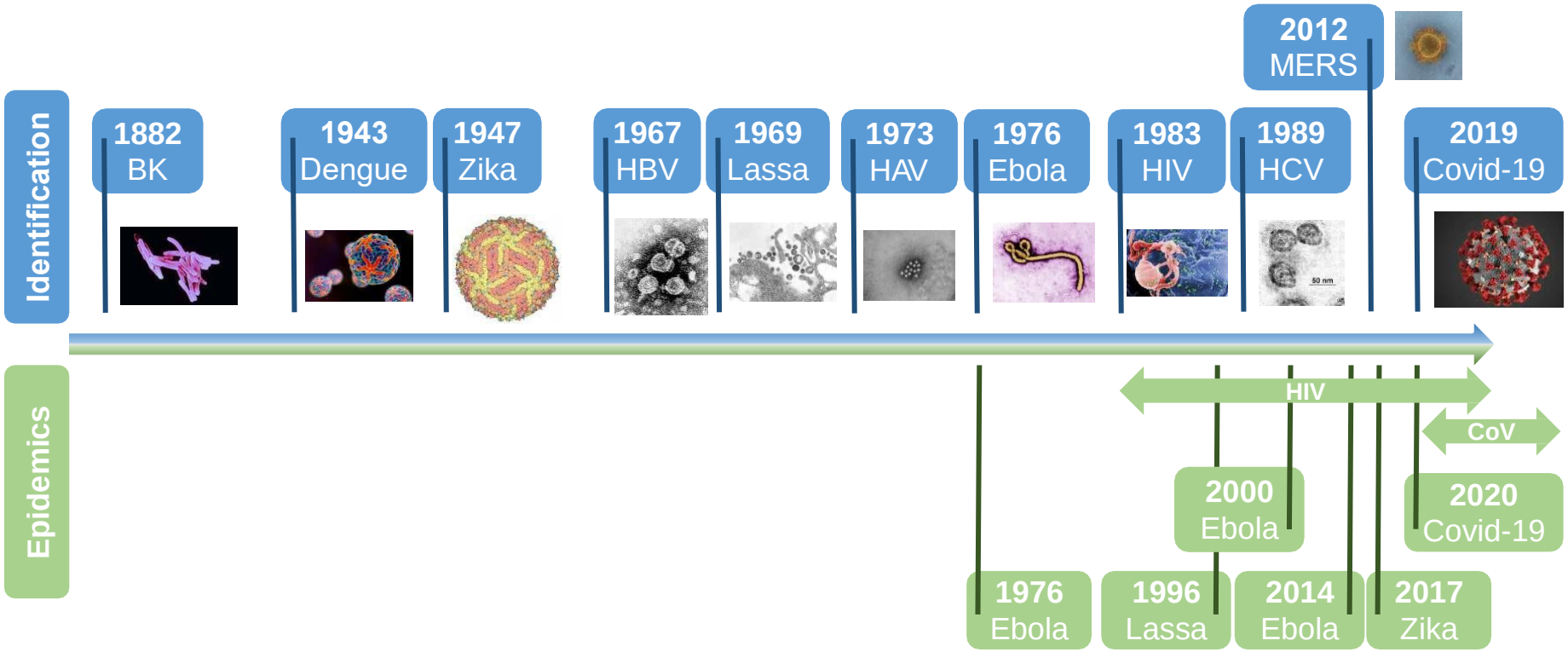


Evolution de l’état de santé dans le monde

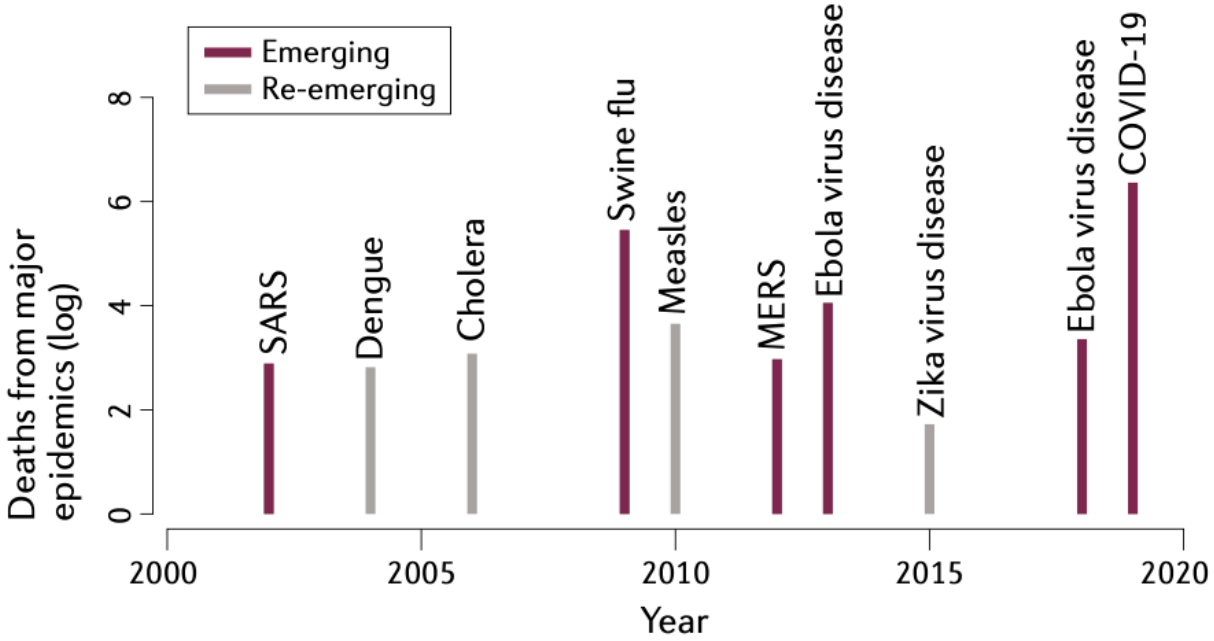


On observe cependant une **recrudescence des phénomènes d’émergence** depuis les années 2000.

Sources : UKHSA


Identification
1882 BK
1943 Dengue
1947 Zika
1967 HBV
1969 Lassa
1973 HAV
1976 Ebola
1983 HIV
1989 HCV
2012 MERS
2019 Covid-19
Epidemics
HIV
CoV
1976 Ebola
1996 Lassa
2000 Ebola
2014 Ebola
2017 Zika
2020 Covid-19

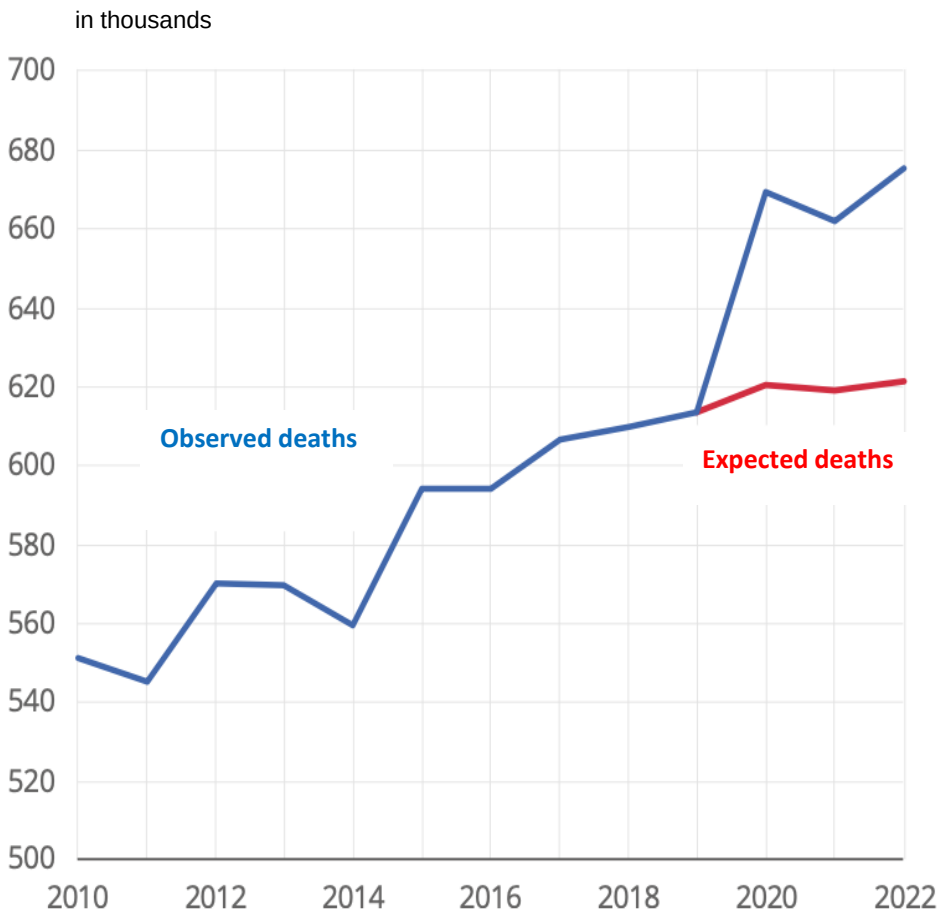
Log deaths from major epidemics in the twenty-first century



REVIEWS

Infectious disease in an era of global change

Baker et al Nature Reviews 2021

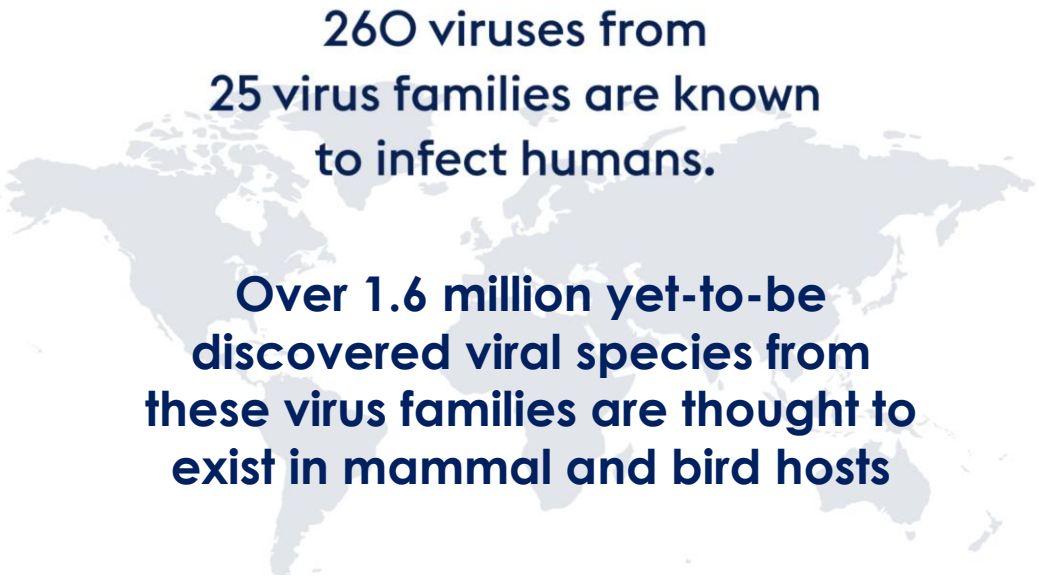


Insee June 2023

Higher observed vs. expected mortality in France

- in 2020: 7,8 %
- in 2021: 6,9 %
- in 2022: 8,7 %

Evolution de l’état de santé dans le monde



De nombreux **pathogènes connus et inconnus** peuvent potentiellement représenter une **menace pour la santé des populations**.

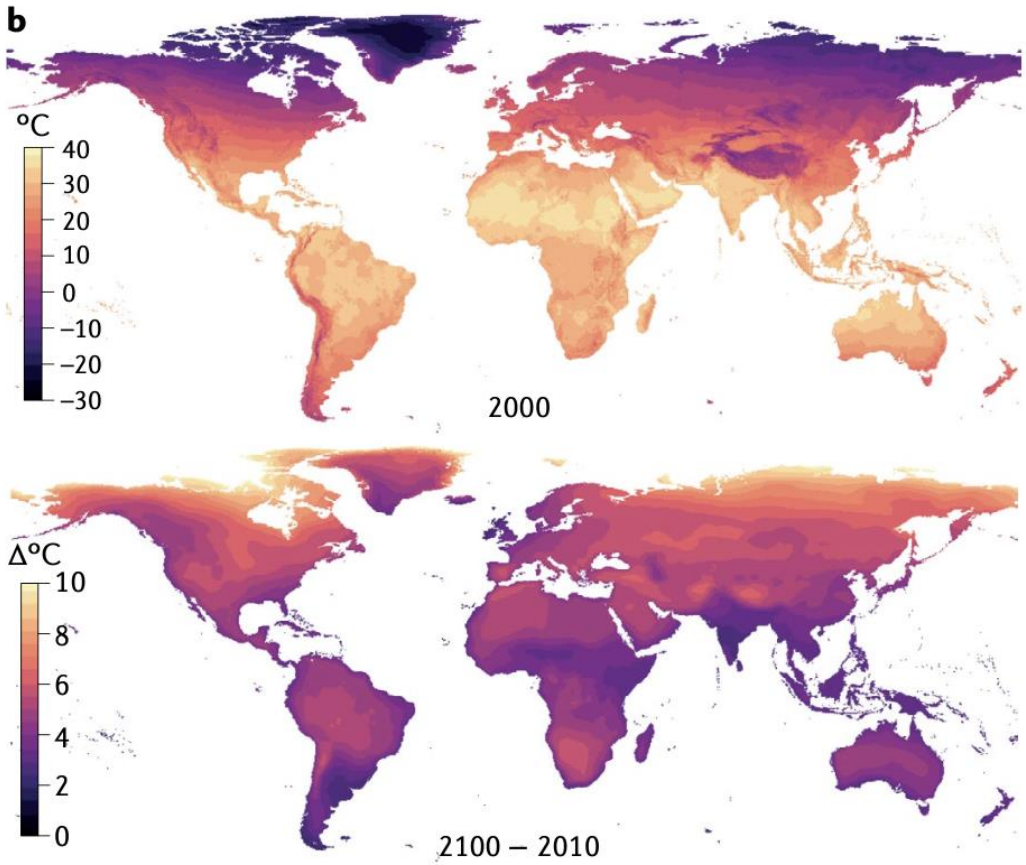
Sources : CEPI

« In a human-dominated world, in which our human activities represent aggressive, damaging, and unbalanced interactions with nature, we will increasingly provoke new disease emergences or re-emergence (**COVID-19 pandemic a reminder) »**

Le paysage du risque de maladies infectieuses a changé au cours des deux dernières décennies.

- Changements climatiques anthropiques : réchauffement récent
- Changements démographiques : urbanisation, croissance démographique, changement d'affectation des terres, migration, vieillissement et évolution des taux de natalité
- Changements technologiques : voyages et échanges internationaux moins chers et plus rapides

Changing climate



(Future) changing climate

Alter species range and density, leading to novel interactions between species, and increase the risk of zoonotic emergence

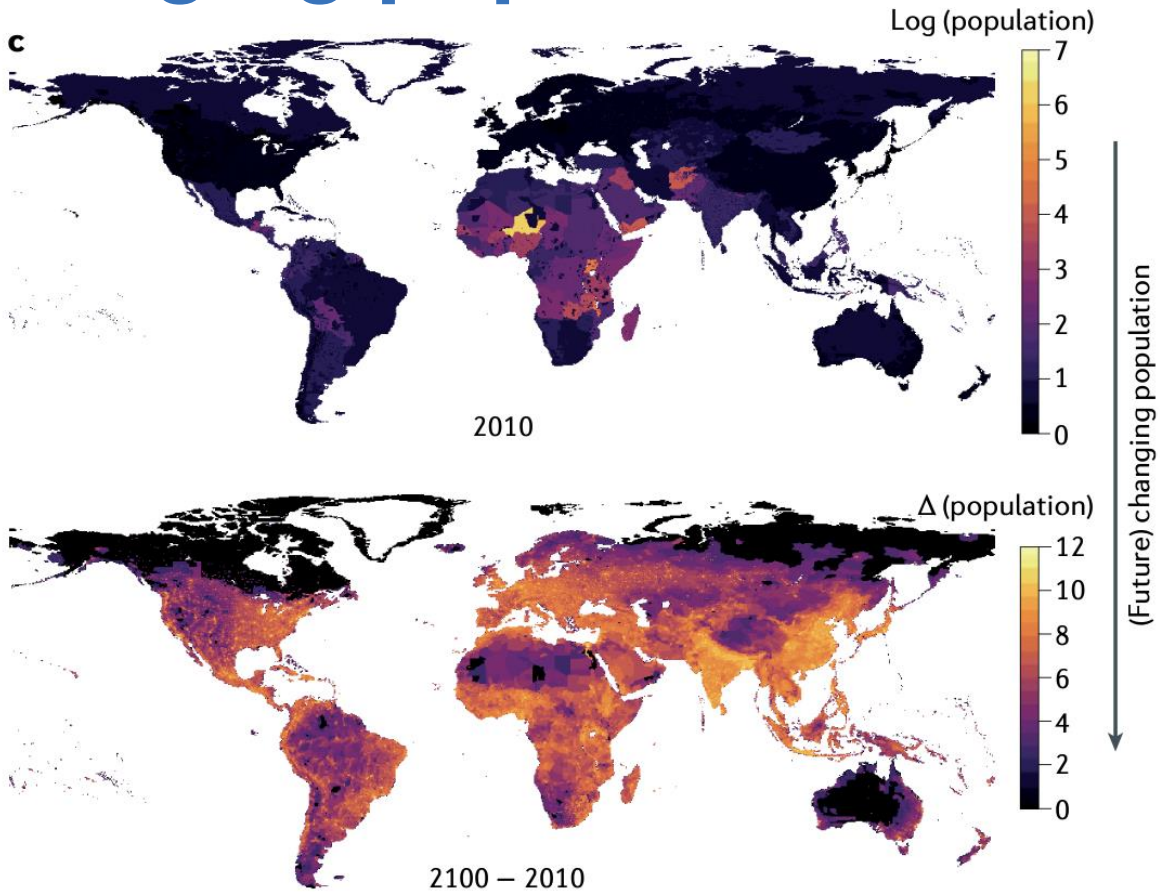
For vector-transmitted diseases, biological traits of both the vector and the pathogen may be sensitive to climate.

REVIEWS

Infectious disease in an era of global change

Baker et al Nature Reviews 2021

Changing population



Urbanization has promote emergence and spread of arboviral diseases

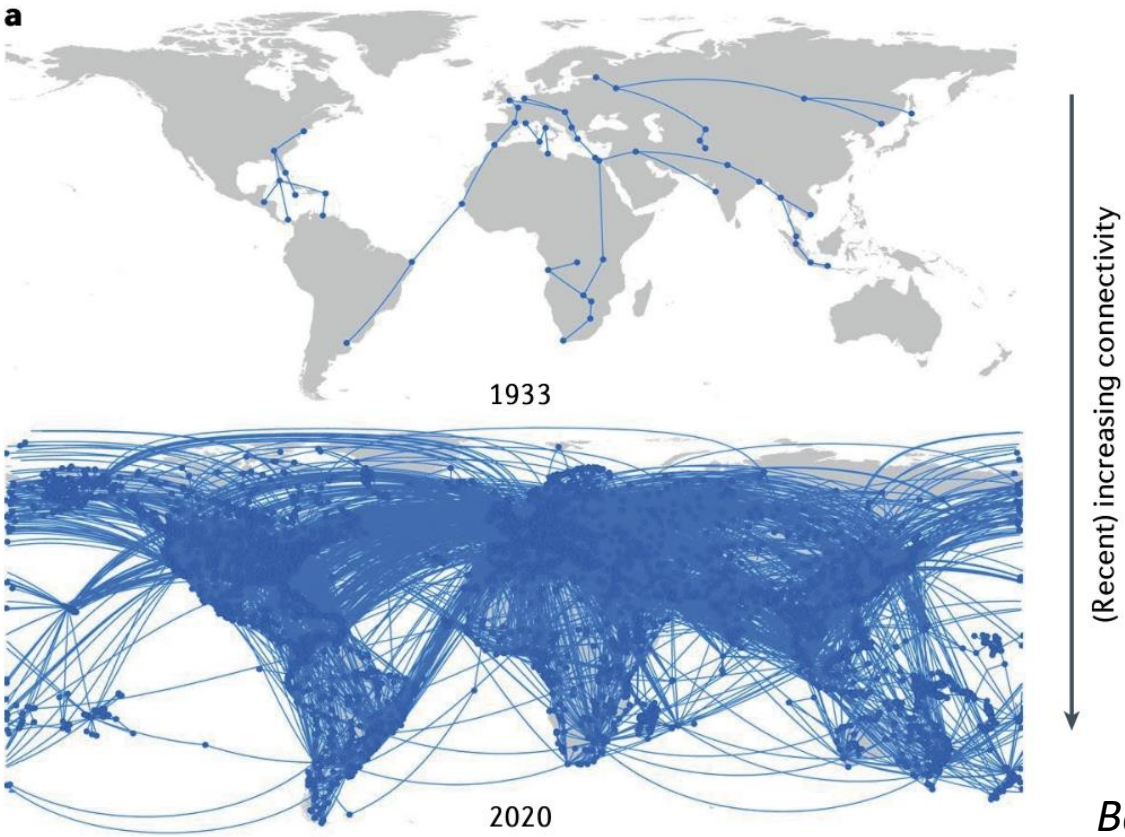
Dense and connected urban areas potential hot spots for the rapid spread of respiratory diseases

REVIEWS

Infectious disease in an era of global change

Baker et al Nature Reviews 2021

Changing technologie, increasing connectivity: global spread



REVIEWS

Infectious disease in an era of global change

Baker et al Nature Reviews 2021

Evolution de l'état de santé dans le monde

VIH (2021)

- 38,4 millions de personnes vivaient avec le VIH (84,2 depuis le début)
-28,7 millions de personnes avaient accès à la thérapie antirétrovirale
-1,5 million de personnes nouvellement infectées par le VIH
- 650 000 de personnes sont décédées de maladies liées au sida (40,1 depuis le début)

Tuberculose (2021)

- Nouveau cas de TB : 6,4 millions enregistrés (sur 10,6 millions)
- 1,6 millions de morts TB
- TBMDR: 160 000 personnes sous traitement

IST (2021)

- 374 millions de nouveau cas (1 million par jour)
- Syphilis : 7,1 millions d'infections
- Gonorrhée : 82 millions d'infections
- Chlamydia : 128 millions d'infections
- Trichomonas : 156 millions d'infections

Hépatites virales (2021)

- 374 millions de nouveau cas (1 million par jour)
- Syphilis : 7,1 millions d'infections
- Gonorrhée : 82 millions d'infections
- Chlamydia : 128 millions d'infections
- Trichomonas : 156 millions d'infections

Par ailleurs, les **grandes pandémies** des siècles passés continuent de peser sur l'état de santé des populations à travers le monde, et en particulier dans les pays à revenu faible et intermédiaire

Sources : WHO reports

A changing world requires changing science to evaluate future risks from emerging infectious diseases & to conduct a successful fight

Success requires preparedness

Five basic pillars of a successful fight against emerging infectious diseases.

- **Prevention**: to stop an outbreak before it occurs by taking effective measures to prevent the emergence of a new and dangerous pathogen.
- **Containment**: to eliminate the transmission of disease from infected individuals to susceptible individuals after a disease has emerged.
- **Health services**: to save the lives of people with the disease and ensure the continuity of other health services, including those for mental health.
- **Equity:** to ensure that economic and social burdens are shared among the population and that the most vulnerable groups and individuals are protected.
- **Global innovation and diffusion**: to develop, produce, and distribute new therapeutics and vaccines in an equitable and efficient manner.

Sachs et al. Lancet 2022

Global innovation and diffusion

Organiser et développer des secteurs de R&D pour les diagnostics, les vaccins et les traitements EID

Une activité d'organisation et de coordination pour préparer, dans la durée, en « temps de paix », des technologies innovantes de traitement, de nouveaux vaccins et diagnostics, et pour accélérer leur preuve de concept, leur développement et leur éventuel déploiement en vue d'un événement émergent.

Revitaliser la recherche amont

- Renforcer les connaissances et expertises nationales et d'atteindre une masse critique
- Soutenir la recherche académique amont
- Structurer un réseau de recherche non-clinique sur les petits animaux, augmentation des capacités pour les études chez les primates non-humaines

→ Mise en place d'un PEPR ou autre outil de financement public dédié pour amorcer le processus de reconstruction de l'expertise française et développer un pipeline de vaccins candidats

Le programme et équipements prioritaires de recherche maladies infectieuses émergentes (PEPR MIE)

- **Spécificités du PEPR MIE :**

➢ **Pilotage :** Inserm / ANRS MIE & **Opérateur :** ANRS MIE

  ➢ 2021 : Création de l'ANRS MIE & Ouverture du périmètre scientifique historique de l'ANRS aux MIE grâce au PEPR MIE

- **Objectifs :**

➢ **Prévenir** et **contrôler** efficacement les MIE au niveau individuel et collectif et **permettre une meilleure préparation au risque d'épidémie et/ou de crise sanitaire** en mettant en place des relations **interdisciplinaires et multi-institutionnelles l'interdépendance de la santé animale, humaine et des écosystèmes.**

- **Budget :** 80 M€ sur 5 ans

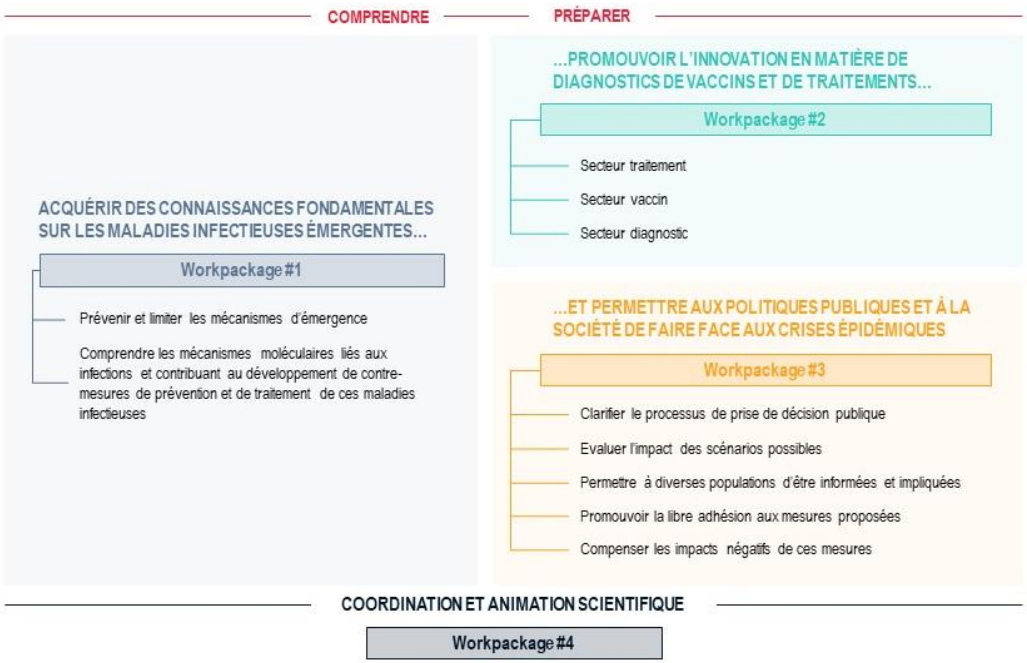
Accélérer les connaissances de manière coordonnée et décloisonnée

- **Comprendre** les mécanismes qui permettraient d'anticiper et si possible de prévenir les évènements d'émergence « à la source » (biologie des agents infectieux, caractériser les microorganismes ayant un potentiel d'émergence, franchissement de barrière d'espèce).

- **Caractériser** les mécanismes de diffusion des agents émergents et réémergents et leurs conséquences sanitaires chez l'Homme et l'animal (étudier les mécanismes physiopathologiques des maladies associées, de la diffusion et de la transmission ; des mesures barrières efficientes pour limiter la diffusion).

- **Développer** les recherches sur les anti-infectieux dans les domaines thérapeutiques et préventifs (mécanismes moléculaires essentiels au cycle de vie du pathogène, criblage de chimiothèques, chimie médicinale, **modèles précliniques**).

L’organisation scientifique du PEPR



- Trois appels à projets (AAP) interdisciplinaires couvrant les volets 1, 2 et 3 (2023, 2024 et 2025)
- Trois appel à manifestation d’intérêt (AMI) pour le financement d’équipements et d’infrastructures de recherche (2023, 2024 et 2025)
- Un appel à candidature pour des Chaires (prévu en 2024)

Une liste des agents pathogènes à surveiller qui doit être continuellement mise à jour

World Health Organization

Health Topics Countries Newsroom

Home / Observatories / Global Observatory on Health Research and Development /

- Monitoring
- Benchmarking
- Indicators
- Analyses and syntheses
- Databases and resources
- Classifications and standards
- About

WHO R&D Blueprint

Background

The R&D Blueprint is a global strategy and
activation of R&D activities during epidemic
effective tests, vaccines and medicines tha
scale crisis.

The R&D Blueprint works on the basis of a
diseases that pose a public health risk beca
there are no, or insufficient, countermeasur

With WHO as convener, the broad global c

The R&D Blueprint a global strategy and preparedness plan that allows the rapid activation of R&D activities during epidemics.

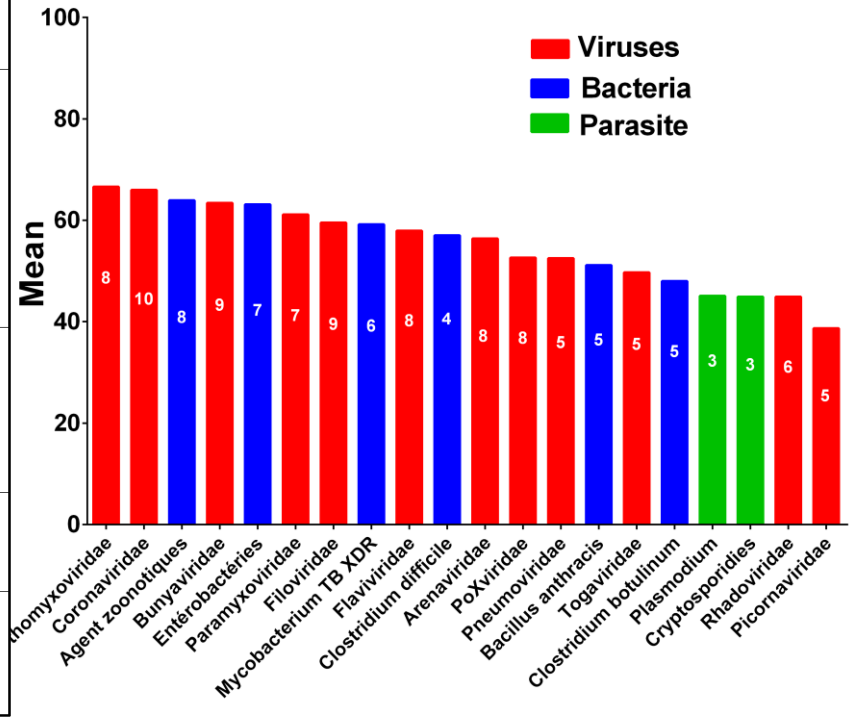
Its aim is to fast-track the availability of effective tests, vaccines and medicines

Works on the basis of a list of identified priority diseases.

Diseases that pose a public health risk because of their epidemic potential and for which there are no, or insufficient, countermeasures.

Critères, pathogènes et liste échelonnée

Criteria	Sub-Criteria	Weight
C1: Medical Countermeasures	C1.1: There is a lack/insufficiency of diagnostics for the pathogen C1.2: There is a lack/insufficiency of preventive solutions (vaccine or prophylaxis) C1.3: There is a lack/insufficiency of curative solutions (drugs or therapies)	0,217
C2: Emergence/ Introduction of a pathogen	C2.1: The probability of introduction of the pathogen into France/French territories and Europe is high C2.2: The vector/host is widely distributed in France/Europe (including overseas territories) C2.3: The vector/animal host has a high invasive potential	0,155
C3: Transmission	C3.1: There is an evidence of human-to-human transmission C3.2:The transmission from animal (including arthropods) to human is well characterized or likely (including risk of spill back) C3.3: There is a high risk of environmental transmission and/or persistence C3.4: The route(s) of transmission is(are) likely to cause major risk of dissemination C3.5: The pathogen can be infectious (contagious transmitted) before the onset of symptoms and/or for a prolonged period in an infected individual C3.6: There is evidence of high infectivity for the pathogen (R0, infective dose) C3.7: The pathogen is likely to cause nosocomial transmission C3.8: The level of existing population immunity is low	0,222
C4: Clinical impact	C4.1: The disease frequently causes high morbidity, including severe complications or sequelae C4.2: The disease causes high mortality C4.3: The disease is likely to affect French/European population with regards to its demographic health specificities (high risk groups) C4.4: The disease has a disproportionate impact on special populations (such as pregnant women, children, immunocompromised)	0,177
C5: Evolutionary potential of the pathogen	C5.1: The pathogen is likely to rapidly adapt to host/environment C5.2: The pathogen is likely to escape countermeasures C5.3: There is evidence of rapid pathogen evolution to become more transmissible and/or more infectious and/or more pathogenic	0,122
C6: Societal Impact	C6.1: The disease can cause major social disruption/social inequalities and/or economic damage C6.2: The disease can result in a major disruption in healthcare system C6.3: The disease can cause major fear/and stigmatization C6.4: There is limited access to countermeasures for LMIC	0,107



Renforcer les infrastructures et réseaux

Renforcer et professionnaliser la recherche clinique

- Structurer la recherche clinique **en vaccinologie et en thérapeutique, cohortes**
- Mise en place de l'infrastructure pour la mise en œuvre d'études infectieuses chez l'homme (*Human challenge studies*)
- Traitement des données

Coordination insuffisante de la recherche ;

Fragmentation et segmentation de la recherche

Coordination inadéquate entre les écosystèmes académiques et industriels ;

Coordination inadéquate entre les pays (nationalisme excessif)

Infrastructures insuffisantes

Obstacles réglementaires et contrats

The European clinical research response to optimise treatment of patients with COVID-19: lessons learned, future perspective, and recommendations

Herman Goossens, Lennie Derde, Peter Horby, Marc Bonten

Lancet Infect Dis 2022; 22: e153–58

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com

Commentary

Accelerating clinical trial implementation in the context of the COVID-19 pandemic: challenges, lessons learned and recommendations from DisCoVeRy and the EU-SolidAct EU response group

EU-Response investigators group, Alpha Diallo [1,2], Marius Trøseid [3], Victoria Charlotte Simensen [5], Anaïs Boston [3], Jacques Demotes [4], Inge Christoffer Olsen [5], Florence Chung [6], José Artur Paiva [7], Maya Hites [8], Florence Ader [9], Jose Ramon Arribas [10], Andreas Baratt-Due [11], Øyvind Melien [12], Evelina Tacconelli [13], Thèrèse Staub [14], Richard Greil [15], Sotirios Tsiodras [16], Matthias Briel [17], Hélène Esperou [18], France Mentré [19], Joe Eustace [20], Juliette Saillard [21], Christelle Delmas [18], Soizic LeMestre [22], Marina Dumousseaux [23], Dominique Costagliola [24], John-Arne Røttingen [25], Yazdan Yazdanpanah [26,*]

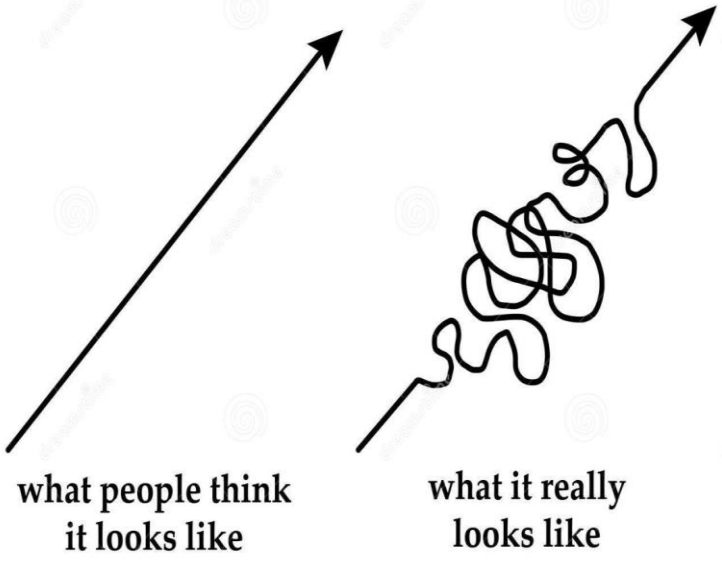
Hurdles:

Contracting,

Regulatory,

Competition with (often powered) national trials

EU clinical trial application process through Clinical Trials Information System (CTIS)



The European clinical research response to optimise treatment of patients with COVID-19: lessons learned, future perspective, and recommendations

Herman Goossens, Lennie Derde, Peter Horby, Marc Bonten

Lancet Infect Dis 2022; 22: e153–58

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com

Commentary

Accelerating clinical trial implementation in the context of the COVID-19 pandemic: challenges, lessons learned and recommendations from DisCoVeRy and the EU-SolidAct EU response group

EU-Response investigators group, Alpha Diallo [1,2], Marius Trøseid [3], Victoria Charlotte Simensen [5], Anaïs Boston [3], Jacques Demotes [4], Inge Christoffer Olsen [5], Florence Chung [6], José Artur Paiva [7], Maya Hites [8], Florence Ader [9], Jose Ramon Arribas [10], Andreas Baratt-Due [11], Øyvind Melien [12], Evelina Tacconelli [13], Thèrèse Staub [14], Richard Greil [15], Sotirios Tsiodras [16], Matthias Briel [17], Hélène Esperou [18], France Mentré [19], Joe Eustace [20], Juliette Saillard [21], Christelle Delmas [18], Soizic LeMestre [22], Marina Dumousseaux [23], Dominique Costagliola [24], John-Arne Røttingen [25], Yazdan Yazdanpanah [26,*]

Hurdles:

Contracting,

Regulatory,

Competition with (often inadequately designed or underpowered) national trials

Recommendations:

Priorisation de la recherche clinique,

Simplification de la réalisation des essais cliniques,

Développement de modèles numériques et de procédures de collecte et de partage de données,

Développement d'un mécanisme permettant le financement des essais en cas de pandémie et de relier le financement de l'UE au financement national,

Investissement dans les réseaux d’essais cliniques

Plateforme de recherche clinique à l'hôpital : une stratégie européenne

EU RESPONSE

EUROPEAN RESEARCH AND PREPAREDNESS NETWORK FOR PANDEMICS AND EMERGING INFECTIOUS DISEASES

21 Partners

16 Countries

H2020 grant 15.7 M€

2020- 2025

WP	Title	Lead
1	Extending **Discovery** in Europe	Inserm Université Libre de Bruxelles Centro Hospitalar Sao Joao
2	**EU-SolidAct**	Inserm Oslo University Hospital Universita degli Studi di Verona
3	Coordination of the European COVID-19 Adaptive Platform trials	ECRIN Norwegian Institute of Public Health
4	Project management, coordination, communication and dissemination	Inserm Inserm Transfert

WP1 DISCOVERY

Phase III, prospective, multicentre, adaptive, randomized, controlled trial of the safety and efficacy of treatments of COVID-19 in hospitalized adults

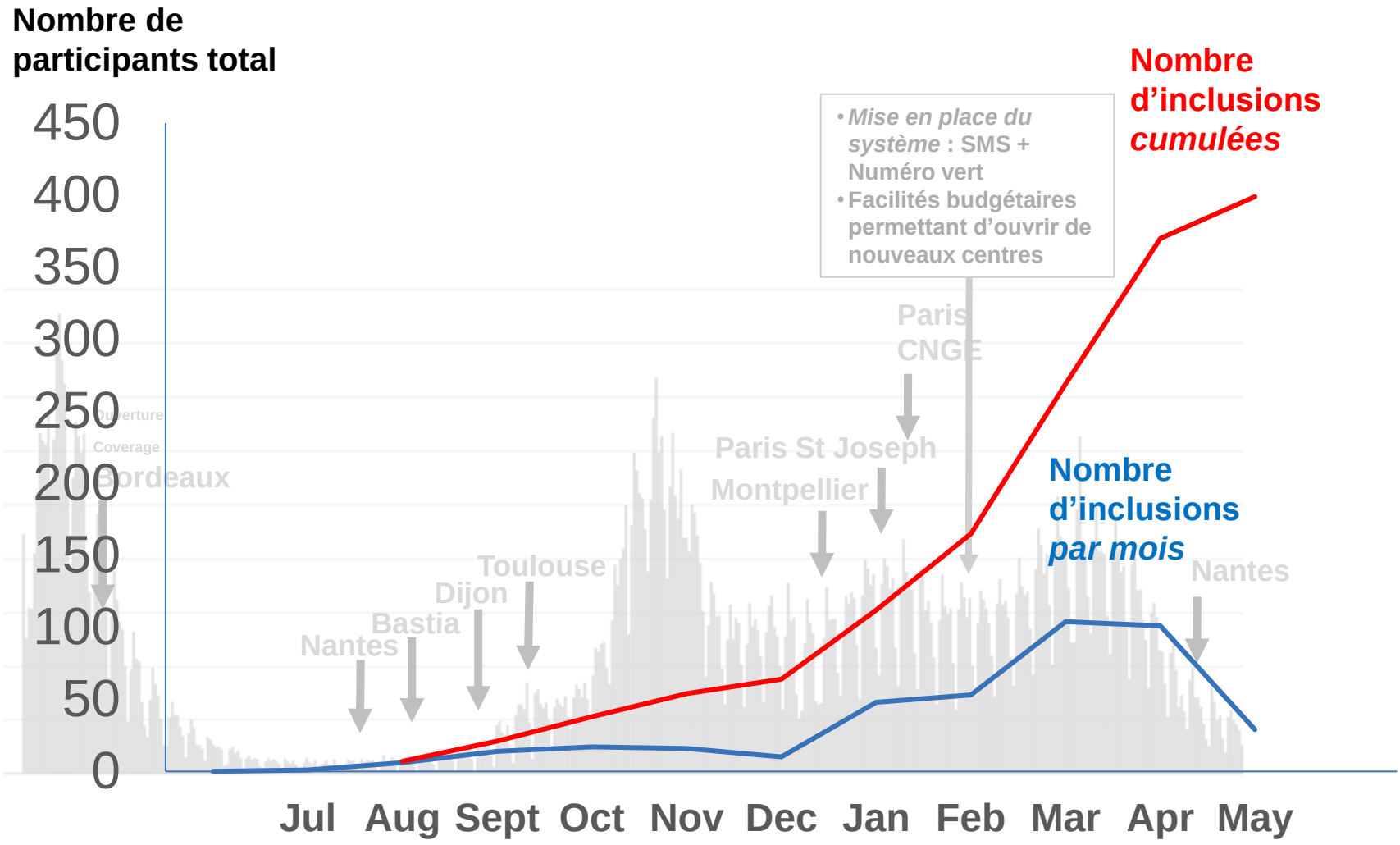
WP2 EU SOLIDACT Part of EU-RESPONSE

European Discovery for Solidarity
Adaptive clinical platform trial

Partenaires

1. **Inserm**
   Inserm - PRC
   Inserm - U1137 IAME
   Inserm - U1111
   Inserm - U1136
2. ECRIN
3. Norwegien institute of Public Health
4. Oslo University Hospital
5. Università degli Studi di Verona
6. Centro Hospitalar Universitário Sao Joao
7. Inserm Transfert
8. Pavol Jozef Safarik University in Kosice
9. Université Libre de Bruxelles
10. University of Szeged
11. University College Cork
12. Swiss Clinical Trial Organisation
13. Hacettepe Üniversitesi
14. Centre Hospitalier de Luxembourg
15. Austrian Group Medical Tumor Therapy
16. APHP
17. Hospices Civils de Lyon
18. Servicio Madrileños De Salud
19. National and Kapodistrian University of Athens
20. Medical University of Lodz
21. Charles Univerzity

Recherche clinique en ville



MINISTÈRE
DES SOLIDARITÉS
ET DE LA SANTÉ

Liberté
Égalité
Fraternité

Le Ministre

Paris, le - 8 JUIN 2021

Nos Réf. : CAB SSA OV/JS D. 21-014765

Monsieur le Directeur,

L'évolution des connaissances sur la physiopathologie et les traitements des infections à SARS-COV2 ont conduit à la prise de conscience de l'importance de pouvoir traiter le plus précocement les personnes infectées, ou les cas contacts, à risque de développer une forme sévère de la maladie.

La France est engagée, comme de nombreux autres pays dans le monde, dans un petit nombre d'essais ambulatoires pour les personnes infectées, Coverage, Camovid, MOUVe-out et Thérapide, et un projet d'essai ciblant les cas contacts est en construction.

Si le Royaume-Uni avec l'essai PRINCIPLE, ou le Canada avec l'essai COLCORONA, ont montré leur capacité à conduire des essais ambulatoires à très grande échelle, après plus d'une année de recherche clinique un constat s'impose : il est extrêmement difficile à tous ces essais conduits en France, qu'ils soient à promotion académique ou industrielle, d'atteindre leurs objectifs de recrutement.

Développer la recherche ambulatoire

- Mettre en place un essai plateforme national
- Cohortes en médecine de ville
- Essais *contactless*
- Observatoire de la santé de proximité (le Haut Conseil pour l'avenir de l'assurance maladie)

- Centre de méthodologie et de gestion (CMG) tourné vers la ville
- Fonctions support en ville (ARC/TEC)
- Outils (numériques) pour faciliter les inclusions
- Travail sur les freins réglementaires

- Formation des jeunes (Bourse Master/Thèse)

Structuration du réseau vaccinal

- 32 centres de recherche clinique (adultes et pédiatriques)
- 11 CRB
- en grande majorité dans des CHU
- 11 laboratoires d'Immunomonitoring

- Renforcer la plateforme IREIVAC
- Développer des CMG spécialisés vaccin
- Initier la recherche interventionnelle
- Renforcer plateforme immuno-monitoring

Imagine a scenario where COVID-19 had hit, but the world was ready. A scenario where:

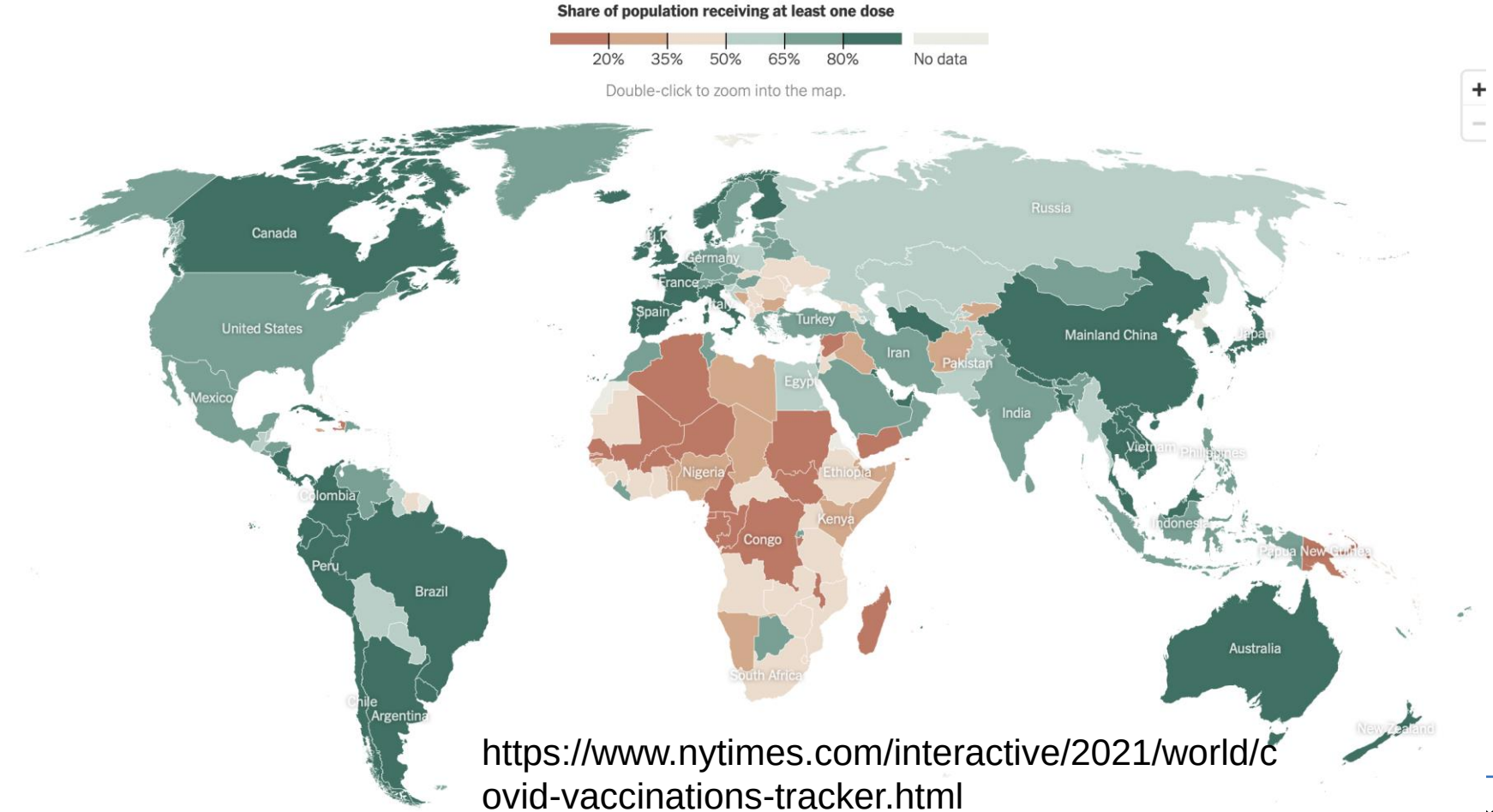
- We had a sophisticated international surveillance network that alerted the world to some unusual cases of “flu” in Wuhan, China in December 2019, that was able to share the genomic sequence and disease information even quicker than the 20 days it took.[1]
- A responsive diagnostics sector swung into action, producing accurate and rapid diagnostic tests at scale to detect new cases early, monitor contacts, and guide critical public health intervention.
- The research and development had already been completed and prototype diagnostics and therapeutics[2] only needed tweaking before they could be subjected, along with vaccines,[3] to rapid assessment through an established international clinical trials network to quickly affirm their safety and efficacy.
- Global manufacturing capacity was there and swiftly activated, ready to produce accurate diagnostics quickly and therapeutics and vaccines at scale to those who need them.

A library of candidates

Structurer l’accélération des projets

- « Accélérateurs » : gestion de projet professionnelle, structuration de consortiums pour réponse aux appels européens
- Sous-traitance : pour la recherche non-clinique, l’ingénierie, la bioproduction, les tests de validation, la fabrication à petite échelle
- Partenariats : SATT et cellules de valorisation, industriels, investisseurs publics et privés, philanthropies

Diffusion: percentage of the world's population that has at least received one dose



https://www.nytimes.com/interactive/2021/world/covid-vaccinations-tracker.html

Global coordination

- Établir un accord mondial sur la pandémie et renforcer le Règlement sanitaire international
- Renforcer l'autorité de l'OMS avec le soutien politique de haut niveau des chefs de gouvernement au sein d'un nouveau Conseil mondial de la santé
- Un Fonds mondial pour la santé intégré et flexible avec trois volets de financement de base : les produits destinés au contrôle des maladies, la préparation et la réponse aux pandémies, et le développement du système de santé primaire dans les PRFI.

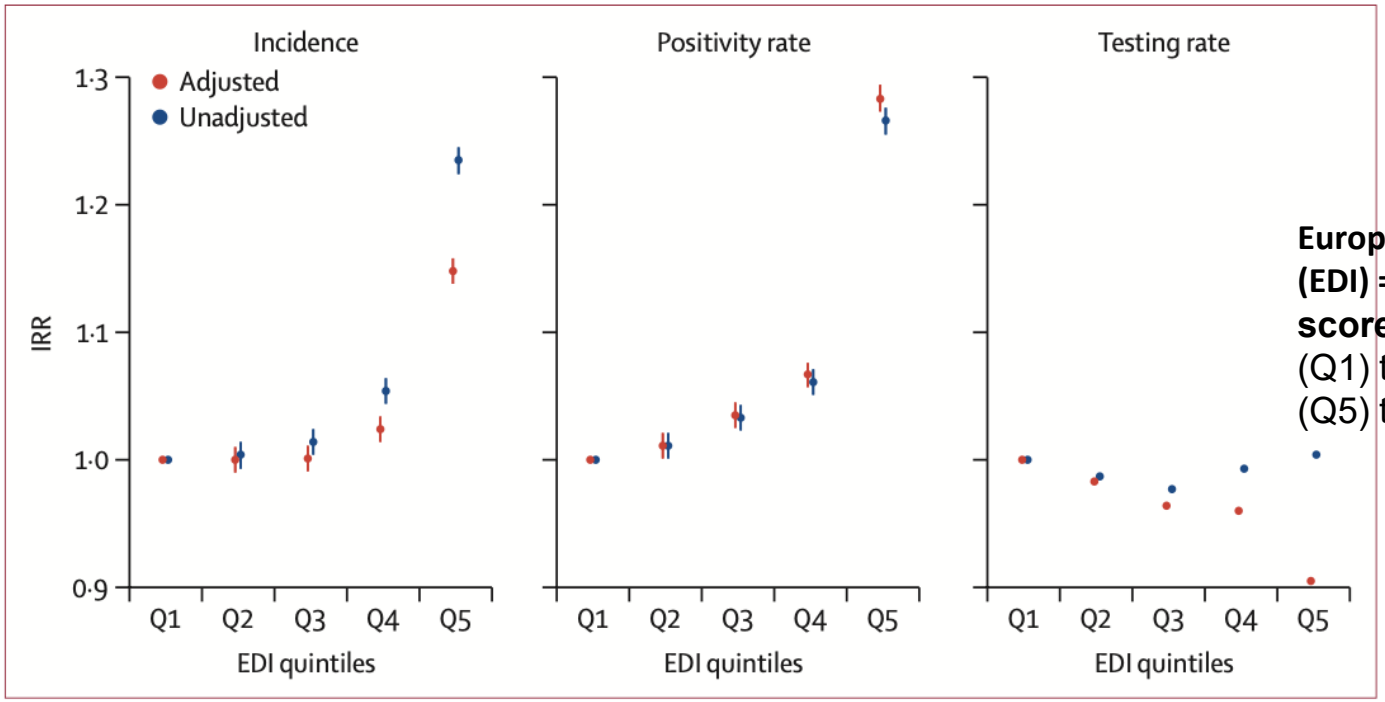
Sachs et al. Lancet 2022 (The Lancet commissions)

L’ implémentation des innovations

The effect of social deprivation on the dynamic of SARS-CoV-2 infection in France: a population-based analysis

Stéphanie Vandentorren, Sabira Smaïli*, Edouard Chatignoux, Marine Maurel, Caroline Alleaume, Lola Neufcourt, Michelle Kelly-Irving, Cyrille Delpierre*

Lancet Public Health 2022



European Deprivation Index (EDI) = a social deprivation score*
(Q1) the least deprived areas
(Q5) the most deprived areas

*proportion of individuals of foreign nationality, pro- portion of households without a car, proportion of individuals employed as managers or intermediate professionals, proportion of single-parent families, proportion of households with at least two individuals, proportion of non-owner occupied households, pro- portion of unemployed individuals, proportion of individuals without post-secondary school education, proportion of overcrowded dwellings, and proportion of non-married individuals

ANRS|MIE

DE LA RECHERCHE SUR LE VIH/SIDA AUX MALADIES INFECTIEUSES ÉMERGENTES
DE LA RÉACTIVITÉ À LA PROACTIVITÉ DANS LES ÉPIDÉMIES

Evolution de l'agence

1988 : création de l'ANRS pour évaluer, stimuler, coordonner et financer la recherche sur le Sida.

1998 : ouverture aux PRFI pour soutenir les politiques nationales de santé.

1999 : l'hépatite C entre dans le champ de compétence de l'agence.

2005 : l'hépatite B entre dans le champ de compétence de l'agence.

2019 : l'agence élargit son champ de travail aux IST et à la tuberculose.

2021 : transformation de l'agence en ANRS | Maladies Infectieuses Emergentes

anrs France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites — Agence autonome de l'Inserm

REACTing research & action targeting emerging infectious diseases

Inserm — La science pour la santé / From science to health

↓

anrs MALADIES INFECTIEUSES ÉMERGENTES Inserm

En réponse à l'exigence

d'une meilleure coordination de la recherche

dans le champ de l'infectieux et des émergences

ANRS|MIE

VISION

Un monde où le VIH/SIDA, les infections sexuellement transmissibles, les hépatites virales et la tuberculose ont été éliminés en tant que problèmes de santé publique, et où les maladies infectieuses émergentes ne constituent plus une menace.

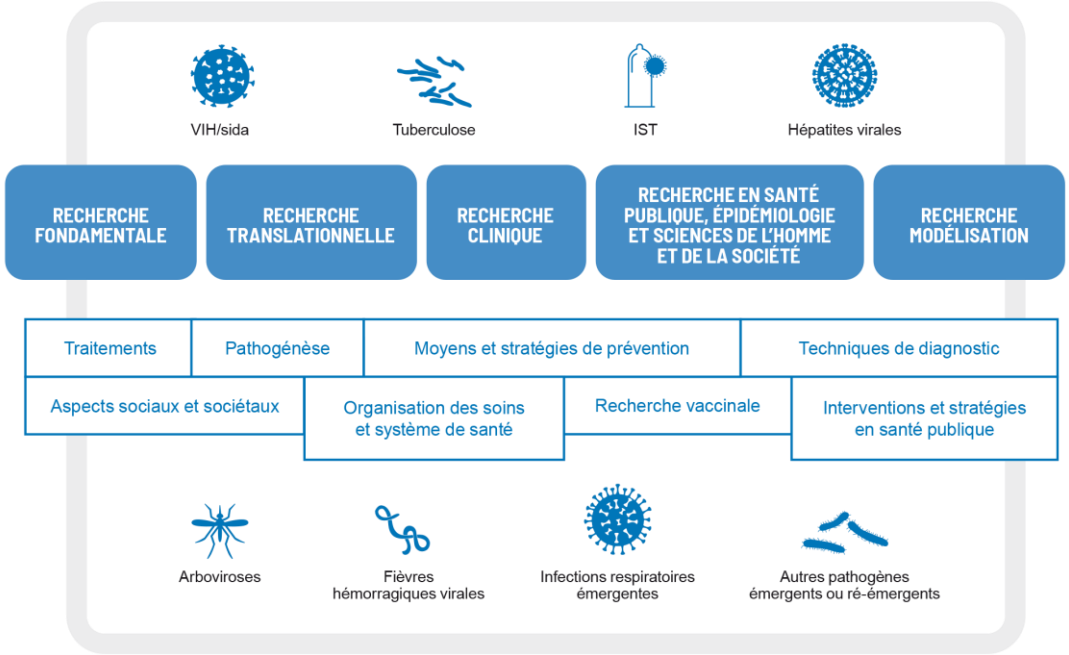
MISSION

Promouvoir et financer un agenda complet de recherche en vue de l'élimination du VIH/SIDA, des infections sexuellement de transmissibles, des hépatites virales et de la tuberculose, ainsi que pour la prévention, la détection et le contrôle des maladies infectieuses émergentes.

ANRS|MIE : continuum animation, evaluation, coordination, financement

1. **Animer, évaluer, coordonner, réguler et financer** la recherche sur le VIH/sida, les hépatites virales, les IST, la tuberculose et les maladies infectieuses émergentes
2. Promouvoir des paradigmes scientifiques, stratégiques, innovants et intégratifs notamment ***One Health*** et « **Santé globale** »
3. **Diffuser et valoriser** les résultats des recherches soutenues, assurer une veille scientifique
4. **Soutenir la prise en compte des intérêts et des besoins des personnes malades ou affectées**, en lien avec le **milieu associatif**
5. **Promouvoir** et assurer la **pharmacovigilance** d'essais cliniques
6. Contribuer, en lien avec les pouvoirs publics, à la **préparation et à la réponse aux crises sanitaires**

La multidisciplinarité de l'ANRS|MIE



Approche intégrative

« One Health »

« Santé mondiale »

International
'PRFI' et Europe