



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

There is still very little data on COVID-19 vaccination during pregnancy. It is essential that we improve our knowledge of these vaccines and of their adverse drug reactions in this sensitive population of pregnant women, which is why the French pharmacovigilance centres and the *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé* (ANSM), the French Drug Agency, have set up a "COVACPREG" (COvid VACCine PREGnancy) cohort in May 2021. The aim of this study is to monitor potential adverse drug reactions of vaccination in pregnant women in real time. Primary online enrolment will be carried out at the time of vaccination at the main vaccination sites, with the pregnant woman's consent. Information will be collected on her medical history, history of COVID-19, her pregnancy (dates of conception and expected delivery) and other possible medicinal or non-medicinal exposures since the start of pregnancy. One month after each injection of the vaccine, information will be collected on any vaccination-related adverse reactions (fever, hypertension, etc.). Finally, in the 2 months following the expected delivery date, information will be collected on the outcome of the pregnancy (delivery, spontaneous abortion, etc.), the new-born infant (term, weight, malformations, neonatal clinical signs) and maternal clinical signs (pre-eclampsia, gestational hypertension, gestational diabetes, etc.). We have planned to include nearly 5,000 vaccinated pregnant women in this study. Final results are expected by the end of 2022 but reported adverse drug reactions will be continuously analysed (alert system) and an interim analysis will be carried out in the middle of the study.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

References

- [1] Favre G, Pomar L, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Baud D. Guidelines for pregnant women with suspected SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis* 2020;20:652–3.
- [2] Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr* 2021:e211050, <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.1050>.
- [3] Chmielewska B, Barratt I, Townsend R, Kalafat E, van der Meulen J, Gurol-Urganci I, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2021;9(6):e759–72.
- [4] Savasi VM, Parisi F, Patané L, Ferrazzi E, Frigerio L, Pellegrino A, et al. Clinical findings and disease severity in hospitalized pregnant women with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol* 2020;136(2):252–8.
- [5] Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* 2020;11:3572.
- [6] European Medicines Agency. Assessment report Comirnaty. Common name: COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified). Procedure No. EMEA/H/C/005735/0000; 2021, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf. [Accessed 28 May 2021 (141 pp.)].

- [7] European Medicines Agency. Moderna Biotech Spain. Summary of product characteristics; 2021. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_en.pdf. [Accessed 28 May 2021 (30 pp.)].
- [8] Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L, et al. Preliminary findings of mRNA Covid-19 vaccine safety in pregnant persons. *N Engl J Med* 2021;384(24):2273–82, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2104983>.
- [9] Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, Deriso E, Akinwunmi B, Young N, et al. COVID-19 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2021, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2021.03.023> [S0002-9378(21)00187-3].
- [10] Nunes MC, Aqil AR, Omer SB, Madhi SA. The effects of influenza vaccination during pregnancy on birth outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol* 2016;33:1104–14.

Judith Cottin^a, Justine Benevent^b,
Sophie Khettar^a, Isabelle Lacroix^{b,*}

^a University Hospital Department of
Pharmacotoxicology, Public Health Unit, Hospices
Civils de Lyon, 69002 Lyon, France

^b Medical and Clinical Pharmacology Department,
Toulouse University Hospital, University of
Toulouse, Inserm CERPOP (Centre for Population
Health Research and Epidemiology), 37, allées
Jules Guesde, 31000 Toulouse, France

* Corresponding author.

E-mail address: isabelle.lacroix@univ-tlse3.fr
(I. Lacroix)

Received 18 May 2021;

accepted 31 May 2021

Available online 1 June 2021

<https://doi.org/10.1016/j.therap.2021.05.011>

0040-5957/© 2021 Société française de pharmacologie et de
thérapeutique. Published by Elsevier Masson SAS. All rights
reserved.

Pneumopathie médicamenteuse ou liée à la COVID-19 : un train peut en cacher un autre !

Amiodarone or COVID induced-pneumopathy: One train can hide another one!

Mots clés Réflexe iatrogène ; Pneumopathie
médicamenteuse ; Amiodarone

Keywords Iatrogenic reflex; Drug-induced pneumopathy;
Amiodarone

Abréviations

COVID-19 coronavirus disease 2019

DFG débit de filtration glomérulaire

OMS Organisation mondiale de la santé

RT-PCR reverse transcription-polymerase chain reaction

SRAS-CoV2 *severe acute respiratory syndrome coronavirus*
2
SSR soins de suite et de réadaptation

Introduction

Le 11 mars 2020, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) qualifie l'épidémie à *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SRAS-CoV2) de pandémie. Le diagnostic se base essentiellement sur la clinique des patients atteints (fièvre, toux, dyspnée, agueusie...), sur l'imagerie et un prélèvement nasopharyngé (*reverse transcription-polymerase chain reaction* [RT-PCR]). Toutefois, la RT-PCR présentant des faux négatifs, le diagnostic de *coronavirus disease2019* (COVID-19) ne peut être exclu, lorsque les patients présentent une forte symptomatologie clinique [1]. Sur le plan imagerie, le scanner thoracique sans injection s'est imposé comme l'examen d'imagerie pulmonaire de première intention en cas de diagnostic suspecté ou confirmé de COVID-19. Certaines images sont très évocatrices de la COVID-19 : plages de verre dépoli à prédominance sous-pleurale, bilatérales et multifocales, plutôt périphériques et dans les régions inférieures et postérieures. En contexte épidémique, elles signent quasiment le diagnostic mais peuvent parfois être atypiques, unilatérales, siégeant au niveau des sommets ou centrales. Il peut aussi y avoir une pathologie pulmonaire sous-jacente (bronchopneumopathie chronique obstructive, fibrose), rendant plus complexe l'analyse sémiologique [2].

Nous présentons un cas de pneumopathie médicamenteuse pour lequel le diagnostic a été largement retardé du fait d'une confusion avec la pneumopathie liée à la COVID-19.

Observation

Il s'agit d'une patiente de 83 ans ayant pour antécédents médicaux plusieurs épisodes d'insuffisance rénale (liée à une atrophie rénale bilatérale) avec des troubles hydroélectrolytiques, une maladie de Crohn depuis l'âge de 15 ans conduisant à deux résections digestives traitée par mésalazine et loperamide et une hypothyroïdie, traitée par lévothyroxine 150 µg par jour. En janvier 2018, elle présente un arrêt cardiorespiratoire avec fibrillation ventriculaire puis auriculaire motivant l'instauration de l'amiodarone 200 mg par jour après échec de choc électrique externe. Par ailleurs, elle est traitée au long cours par bisoprolol 1,25 mg par jour, apixaban 5 mg par jour, chlorure de potassium 600 mg, 2 par jour, alfalcidol, pantoprazole 40 mg par jour et paroxétine 20 mg par jour.

En avril 2020, devant une asthénie et une altération de l'état général associée à des épisodes de diarrhée sans fièvre, évoluant depuis 2 semaines, elle est adressée aux urgences gériatriques, une dyspnée d'apparition progressive avec désaturation est constatée. Par ailleurs, la patiente est somnolente et confuse depuis 48 h. Sur le plan respiratoire, on retrouve un murmure bilatéral et symétrique, une tachypnée à 26 par min, une dyspnée NYHA3 sans signe de toux. Le scanner thoracique retrouve des lésions bilatérales en verre dépoli en plage avec réticulation intralobulaire compatible avec la COVID-19 et le compte rendu d'hospitalisation conclut à l'absence de diagnostic

différentiel (autre type de pneumopathie infectieuse, épanchement pleural, nodule pulmonaire, épanchement péricardique, anomalie du parenchyme pulmonaire sous-jacent, absence d'hypertrophie ganglionnaire médiastinale et de lésion osseuse évolutive). Il n'y a pas eu de recherche de mycobactérie ou autres infections bactériennes ou parasitaires. Devant la dyspnée dans un contexte de pandémie au SRAS-CoV2 et au vu de la situation épidémiologique en France, l'hypothèse d'une pneumopathie type COVID-19 avec atteinte modérée est posée malgré le retour d'une première RT-PCR nasopharyngée négative [3]. Devant la dégradation récente de la fonction rénale (débit de filtration glomérulaire [DFG] étant à 21 mL/min lors de l'admission et évoluant à 14 mL/min), l'apixaban a été remplacé par la calciparine. La prise en charge a consisté à une oxygénothérapie rapidement sevrée et une antibiothérapie par amoxicilline + acide clavulanique pour une cellulite du flanc gauche remplacée secondairement par tazocilline et clindamycine.

Sur le plan virologique, 5 RT-PCR réalisées le 24, 27 et 28 avril puis le 12 et 13 mai, s'avèrent toutes négatives et les symptômes respiratoires de la patiente s'améliorent au cours de l'hospitalisation. Malgré la négativité de plusieurs tests, le diagnostic de SRAS-CoV2 est retenu. La patiente est transférée en soins de suite et de réadaptation (SSR) dans l'attente d'un retour à domicile.

Deux mois après sa sortie, devant la persistance de la pneumopathie avec persistance de la dyspnée, elle est adressée en consultation pneumologique. En reprenant les antécédents de la patiente avec et, en particulier un scanner de 2019 et un cliché thoracique simple réalisé en février 2020, on retrouve des lésions identiques à celles constatées récemment : lésions interstitielles plutôt mixte avec verre dépoli en plage de réticulations, lésions étendues à quatre lobes avec des lésions interstitielles mixtes. L'argument en faveur d'une pneumopathie infectieuse ou à COVID 19 est alors écartée et l'hypothèse iatrogène d'une pneumopathie à l'amiodarone est alors retenue. L'arrêt de l'amiodarone est alors conseillé avec réalisation d'un scanner à distance.

Le suivi de la patiente fin octobre 2020 révèle une amélioration clinique sur le plan respiratoire. Il n'y a pas eu d'événements particuliers dans cet intervalle de temps type hospitalisation ou consultation. Un scanner était prescrit en janvier 2021. La patiente a été revue en consultation le 4 février 2021 où on constate une diminution significative des râles crépitants bilatéraux et une amélioration de l'état général depuis la consultation du mois d'octobre. Pour des raisons logistiques, le scanner prévu n'a pas pu être réalisé et compte tenu de l'amélioration clinique, la patiente n'a pas souhaité refaire l'examen.

Discussion

L'amiodarone est un anti-arythmique de classe III indiqué dans le traitement de la fibrillation auriculaire dont les effets indésirables pulmonaires sont connus et bien décrits atteignant environ 5 % des patients exposés avec un caractère de gravité du fait du risque de mortalité liée à une fibrose irréversible [4,5]. Du fait de sa lipophilie et son affinité pour le tissu adipeux et sa longue demi-vie, la régression de l'effet indésirable nécessite aussi un certain délai (1 à 3 mois) avec une évolution lente. La pneumopathie

liée à l'amiodarone se développe en moyenne dans la première année de traitement, mais peut apparaître aussi après plusieurs années de traitement. Dans un tiers des cas, la pneumopathie à l'amiodarone se manifeste par une dyspnée qui s'installe sur plusieurs semaines, une toux sèche, des douleurs de type pleural. La radiographie de thorax montre des images alvéolaires, interstitielles ou mixtes, le plus souvent asymétriques. Dans les deux autres tiers, la radiographie montre alors des opacités bilatérales en mottes ou plus diffuses, denses, prédominant parfois dans les bases, le plus souvent sous-pleurales [6]. L'hypothèse d'une pneumopathie à l'amiodarone aurait possiblement été en dehors du contexte de la pandémie COVID-19. Néanmoins, malgré 5 tests à la COVID-19 négatifs, à aucun moment durant l'hospitalisation, cette étiologie n'a été évoquée. Ceci peut être lié d'une part, à la similitude des tableaux cliniques et radiologiques des deux types de pneumopathie et d'autre part, à la pression médico-sociale de cette pandémie dans le contexte du printemps 2020 ainsi que le terrain de la patiente avec l'âge et des facteurs de risque cardiovasculaires pouvant évoluer vers une COVID grave.

Par rapport à l'évolution de l'effet indésirable à l'arrêt de l'amiodarone, on constate une amélioration clinique du patient après un recul de quelque mois mais malheureusement on ne dispose pas d'imagerie récente pour mieux objectiver la régression. L'amélioration clinique fut convaincante pour le pneumologue pour confirmer l'étiologie médicamenteuse. Par rapport à l'évolution des pneumopathies liées à la COVID, les données restent encore parcellaires. Chez certains patients, le scanner thoracique de suivi montre la régression des lésions aiguës (plages en verre dépoli, foyers de condensation alvéolaire...) et l'apparition progressive, sur quelques semaines, de lésions de fibrose plus ou moins étendues avec des facteurs favorisant comme l'âge, la sévérité de la maladie, le tabagisme, la durée de séjour en réanimation, l'alcoolisme chronique [7]. À notre connaissance, aucune étude histologique suffisamment complète n'a été publiée permettant de comparer cette fibrose post-Covid-19 avec la fibrose pulmonaire idiopathique ou d'autres maladies pulmonaires fibrosantes.

Le non-diagnostic de la pneumopathie à l'amiodarone chez cette patiente a entraîné des examens complémentaires avec une dégradation clinique de la patiente nécessitant une longue hospitalisation, passage au SSR et une nouvelle consultation médicale. Nombreuses études montrent l'impact clinique et économique des effets indésirables pouvant être associés à des réhospitalisations et des surcoûts théoriques qui en découlent [8,9]. Le sous diagnostic de l'effet indésirable ne peut qu'aggraver les effets défavorables sur le plan clinique et économique. Néanmoins, nous n'avons pas trouvé d'études évaluant spécifiquement les impacts médicaux et/ou économiques d'un sous diagnostic de l'iatrogénie médicamenteuse.

En conclusion, malgré le contexte exceptionnel de la pandémie, il est utile de garder le réflexe iatrogène,

à la fois pour un meilleur pronostic du patient et pour minimiser les coûts inutiles d'explorations ou d'hospitalisation.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

References

- [1] Dépistage et diagnostic dans le cadre de la Covid -19. Haute Autorité de santé. 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3178536/fr/depistage-et-diagnostic-dans-le-cadre-du-covid-19. [Consulté le 1 mars 2021].
- [2] Ministère des solidarités et de la santé. Coronaravirus : qui sont les personnes fragiles ?; 2020 <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/actualites-du-ministere/article/coronavirus-qui-sont-les-personnes-fragiles> [Consulté le 1 mars 2021].
- [3] Base de données publique des médicaments. RCP Cordarone. Cordarone 200 mg, comprimés sécables; 2020 <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64408662> [Consulté le 1 mars 2021].
- [4] Papiris S, Triantafyllidou C, Kolilekas L, Manali E. Amiodarone: review of pulmonary effects and toxicity. *Drug Saf* 2010;33:539–58.
- [5] Sweidan AJ, Singh NK, Dang N, Lam V, Datta J. Amiodarone-induced pulmonary toxicity—a frequently missed complication. *Clin Med Insights Case Rep* 2016;9:91–4.
- [6] Taillé C, Crestani B. Complications respiratoires des médicaments cardiovasculaires. *Lettre Cardiol* 2006;391: 22–6.
- [7] Ademola SO, Simon AB, Oyeronke TW, Olusegun SO. Pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors: predictive factors and risk reduction strategies. *Pulm Med* 2020;6175964, <http://dx.doi.org/10.1155/2020/6175964>.
- [8] Hauviller L, Eyvrad F, Garnaut V, Rousseau V, Molinier L, Montastruc JL, et al. Hospital re-admission associated with adverse drug reactions in patients over the age of 65 years. *Eur J Clin Pharmacol* 2016;72:631–9.
- [9] Formica D, Sultana J, Cutroneo PM, Lucchesi S, Angelica R, Crisafulli S, et al. The economic burden of preventable adverse drug reactions: a systematic review of observational studies. *Expert Opin Drug Saf* 2018;17: 681–95.

Mélanie Vasseur^a, Marine Tambon^a,
Mireille Gony^a, Nicolas Lebrun^b,
Haleh Bagheri^{a,*}

^a Service de pharmacologie médicale et clinique, centre de pharmacovigilance, de pharmacoépidémiologie et d'informations sur le médicament, faculté de médecine, centre hospitalier universitaire, UA 1320, 7, allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse, France

^b Domaine de la cadène, service de soins de suite et de réadaptation, 31200 Toulouse, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : haleh.bagheri@univ-tlse3.fr
(H. Bagheri)

Reçu le 6 novembre 2020 ;

reçu sous la forme révisée le 10 février 2021 ;

accepté le 2 mars 2021

Disponible sur Internet le 6 mars 2021

<https://doi.org/10.1016/j.therap.2021.03.001>

0040-5957/© 2021 Publié par Elsevier Masson SAS pour les Société française de pharmacologie et de thérapeutique.

À quoi sert la licence d'office, si elle n'est pas utilisée lors d'une pandémie ?

What is the purpose of the ex officio licence, if it is not used during a pandemic?

Mots clés COVID-19 ; Vaccins ; Licence d'office
Keywords COVID-19; Vaccines; Ex officio licence

Abréviations

ADPIC	aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce
ARNm	ARN messenger
CEPI	<i>Coalition for Epidemic Preparedness Innovations</i>
COVID-19	<i>coronavirus disease 2019</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
OMS	Organisation mondiale de la santé

Fin 2020, la pandémie à *coronavirus disease 2019* (COVID-19) a été marquée par l'arrivée sur le marché mondial de plusieurs vaccins efficaces. Un vaccin contre un virus émergent est une opportunité, et plusieurs questions éthiques ont été soulevées pour savoir quels pays et quels patients en bénéficieraient en priorité. Pour éradiquer une pandémie, le privilège de la richesse ou la chance de produire un vaccin implique la responsabilité de le partager équitablement [1]. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a estimé que toutes les personnes, où qu'elles soient, qui pourraient bénéficier de vaccins sûrs et efficaces contre le COVID-19 devraient y avoir accès le plus rapidement possible, en commençant par celles qui courent le plus grand risque de maladie grave ou de décès [2].

Au premier trimestre 2021, les vaccins ont principalement été livrés dans les pays à revenu élevé qui en avaient commandé à l'avance, entraînant d'importantes variabilités de couverture vaccinale entre pays. Ainsi au 8 mai, 8,2 % de la population mondiale avait reçu au moins une dose de vaccin, mais ce taux était de 30,9 % en Amérique du Nord, 23,7 % en Europe, 13 % en Amérique du Sud, 4,5 % en Asie et 1 % en Afrique. En Europe, les vaccins ont été répartis au prorata de la population avec un choix de certains États-membres en faveur de l'un ou l'autre des vaccins disponibles. À l'échelle d'un pays, différentes politiques de priorisation des publics ont été mises en place [3].

Selon les pays, la campagne de vaccination se déroule dans différentes conditions, avec une circulation du virus plus ou moins importante selon les choix politiques. Vacciner tout en laissant le virus circuler massivement augmente le risque d'émergence d'un variant résistant aux vaccins, ainsi que son expansion à travers la population par pression de sélection [4]. Pour des raisons sanitaires, économiques, psychologiques et sociales, la vaccination se doit d'être la plus

rapide et la plus massive possible, partout dans le monde. L'objectif international est donc aujourd'hui de produire le plus largement et le plus rapidement possible des vaccins à l'efficacité démontrée.

À cet effet, la distribution mondiale de la fabrication du vaccin COVID-19 a multiplié les accords comme jamais auparavant : à la date du 6 mai 2021, Pfizer-BioNTech (USA et Allemagne) a conclu des accords avec Sanofi (France), Moderna (États-Unis) avec Lonza (États-Unis et Suisse), AstraZeneca-Oxford (Royaume-Uni et Suède) avec le *Serum Institute of India* (Inde), SK Bioscience (Corée du Sud) et la Fondation Oswaldo Cruz (Brésil), Johnson & Johnson (États-Unis) avec Biological E (Inde) et Merck (États-Unis), Novavax avec Takeda (Japon), SK Bioscience (Corée du Sud), Baxter (Allemagne) et Biofabri (Espagne) sous réserve de l'approbation de son vaccin.

Ces accords visent à augmenter la capacité de production et distribution des vaccins et à assurer la compétitivité entre laboratoires. Par exemple, le laboratoire Pfizer possède 40 sites de production et a prévu de produire son vaccin avec quelques autres partenaires, proches des lieux de distribution. Moderna n'a qu'un seul site de production, certifié par la *Food and Drug Administration* (FDA) en décembre 2020. Un des principaux sous-traitants de Moderna pour les vaccins à destination des USA est Catalent, dont l'objectif est de produire entre 0,5 à 1 million de doses par jour du vaccin ARN messenger (ARNm). Un autre sous-traitant de Moderna est Lonza, qui a investi 170 millions d'euros pour la mise en place d'une ligne de production de vaccin à ARNm, qui leur a pris 8 mois. En échange, Lonza a un contrat de 10 ans pour fournir des ingrédients à Moderna, y compris jusqu'à 1 milliard de doses par an de vaccin contre le COVID-19 [5].

Ces accords visent également à découper la chaîne de production. Par exemple, Moderna a assuré les étapes de recherche, développement et essais cliniques, Lonza assure la fabrication de leur vaccin et notamment de l'ARNm encapsulé dans des nanoparticules lipidiques, ce vaccin est congelé à -70 °C puis expédié au laboratoire Rovi SA en Espagne pour l'étape d'embouteillage ("*fill and finish*") avant d'être distribué dans les centres de vaccination. Chacune des étapes est évidemment contrôlée pour assurer la qualité finale des vaccins fabriqués.

À l'image de ce parcours, il était ainsi envisageable de multiplier les sites de fabrication ("*manufacturing*") et les sites d'embouteillage ("*fill and finish*") afin d'accélérer la production [6].

La *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations* (CEPI) a œuvré très tôt pour inciter à se préparer et pouvoir augmenter de manière importante et globale la production des vaccins [7]. La création de nouveaux sites de production nécessite du temps pour l'installation et la certification, et des pénuries sont déjà patentées : consommables pour la production des vaccins, lipides utilisés pour les nanoparticules des vaccins à ARNm, seringues à faible volume mort pour obtenir le maximum de dose de chaque flacon, etc.

Accélérer la production de vaccins devrait passer par une collaboration internationale, avec le subventionnement de tous les éléments nécessaires à la production, la distribution, le stockage et l'utilisation. Sans cette collaboration, le risque est d'assister à un nationalisme vaccinal, déjà visible en Europe. La mondialisation des différents composants et étapes de la production a rendu les pays interdépendants,