

CCDR RMT C

1 JULY 2007 • VOLUME 33 • ACS-6

1^{ER} JUILLET 2007 • VOLUME 33 • DCC-6

ISSN 1481-8531

Contained in this issue:

THIMEROSAL: UPDATED STATEMENT 1

Contenu du présent numéro :

THIMÉROSAL : NOUVELLE DÉCLARATION 1

An Advisory Committee Statement (ACS)

Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)

**National Advisory Committee on Immunization (NACI)^{†,††}
THIMEROSAL: UPDATED STATEMENT**

**Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)^{†,††}
THIMÉROSAL : NOUVELLE DÉCLARATION**

Preamble

The National Advisory Committee on Immunization (NACI) provides the Public Health Agency of Canada with ongoing and timely medical, scientific and public health advice relating to immunization. The Public Health Agency of Canada acknowledges that the advice and recommendations set out in this statement are based upon the best current available scientific knowledge and is disseminating this document for information purposes. People administering the vaccine should also be aware of the contents of the relevant product monograph(s). Recommendations for use and other information set out herein may differ from that set out in the product monograph(s) of the Canadian manufacturer(s) of the vaccine(s). Manufacturer(s) have sought approval of the vaccine(s) and provided evidence as to its safety and efficacy only when it is used in accordance with the product monographs. NACI members and liaison members conduct themselves within the context of the Public Health Agency of Canada's Policy on Conflict of Interest, including yearly declaration of potential conflict of interest.

Préambule

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) offre constamment à l'Agence de la santé publique du Canada des conseils à jour liés à l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'Agence de santé publique du Canada reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans la présente déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse le document à des fins d'information. Les personnes qui administrent les vaccins devraient également connaître le contenu des monographies de produit pertinentes. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu des monographies de produit établies par les fabricants de vaccins au Canada. Les fabricants ont fait approuver les vaccins et démontré leur innocuité et leur efficacité uniquement lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie de produit. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'Agence de santé publique du Canada régissant les conflits d'intérêts, notamment déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.

Introduction

In 2003 the National Advisory Committee on Immunization (NACI) published recommendations on the use of vaccines approved for use in Canada that contained the mercury-based preservative thimerosal, so that practitioners would have the necessary information to make sound recommendations for vaccine administration to patients and vaccine manufacturers would have guidance on the future development of vaccines

Introduction

En 2003, le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) a publié des recommandations sur l'utilisation des vaccins homologués au Canada qui contiennent du thimérosal, un agent de conservation à base de mercure, afin que les praticiens aient l'information nécessaire pour faire de bonnes recommandations à leurs patients en matière de vaccination et que les fabricants de vaccins soient mieux orientés pour la mise au point future de vaccins destinés au marché canadien⁽¹⁾. La

[†]**Members:** Dr. J. Langley (Chairperson), Dr. S. Deeks (Executive Secretary), Dr. K. Laupland, Dr. S. Dobson, Dr. B. Duval, Ms. A. Hanrahan, Dr. A. McGeer, Dr. S. McNeil, Dr. M-N Primeau, Dr. B. Tan, Dr. B. Warshawsky.

[†]**Membres :** D^{re} J. Langley (présidente), D^{re} S. Deeks (secrétaire générale), D^r K. Laupland, D^r S. Dobson, D^r B. Duval, M^{me} A. Hanrahan, D^{re} A. McGeer, D^{re} S. McNeil, D^{re} M.-N. Primeau, D^r B. Tan, D^{re} B. Warshawsky.

Liaison Representatives: Ms. S. Callery (CHICA), Dr. P. Hudson (CPHA), Dr. B. Bell (CDC), Dr. D. Money (SOGC), Ms. E. Holmes (CNCI), Dr. B. Larke (CCMOH), Dr. P. Orr (AMMI Canada) Dr. M. Salvadori (CPS), Dr. S. Rechner (CFPC), Dr. J. Salzman (CATMAT), Dr. D. Scheifele (CAIRE).

Agents de liaison : M^{me} S. Callery (CHICA), D^{re} P. Hudson (ACSP), D^{re} B. Bell (CDC), D^{re} D. Money (SOGC), M^{me} E. Holmes (CNCI), D^r B. Larke (CMHC), D^{re} P. Orr (AMMI Canada), D^{re} M. Salvadori (SCP), D^{re} S. Rechner (CMFC), D^r J. Salzman (CATMAT), D^r D. Scheifele (CAIRE).

Ex-Officio Representatives: Dr. H. Rode (BGTD), Dr. M. Lem (FNIHB), Lt. Col. J.W. Anderson (DND), Dr. B. Law (IRID).

Représentants d'office : D^r H. Rode (DPBTG), D^r M. Lem (DGSPNI), Lt. Col. J.W. Anderson (MDN), D^{re} B. Law (DIIR).

^{††}This statement was prepared by Dr. Barbara Law and Dr. Marie-Noël Primeau, and approved by NACI and the Public Health Agency of Canada.

^{††}La présente déclaration a été rédigée par les D^{res} Barbara Law et Marie-Noël Primeau, et approuvée par le Comité consultatif national de l'immunisation et l'Agence de santé publique du Canada.

for the Canadian market⁽¹⁾. The statement also made recommendations on the management of patients who needed vaccine(s) containing thimerosal but who had reported previous hypersensitivity to this constituent.

With the availability of additional evidence on the safety of thimerosal as a preservative in vaccines, NACI published a brief statement updating its recommendations in December 2005⁽²⁾ in conjunction with the annual influenza vaccine campaign, promising to follow up with a completely revised statement. This document should be considered a replacement of both the 2003 and 2005 statements, with new evidence added as appropriate and content from both that is still considered current retained.

Background

Chemical characteristics of thimerosal

Thimerosal is an organic mercury compound that is an effective preservative. It is used in some vaccines and in pharmaceutical and other consumer products, such as cosmetics. First introduced in the 1930s, it prevents bacterial and fungal contamination of these products. It may be used during the manufacture of vaccine to inactivate organisms or added as a preservative to prevent contamination of the product after manufacture, particularly in multi-dose vials.

Thimerosal is metabolized to ethylmercury ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Hg}^{+2}$) and thiosalicylate. It contains 49.6% mercury by weight. In the final preparation of vaccines, the concentration of thimerosal is small, measured in micrograms (μg), one millionth of a gram. When a person is immunized with a vaccine that contains thimerosal, the resultant concentration of metabolized ethylmercury is reduced even further as it is diluted in the body.

Health effects of mercury

Mercury in large concentrations or with sustained exposure is a known neurotoxin, primarily in its organic form, methylmercury, and a nephrotoxin in its inorganic form, consisting of salts containing mercury combined with chlorine, sulfur or oxygen⁽³⁾. Almost all research into mercury toxicity has been conducted on methylmercury because it has been a major environmental contaminant, especially in the pulp and paper industry. The main concern in Canada has been methylmercury exposure from the ingestion of fish containing high levels of the neurotoxin, especially in northern communities near pulp and paper mills. In such communities, fish as a food source has been a concern because of the large amounts of mercury that may be consumed if contaminated fish is a staple in the diet.

déclaration contenait également des recommandations sur la prise en charge des patients qui avaient besoin de vaccins contenant du thimérosal mais qui avaient déjà eu des réactions d'hypersensibilité à ce composant.

Après avoir obtenu des données supplémentaires au sujet de l'innocuité du thimérosal utilisé en tant qu'agent de conservation dans les vaccins, le CCNI avait publié une brève déclaration pour modifier ses recommandations en décembre 2005⁽²⁾, en concomitance avec la campagne annuelle de vaccination antigrippale, et s'était engagé à présenter ultérieurement une déclaration entièrement revue. Le présent document remplace les déclarations de 2003 et de 2005; il renferme de nouvelles données, ainsi que les éléments d'information des déclarations de 2003 et de 2005 qui sont toujours actuels.

Renseignements généraux

Propriétés chimiques du thimérosal

Le thimérosal est un composé organomercuriel efficace comme agent de conservation. Il est utilisé dans certains vaccins et dans des produits pharmaceutiques et autres produits de consommation, comme les cosmétiques. Son emploi à titre d'agent antibactérien et antifongique pour ces produits remonte aux années 30. Il peut être utilisé dans la fabrication de vaccins pour inactiver les organismes, ou être ajouté à ces produits comme agent de conservation afin de prévenir leur contamination après la fabrication, en particulier dans le cas des flacons multidoses.

Le thimérosal se dissocie en éthylmercure ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Hg}^{+2}$) et en thiosalicylate. Il renferme 49,6 % de mercure en poids. La concentration de thimérosal que l'on trouve dans la préparation finale des vaccins est faible; elle se mesure en microgrammes (μg), soit un millionième de gramme. Lorsqu'un sujet reçoit un vaccin renfermant du thimérosal, la concentration résultante d'éthylmercure métabolisé est encore plus faible, car le produit est dilué dans l'organisme.

Effets du mercure sur la santé

En grande concentration ou lorsque l'exposition est prolongée, le mercure a des effets neurotoxiques connus, principalement dans sa forme organique, soit le méthylmercure. Il a également des effets néphrotoxiques dans sa forme inorganique, c'est-à-dire lorsqu'il est combiné à du chlore, du soufre ou de l'oxygène pour former des sels de mercure⁽³⁾. Presque tous les travaux de recherche sur la toxicité du mercure ont porté sur le méthylmercure, car il s'agit d'un contaminant environnemental important, en particulier dans l'industrie des pâtes et papiers. Au Canada, la principale inquiétude est liée à l'exposition au méthylmercure provenant de l'ingestion de poisson renfermant de fortes concentrations de la neurotoxine, particulièrement dans les communautés du Nord vivant à proximité d'usines de pâtes et papiers. Dans ces communautés, le poisson est une source d'inquiétude, car si le poisson contaminé fait partie de l'alimentation de base, il peut entraîner la consommation de grandes quantités de mercure.

By contrast, little is actually known about ethylmercury metabolism in humans, including whether it has the same potency as a neurotoxin, whether the blood concentration is ever significant and even whether it crosses the blood-brain barrier. It is presumed that the majority of ethylmercury metabolized from thimerosal is rapidly excreted in the stool. The risk, at best, can be described as theoretical. Although the numbers were small, one study⁽⁴⁾ suggested that the serum half-life of ethylmercury in infants given thimerosal-containing vaccines was shorter than that suggested by work with methylmercury and did not seem to raise the blood concentrations of mercury above acceptable values. A more recent study⁽⁵⁾ used infant monkeys to compare, in a limited way, the pharmacokinetic profiles of ethylmercury following exposure to thimerosal-containing vaccines and methylmercury following administration by nasogastric feeding tube. There were 17 animals in each group, and exposures were repeated at 0, 7, 14 and 21 days of age. The absorption and initial distribution of the two mercury compounds were similar. However, in comparison to methylmercury, ethylmercury was eliminated faster (half-life of 8.6 days versus 21.5 days for methylmercury), did not accumulate between doses, unlike methylmercury, and resulted in lower total brain mercury levels. The firmest conclusion to be drawn from these pharmacokinetic studies is that methylmercury and ethylmercury are handled very differently in the body and that safety limits regarding methylmercury cannot simply be extrapolated to ethylmercury.

The detrimental health effects of high-dose exposure to mercury have been well studied. In addition, acute accidental poisoning episodes with very high doses of thimerosal and improperly prepared medicines containing thimerosal have been documented. However, the amount of thimerosal in vaccines is small, and no studies have documented any associated adverse effects beyond the hypersensitivity reactions noted in the next section.

Removing thimerosal from vaccines available in single-dose vials is a relatively easy measure to reduce exposure to mercury, however small, as compared with reducing dietary and environmental exposures. NACI continues to endorse the long-term goal of removing thimerosal from vaccines when there are safe alternatives to establish sterility in multi-dose vials, since this is one achievable way to reduce total environmental exposure to mercury.

Hypersensitivity reactions

Low-dose exposure to thimerosal has been associated with hypersensitivity reactions⁽⁶⁾. Thimerosal was previously present in various eye preparations and contact lens solutions and has been proven to cause delayed hypersensitivity reactions resulting in conjunctivitis and eyelid dermatitis. Thimerosal is also used as a preservative in vaccines, antitoxins, parenteral medications and preparation of antigens

En revanche, on en sait très peu sur le métabolisme de l'éthylmercure chez l'humain : A-t-il des effets neurotoxiques aussi puissants? Sa concentration dans le sang peut-elle devenir élevée? Traverse-t-il la barrière hématoencéphalique? On croit que la plus grande partie de l'éthylmercure dérivé du thimérosal est rapidement excrétée dans les selles. Le risque peut être décrit, au pire, comme théorique. Bien que les valeurs observées dans le cadre d'une certaine étude⁽⁴⁾ aient été peu élevées, elles indiquent que la demi-vie sérique de l'éthylmercure chez les nourrissons ayant reçu des vaccins contenant du thimérosal était plus courte que ce qu'avaient laissé penser les travaux sur le méthylmercure et qu'elle ne semblait pas faire augmenter les concentrations sanguines en mercure au-dessus des valeurs admissibles. Dans une étude⁽⁵⁾ plus récente, on a utilisé de jeunes singes pour comparer, de façon limitée, le profil pharmacocinétique de l'éthylmercure après une exposition à des vaccins contenant du thimérosal et celui du méthylmercure après une administration par voie nasogastrique. Chaque groupe était constitué de 17 animaux; l'exposition commençait le jour de la naissance des animaux et était répétée aux jours 7, 14 et 21. L'absorption et la distribution initiale des deux composés du mercure étaient semblables. Cependant, l'élimination de l'éthylmercure était plus rapide que celle du méthylmercure (demi-vie de 8,6 jours contre 21,5 jours). Il n'y avait par ailleurs pas d'accumulation d'éthylmercure entre les doses, contrairement au méthylmercure, et l'on mesurait de moins grandes concentrations de mercure dans le cerveau après l'administration d'éthylmercure. Les conclusions les plus justes que l'on puisse tirer de ces études de pharmacocinétique sont que le méthylmercure et l'éthylmercure subissent des transformations très différentes dans l'organisme et que l'on ne peut simplement extrapoler à l'éthylmercure les limites de sécurité s'appliquant au méthylmercure.

Les effets néfastes pour la santé de l'exposition au mercure à fortes doses ont fait l'objet de solides études. En outre, on dispose de données sur des épisodes d'intoxication aiguë accidentelle par de très fortes doses de thimérosal et des médicaments mal préparés contenant du thimérosal. Toutefois, la quantité de thimérosal contenue dans les vaccins est faible, et aucune étude n'a permis de relever d'effets secondaires outre les réactions d'hypersensibilité décrites dans la section suivante.

Il est plus facile de retirer le thimérosal des vaccins offerts en flacons monodose afin de réduire l'exposition à des concentrations de mercure, même petites, que de réduire les expositions d'origine alimentaire ou environnementale. Le CCNI appuie toujours l'objectif à long terme voulant que l'on retire le thimérosal des vaccins lorsqu'il existe des moyens sûrs de préserver la stérilité des flacons multidoses, car il s'agit d'un moyen réalisable de réduire l'exposition environnementale totale au mercure.

Réactions d'hypersensibilité

L'exposition à de faibles doses de thimérosal a été associée à des réactions d'hypersensibilité⁽⁶⁾. On utilisait auparavant du thimérosal dans diverses préparations oculaires et solutions pour lentilles cornéennes. Il a cependant été démontré que le thimérosal provoquait une réaction d'hypersensibilité retardée entraînant une conjonctivite et une dermite de la paupière. On utilise également le thimérosal comme agent de conservation dans des vaccins, des antitoxines, des

for allergy tests. Most reports of adverse immunologic reactions to thimerosal in vaccines involve small numbers of patients. Both delayed hypersensitivity (allergic contact) and immediate hypersensitivity (IgE-mediated) reactions have been reported. The former mechanism is the more common of the two.

Delayed hypersensitivity to thimerosal is usually diagnosed with patch testing. Up to 16% to 18% of patients undergoing routine patch testing are identified as being reactive to thimerosal. However, the significance of this positivity is unknown in the absence of clinical reactivity. Positive patch tests are generally poor predictors of the likelihood of reaction to thimerosal-containing vaccines. Most individuals with demonstrable delayed hypersensitivity to thimerosal tolerate thimerosal-containing vaccines with no untoward reaction, although some individuals may experience either a large local reaction, a delayed generalized dermatitis reaction that can be long lasting or exacerbation of an existing skin disease, such as atopic dermatitis.

Immediate hypersensitivity, including anaphylaxis and immune-complex-mediated disorders, has been reported with some products that contain thimerosal, but it is uncertain whether thimerosal was the responsible agent. Anaphylaxis has not been proven to occur as a result of thimerosal in vaccines and thus remains a theoretical risk.

If an individual is suspected of being hypersensitive to thimerosal, the nature of the hypersensitivity reaction must be characterized before a vaccine containing thimerosal is administered. If there is no proven history of hypersensitivity, vaccination can proceed without particular precaution. If there is a definite history of anaphylaxis to thimerosal, vaccines containing this component should not be given. Although such reactions have never been reported, prior history of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis from thimerosal exposure would be an absolute contraindication to future exposure. In cases of proven delayed hypersensitivity to thimerosal, vaccination can proceed but the patient should be advised that long-lasting local or systemic cutaneous reactions can occur.

Thimerosal as a preservative

Vaccines, like other injectable products, should be free of inadvertent microbial contamination. During the manufacturing process, great care is taken to ensure that vaccines are sterile. Single-dose vials of vaccines need not contain preservative if sterilization is effective. However, multiple entries into multi-dose vials to retrieve vaccine can result in bacterial or fungal contamination if proper technique is not strictly followed. Before the routine addition of preservative to multi-dose vials used for immunization

médicaments administrés par voie parentérale et des préparations antigéniques utilisées dans le cadre de tests allergiques. La plupart des réactions immunologiques néfastes au thimérosal contenu dans les vaccins ne concernent que de petits nombres de patients. On a signalé aussi bien des réactions d'hypersensibilité retardée (contact allergique) que des réactions d'hypersensibilité immédiate (médiées par les IgE). Le premier mécanisme est le plus courant des deux.

L'hypersensibilité retardée au thimérosal est habituellement diagnostiquée au moyen de tests épicutanés. Jusqu'à 16 % à 18 % des patients qui subissent des tests épicutanés de routine réagissent au thimérosal. On ne sait cependant pas dans quelle mesure cette sensibilisation au thimérosal est significative en l'absence d'une réactivité clinique. Les tests épicutanés sont généralement de mauvais prédicteurs de la probabilité d'une réaction à un vaccin contenant du thimérosal. La plupart des sujets présentant une hypersensibilité retardée avérée au thimérosal tolèrent les vaccins renfermant du thimérosal, sans réaction indésirable. Cependant, certains sujets peuvent avoir une réaction locale importante, présenter une dermatite généralisée retardée pouvant s'avérer de longue durée, ou encore voir s'exacerber une affection cutanée existante, comme une dermatite atopique.

On a signalé des réactions d'hypersensibilité immédiate, notamment des réactions anaphylactiques et des troubles des complexes immuns, relativement à certains produits contenant du thimérosal, mais il n'a pas été clairement établi que le thimérosal était l'agent responsable. Il n'a pas été démontré que l'administration de vaccins contenant du thimérosal pouvait entraîner une réaction anaphylactique, alors cette éventualité demeure un risque théorique.

Si l'on soupçonne une hypersensibilité au thimérosal chez un sujet donné, il faut déterminer la nature de la réaction d'hypersensibilité avant d'administrer tout vaccin contenant du thimérosal. Dans les cas où il n'y a pas d'antécédents d'hypersensibilité démontrés, on peut procéder à la vaccination sans prendre de telles précautions. Dans les cas où il y a des antécédents clairs de réaction anaphylactique au thimérosal, on ne doit pas administrer de vaccins contenant du thimérosal. Bien que de telles situations n'aient jamais été signalées, des antécédents d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson ou de nécrolyse épidermique toxique résultant d'une exposition au thimérosal constitueraient une contre-indication absolue à toute exposition au thimérosal. Dans les cas d'hypersensibilité retardée démontrée au thimérosal, on peut procéder à la vaccination, mais il faut informer le patient du risque de réactions cutanées locale ou diffuse de longue durée.

Emploi du thimérosal comme agent de conservation

Comme tous les autres produits injectables, les vaccins devraient être exempts de contaminants microbiens accidentels. Pendant la fabrication, il faut prendre toutes les précautions nécessaires pour s'assurer que les vaccins sont stériles. Il n'est pas nécessaire que les flacons monodose de vaccins renferment un agent de conservation si la stérilisation a été efficace. Cependant, l'introduction répétée d'une aiguille dans les flacons multidoses peut entraîner une contamination bactérienne ou fongique si l'on n'utilise pas la bonne technique. Avant que l'ajout d'agents de conservation aux flacons multidoses utilisés

purposes, microbial contamination was shown to result in a variety of conditions, from local abscesses to septicemia. In 1928, during a diphtheria immunization campaign, staphylococcal contamination of a multidose vial led to the septic deaths of 12 of 42 immunized children⁽⁷⁾. Tragic events such as this led to the introduction of preservatives in general, and thimerosal specifically, to prevent microbial infection, thereby enhancing the safety profile of vaccines.

Millions of vaccines containing preservatives such as thimerosal have been administered since the 1930s, and there have been no common adverse effects observed. If a thimerosal preservative-free product is not available, it is clearly better to administer a vaccine containing thimerosal than to allow a susceptible person to suffer the disease that the vaccine will prevent.

Thimerosal Content of Vaccines Used in Canada

Vaccines approved for use in Canada may contain the following:

- no thimerosal: these are single-dose preparations in which thimerosal has not been used in any part of the manufacturing process;
- trace amounts of thimerosal (< 1.0 µg/dose) if the preservative has been used in the production process but not added to serve a preservative function in the final product;
- thimerosal added as a preservative. Such vaccines are typically those supplied in multi-dose vials with thimerosal added in varying concentrations to prevent contamination with other serious infectious agents. The amount of mercury per dose varies from 2 to 50 µg per 0.5 mL dose.

Table 1 identifies vaccines currently approved for use in Canada in terms of thimerosal content. Most of the listed vaccines containing thimerosal as a preservative are not widely used, either because they have been replaced by newer vaccines or have very specialized use (e.g. DT adsorbed). Some, such as influenza vaccines, are used in provincial/territorial immunization programs. A more detailed table of vaccine contents is published in the 2006 *Canadian Immunization Guide*⁽⁸⁾, and updates will be posted, as appropriate, at <www.naci.gc.ca>. These would include any changes to the preservative content of vaccines listed in Table 1 as well as changes in vaccines approved for use in Canada after this statement has been published.

à des fins d'immunisation ne soit systématique, la contamination microbienne fongique pouvait entraîner diverses maladies et affections, allant de l'abcès local à la septicémie. En 1928, lors d'une campagne d'immunisation contre la diphtérie, la contamination d'un flacon multidoses par des staphylocoques a provoqué une septicémie mortelle chez 12 enfants immunisés sur 42⁽⁷⁾. Ce sont de telles situations qui ont mené à l'utilisation d'agents de conservation en général, et de thimérosal en particulier, pour prévenir les infections microbiennes et accroître ainsi l'innocuité des vaccins.

Des millions de vaccins contenant des agents de conservation comme le thimérosal ont été administrés depuis les années 30 sans que l'on n'ait observé d'effets secondaires courants. Par ailleurs, dans les cas où aucun vaccin exempt de thimérosal n'est disponible, il est nettement préférable d'administrer un vaccin contenant du thimérosal que de laisser une personne sensible contracter une maladie que le vaccin aurait pu éviter.

Concentration de thimérosal dans les vaccins utilisés au Canada

Les vaccins homologués au Canada se situent dans l'une des trois catégories suivantes :

- vaccins exempts de thimérosal : il s'agit de préparations monodose dont la fabrication s'est faite sans aucune utilisation de thimérosal;
- vaccins contenant des traces de thimérosal (< 1,0 µg/dose) : lorsque la substance a été utilisée lors de la production mais n'a pas été ajoutée au produit final en tant qu'agent de conservation;
- vaccins contenant du thimérosal en tant qu'agent de conservation : il s'agit habituellement de vaccins offerts dans des flacons multidoses, dans lesquels on a ajouté du thimérosal en différentes concentrations de manière à prévenir la contamination par des agents infectieux dangereux; dans ces vaccins, la concentration de mercure varie de 2 à 50 µg par dose de 0,5 ml.

Le tableau 1 présente les vaccins actuellement homologués au Canada en fonction de leur teneur en thimérosal. La plupart des vaccins qui y figurent et qui contiennent du thimérosal en tant qu'agent de conservation ne sont pas utilisés à grande échelle, soit parce qu'ils ont été remplacés par des vaccins plus récents, soit parce qu'ils sont destinés à un usage très spécialisé (p. ex. le vaccin DT adsorbé). Certains de ces vaccins, comme les vaccins antigrippaux, font partie des programmes d'immunisation provinciaux-territoriaux. On trouvera un tableau plus détaillé du contenu des vaccins dans le *Guide canadien d'immunisation* de 2006⁽⁸⁾; les mises à jour, notamment toute modification de la teneur en agents de conservation des vaccins figurant dans le tableau 1 et toute modification de la liste des vaccins homologués au Canada après la publication du présent document, seront affichées sur le site Web du CCNI, à l'adresse suivante : www.ccni.gc.ca.

Table 1. Thimerosal content of vaccines marketed in Canada as of May 1, 2007*

Preservative amounts (2 to 50 ug/dose)	Trace amounts (< 1 ug/dose of vaccine)	None
<ul style="list-style-type: none"> • Epaxal • Fluviral • JE-VAX • Menomune A/C/Y/W-135 (multidose vial) • Recombivax HB (multidose vial) • Tetanus toxoid (adsorbed) • Vaxigrip (multidose vial) 	<ul style="list-style-type: none"> • Engerix B (multidose) • Infanrix-hexa • Twinrix Junior 	<ul style="list-style-type: none"> • Actacel • Adacel • Avaxim • Avaxim = pediatric • BCG • Boostrix • DT Polio Adsorbed • Dukoral • Engerix B single dose vial • Eolarix • FSME-IMMUN • Gardasil • Havrix • Hiberix • Imovax Polio • Imovax Rabies • Inactivated Poliomyelitis Vaccine (IPV) • Infanrix • Infanrix-Hib • Infanrix-IPV • Infanrix-IPV/Hib • Influvac • Liquid Pedvax • Menactra • Meningitec • Menjugate • Menomune A/C • Menomune A/C/Y/W-135 single dose vial • MMR II • Mutacol • Neisvac-C • Pediacel • Pediarix • Pentacel • Pneumo 23 • Pneumovax 23 • Prevnar • Priorix • Quadracel • RabAvert • Recombivax HB single dose vial • RotaTeq • Td Adsorbed • Td Polio Adsorbed • Tripacel • Typherix • Typhim Vi • Vaqta • Varilrix • Varivax III • Vaxigrip singledose vial • ViVaxim • Vivotif • Vivotif L • YF-VAX

*A more detailed and, as appropriate, updated table of vaccine contents, including preservatives such as thimerosal, can be found at <www.naci.gc.ca>.

Tableau 1. Concentration de thimérosal dans les vaccins commercialisés au Canada, en date du 1^{er} mai 2007*

Thimérosal utilisé en tant qu'agent de conservation (2 à 50 µg/dose)	Traces de thimérosal (< 1 µg/dose)	Aucune quantité de thimérosal
<ul style="list-style-type: none"> • Epaxal • Fluviral • JE-VAX • Menomune A/C/Y/W-135 (flacon multidoses) • Recombivax HB (flacon multidoses) • Anatoxine tétanique (adsorbée) • Vaxigrip (flacon multidoses) 	<ul style="list-style-type: none"> • Engerix B (multidoses) • Infanrix-hexa • Twinrix Junior 	<ul style="list-style-type: none"> • Actacel • Adacel • Avaxim • Avaxim = formulation pour enfants • BCG • Boostrix • DT Polio (adsorbé) • Dukoral • Engerix B (flacon monodose) • Eolarix • FSME-IMMUN • Gardasil • Havrix • Hiberix • Imovax Polio • Imovax Rabies • Vaccin inactivé contre la poliomyélite • Infanrix • Infanrix-Hib • Infanrix-IPV • Infanrix-IPV/Hib • Influvac • Pedvax (liquide) • Menactra • Meningitec • Menjugate • Menomune A/C • Menomune A/C/Y/W-135(flacon monodose) • RRO II • Mutacol • Neisvac-C • Pediacel • Pediarix • Pentacel • Pneumo 23 • Pneumovax 23 • Prevnar • Priorix • Quadracel • RabAvert • Recombivax HB (flacon monodose) • RotaTeq • dT (adsorbé) • dT-Polio (adsorbé) • Tripacel • Typherix • Typhim Vi • Vaqta • Varilrix • Varivax III • Vaxigrip (flacon monodose) • ViVaxim • Vivotif • Vivotif L • YF-VAX

* On trouvera un tableau détaillé et à jour sur le contenu des vaccins, y compris les agents de conservation comme le thimérosal, sur le site Internet suivant : www.ceni.gc.ca.

Before 1999 several different vaccines containing thimerosal as a preservative were used in routine infant immunization programs in the United States (US). It was calculated that a 6-month-old infant immunized in the US before 1999 may have received a cumulative dose of ethylmercury as high as 187.5 µg. For infants with a low body weight (particularly premature infants) the total dosage administered as part of routine immunization began to approach or marginally exceed the total recommended mercury exposure guideline of the US Environmental Protection Agency (Table 2) but not that of the World Health Organization or the US Food and Drug Administration. As discussed further in the next section, a theoretical concern was raised that the levels of mercury could be high enough to cause neurologic damage, and thus the American Academy of Pediatrics and the US Public Health Service issued a joint statement in July 1999 recommending that thimerosal be removed from vaccines as soon as possible⁽⁹⁾.

Avant 1999, plusieurs vaccins contenant du thimérosal en tant qu'agent de conservation faisaient partie des programmes d'immunisation systématique des nourrissons aux États-Unis (É.-U.). On calcule qu'un nourrisson de 6 mois immunisé aux États-Unis avant 1999 aurait reçu une dose cumulative d'éthylmercure pouvant atteindre 187,5 µg. Chez les nourrissons présentant un faible poids corporel (en particulier les prématurés), la quantité totale qui leur était administrée dans le cadre des programmes d'immunisation systématique approchait ou dépassait légèrement la norme de l'Environmental Protection Agency des États-Unis en matière d'exposition totale au mercure (tableau 2), mais non celle de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ou de la Food and Drug Administration des É.-U. Comme nous le verrons dans la section suivante, on a soulevé des préoccupations théoriques quant à la possibilité que les concentrations de mercure soient suffisamment importantes pour causer des lésions neurologiques. Devant ces préoccupations, l'American Academy of Pediatrics et le Public Health Service des É.-U. ont émis une déclaration conjointe en juillet 1999, laquelle recommandait que l'on procède le plus rapidement possible au retrait du thimérosal des vaccins⁽⁹⁾.

Table 2. Guidelines on the maximum allowable daily limits* for methyl mercury intake in infants < 7 months**

Tableau 2. Normes concernant les doses journalières admissibles maximales* pour le méthylmercure chez les nourrissons de moins de 7 mois**

Date issued	Date d'émission	Agency/department	Organisme/ministère	TDI of Hg (µg)/kg body weight [†] daily	DJA de Hg (µg)/kg de poids corporel [†]	Suggested cumulative limit of Hg (µg)	Dose cumulative recommandée de Hg (µg)
1997	1997	EPA-USA [‡]	EPA-USA [‡]	0.10	0,10	81	81
1999	1999	ATSDR-USA [‡]	ATSDR-USA [‡]	0.30	0,30	242	242
1999	1999	FDA-USA [‡]	FDA-USA [‡]	0.48	0,48	387	387
1998	1998	Health Canada [§] (Foods Directorate)	Santé Canada [§] (Direction des aliments)	0.20	0,20	162	162

TDI: tolerable daily intake; EPA: Environmental Protection Agency, USA; FDA: Food and Drug Agency, USA; ATSDR: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, USA

*Based on TDI estimates: «The daily intake of a substance from all sources during a person's entire lifetime which appears to be without appreciable risk to health on the basis of all known facts»⁽¹⁰⁾

**These maximum allowable limits are based on exposure to methyl mercury, a related organomercurial. There are no established guidelines for ethyl mercury.

[†]Assume average of 5th percentile for body weight at each month of age for girls: 3.84 kg.

[‡]Based on USA and WHO TDI standards/guidelines⁽¹¹⁾

[§]Based on proposed Canadian TDI standards

DJA : dose journalière admissible; EPA : Environmental Protection Agency, É.-U.; FDA : Food and Drug Agency, É.-U.; ATSDR : Agency for Toxic Substances and Disease Registry, É.-U.

*Fondé sur les estimations de la DJA : [TRADUCTION] « dose quotidienne d'une substance provenant de toutes sources pendant la vie entière d'une personne qui semble ne pas comporter de risques notables pour la santé, à la lumière de tous les faits connus »⁽¹⁰⁾.

**Ces doses maximales admissibles sont fondées sur l'exposition au méthylmercure, un composé organomercuriel apparenté. Il n'existe aucune norme établie visant l'éthylmercure.

[†]En se fondant sur la moyenne du 5^e percentile pour le poids corporel à chaque mois d'âge pour les filles : 3,84 kg.

[‡]Basé sur les normes des É.-U. et de l'OMS visant les DJA⁽¹¹⁾.

[§]Basé sur les normes proposées au Canada visant les DJA.

Vaccine-related exposure to thimerosal and neurodevelopment disorders

The theoretical concerns regarding an association between thimerosal exposure and subsequent development of autism or other neurologic disorders led to a review of the available evidence by the Immunization Safety Review Committee of the US Institute of Medicine (IOM) in 2001, which

Troubles neurodéveloppementaux et vaccins contenant du thimérosal

Les préoccupations théoriques concernant l'existence d'un lien entre l'exposition au thimérosal et l'apparition de troubles neurologiques comme l'autisme ont mené l'Immunization Safety Review Committee de l'Institute of Medicine (IOM) des É.-U. à examiner les données disponibles en 2001, puis de nouveau en 2004 après la parution

was repeated in 2004 as new evidence became available. The October 2001 report⁽¹²⁾ concluded that “the evidence is inadequate to accept or reject a causal relationship between thimerosal exposures from childhood vaccines and neurodevelopmental disorders.” It went on to state that “the hypothesis that thimerosal exposure through the recommended childhood immunization schedule [in the US] has caused neurodevelopmental disorders is not supported by clinical or experimental evidence.” It also suggested that biologic plausibility, though possible, was at best indirect. Despite the absence of definite evidence of risk, the Committee still concluded that the prudent approach was to seek alternatives to thimerosal for use in vaccines and to remove thimerosal-containing vaccines from use in the US.

In 2004 the IOM reconvened to consider newly published evidence bearing on the proposed association between thimerosal-containing vaccines and autism⁽¹³⁾. This included epidemiologic studies from several countries (Denmark⁽¹⁴⁾, Great Britain^(15,16), Sweden⁽¹⁷⁾ and the US⁽¹⁸⁾) using cohort and/or ecologic designs, as well as studies using passive surveillance data from the US Vaccine Adverse Events Reporting System. For those interested in further details, the report provides tabular summaries of all studies reviewed and a discussion in the text of key findings as well as the methodologic strengths and weaknesses of the different study designs. With these added data the Committee was able to conclude that “the evidence favors rejection of a causal relationship between thimerosal containing vaccines and autism.” The IOM added that since “all well designed epidemiological studies provide evidence of no association between thimerosal and autism, the Committee recommends that risk-benefit assessments regarding the use of thimerosal-containing versus thimerosal-free vaccines and other biological or pharmaceutical products, whether in the United States or other countries, should not include autism as a potential risk.”

Since the 2004 IOM report additional publications have underscored the lack of association between thimerosal and neurodevelopmental disorders^(15,16,19,20).

Detailed studies involving multiple developmental analyses of school-aged children exposed to ethylmercury as part of US immunization programs before 1999 are under way, and publication of results is expected in 2007. A commentary on the theoretical association between thimerosal and autism was published in 2003 by two pediatric neurologists⁽²¹⁾. This report clearly points out that the profile of neuroanatomic pathology and of clinical signs and symptoms associated with autism is different in many key aspects from that associated with mercury toxicity.

Canadian data from Quebec supporting the lack of association between thimerosal and pervasive developmental disorders (PDD) were recently published⁽¹⁹⁾. A total of 180 children with PDD were identified out of 27,749 children attending

de nouvelles données. Dans un rapport publié en octobre 2001⁽¹²⁾, l'IOM a conclu que « les données en main ne permettent pas de confirmer ou d'infirmier l'existence d'un lien de cause à effet entre les expositions au thimérosal provenant des vaccins destinés aux enfants et l'apparition de troubles neurodéveloppementaux », et que « l'hypothèse selon laquelle l'exposition au thimérosal en raison du calendrier vaccinal recommandé pour les enfants [aux États-Unis] serait à l'origine de troubles neurodéveloppementaux n'est pas confirmée par les données cliniques ou expérimentales ». On indiquait que la plausibilité biologique, bien que possible, était au mieux indirecte. Toutefois, le rapport recommandait que, même en l'absence d'un risque confirmé, il serait plus prudent de chercher des solutions de rechange à l'utilisation du thimérosal dans les vaccins et de retirer les vaccins contenant du thimérosal du marché aux États-Unis.

En 2004, l'IOM s'est réuni de nouveau pour étudier de nouvelles données sur l'association proposée entre les vaccins contenant du thimérosal et l'autisme⁽¹³⁾. Les données provenaient d'études épidémiologiques faisant appel à des cohortes et/ou à des méthodes écologiques menées dans divers pays (Danemark⁽¹⁴⁾, Grande-Bretagne^(15,16), Suède⁽¹⁷⁾, É.-U.⁽¹⁸⁾), ainsi que d'études utilisant des données de surveillance passive tirées du Vaccine Adverse Events Reporting System des É.-U. Pour obtenir de plus amples renseignements, on peut consulter le rapport de l'IOM, lequel présente des tableaux récapitulatifs de toutes les études passées en revue ainsi qu'une analyse des principales observations et des forces et faiblesses de la méthodologie des diverses études. À la lumière de ces nouvelles données, l'IOM a pu conclure que « les données semblent indiquer qu'il n'y aurait pas de relation de cause à effet entre les vaccins contenant du thimérosal et l'autisme ». L'IOM a ajouté que puisque « les données de toutes les études épidémiologiques bien conçues indiquent qu'il n'y a pas de lien entre le thimérosal et l'autisme, le Comité recommande que les évaluations des risques-avantages associés à l'utilisation de vaccins et d'autres produits biologiques ou pharmaceutiques contenant du thimérosal, aux États-Unis ou ailleurs, ne mentionnent pas l'autisme comme risque possible ».

Depuis la parution du rapport de l'IOM en 2004, diverses publications ont souligné le fait qu'il n'y avait pas de lien entre le thimérosal et les troubles neurodéveloppementaux^(15,16,19,20).

Des études détaillées consistant en diverses analyses du développement chez des enfants d'âge scolaire exposés à l'éthylmercure dans le cadre des programmes d'immunisation des É.-U. menés avant 1999 sont actuellement en cours; les résultats devraient être publiés en 2007. Un commentaire sur le lien théorique entre le thimérosal et l'autisme a été publié en 2003 par deux neurologues pédiatres⁽²¹⁾. Ce rapport indique clairement que le profil neuroanatomopathologique ainsi que les signes cliniques et les symptômes associés à l'autisme sont différents à plusieurs égards de ceux qui sont associés aux effets toxiques du mercure.

On a récemment publié des données canadiennes du Québec appuyant l'absence de lien entre le thimérosal et les troubles envahissants du développement (TED)⁽¹⁹⁾. On a recensé au total 180 enfants atteints de TED parmi 27 749 enfants fréquentant 55 écoles de la

55 schools in the province's largest anglophone school board from 1987 through 1998. This translated to an overall prevalence of 64.9 cases per 10,000 children, which is similar to the rate observed in the US and other countries where there has been concern about a rising occurrence of autism. The study analyzed the association between possible thimerosal exposure through routine childhood immunization and the PDD prevalence using annual school enrolments as a birth cohort proxy. From 1987 through 1998 the maximal possible exposure to ethylmercury from vaccines recommended during the first 2 years of life initially rose and then plummeted as follows: 100 µg in 1987 (DPT, 2, 4, 6 and 18 months); 125 µg from 1988 to 1991 (Hib vaccine added at 18 months); 200 µg from 1992 to 1995 (Hib added at 2, 4, 6 and 18 months); and 0 µg from 1996 to 1998 (DTaP-IPV-Hib substituted for all previous vaccines). During the same interval the PDD prevalence increased from 45.7 (1987) to 107.8 (1998) cases per 10,000 children. There was no correlation between ethylmercury exposure from immunization and the rising prevalence of PDD, the first increase in PDD occurring in 1991 with continued increases in 1997 and 1998 despite complete removal of thimerosal from routinely administered vaccines. The prevalence of PDD per 10,000 children in the thimerosal-exposed cohort (1987-1995) was 59.5 cases (95% confidence interval [CI] 49.6-70.8) and in the thimerosal-free cohort (1996-1998) was 82.7 (95% CI 62.0-108.0). The higher PDD prevalence observed in the thimerosal-free cohort was statistically significant (odds ratio [OR] 1.39; 95% CI 1.01-1.92).

To address the criticism of lack of individual-level immunization data, the authors repeated the analysis on the subgroup of 158 children (87.8% of total) with PDD who were born in Quebec. The results were essentially the same, in that the PDD prevalence was significantly higher in the thimerosal-free cohort (74.9 cases; 95% CI 55.3-99.1) than the thimerosal-exposed cohort (51.6 cases; 95% CI 42.6-62.1) with an OR of 1.46 (95% CI 1.04-2.05). The study concluded that the PDD prevalence in Montreal is high, similar to that found in most other countries, and that there is no association between PDD and thimerosal (i.e. ethylmercury) exposure. Although not relevant to this discussion, the study also concluded that there was no association between one or two doses of MMR and PDD. As has been suggested by many others, the authors considered that the factors most likely responsible for the increasing prevalence of PDD were a combination of broadened diagnostic criteria, increased awareness of and thus a greater likelihood of PDD being diagnosed and greater availability of school-based services to meet the special needs of children with PDD.

In summary, the weight of evidence to date clearly refutes an association between thimerosal and neurodevelopmental disorders.

plus importante commission scolaire anglophone de la province entre 1987 et 1998. La prévalence globale est de 64,9 cas pour 10 000 enfants, ce qui est semblable au taux observé aux É.-U. et dans d'autres pays où l'on s'inquiète de plus en plus au sujet du nombre croissant de cas d'autisme. Dans l'étude, on a analysé le lien entre une possible exposition au thimérosal pendant l'enfance dans le cadre du programme d'immunisation systématique et la prévalence des TED en utilisant les élèves inscrits dans les écoles chaque année en guise de cohorte de naissance. De 1987 à 1998, l'exposition maximale possible à l'éthylmercure liée à l'administration des vaccins recommandés pendant les deux premières années de la vie a d'abord augmenté, puis chuté : 100 µg en 1987 (DCT, 2, 4, 6 et 18 mois); 125 µg de 1988 à 1991 (et vaccin Hib à 18 mois); 200 µg de 1992 à 1995 (et vaccin Hib à 2, 4, 6 et 18 mois); et 0 µg de 1996 à 1998 (remplacement des vaccins précédents par le vaccin DCaT-VPI-Hib). Pendant la même période, la prévalence des TED est passée de 45,7 cas (en 1987) à 107,8 cas (en 1998) pour 10 000 enfants. Il n'y avait aucune corrélation entre l'exposition à l'éthylmercure dans le cadre d'une immunisation et l'accroissement de la prévalence des TED : la première augmentation est survenue en 1991, et les augmentations suivantes sont survenues en 1997 et en 1998, malgré le fait que l'on ait retiré tout le thimérosal des vaccins administrés dans le cadre des programmes d'immunisation systématique. Chez la cohorte d'enfants exposés au thimérosal, la prévalence des TED pour 10 000 enfants (de 1987 à 1995) était de 59,5 cas (intervalle de confiance [IC] à 95 % 49,6-70,8); chez la cohorte non exposée au thimérosal (de 1996 à 1998), elle était de 82,7 (IC à 95 % 62,0-108,0). L'augmentation de la prévalence des TED chez la cohorte non exposée au thimérosal était statistiquement significative (rapport de cotes [RC] 1,39; IC à 95 % 1,01-1,92).

En réponse aux commentaires selon lesquels il n'y avait pas de données individuelles sur l'immunisation, les auteurs ont repris l'analyse en ciblant le sous-groupe de 158 enfants atteints de TED et nés au Québec (87,8 % du nombre total). Les résultats étaient sensiblement les mêmes, à savoir que la prévalence des TED était considérablement plus élevée chez la cohorte d'enfants non exposés au thimérosal (74,9 cas; IC à 95 % 55,3-99,1) que chez la cohorte d'enfants exposés au thimérosal (51,6 cas; IC à 95 % 42,6-62,1); le RC était de 1,46 (IC à 95 % 1,04-2,05). Les auteurs ont conclu que la prévalence des TED à Montréal était élevée, comme dans la plupart des autres pays, et qu'il n'y avait aucun lien entre les TED et l'exposition au thimérosal (c.-à-d. à l'éthylmercure). Bien que cela ne soit pas pertinent dans le présent cas, les auteurs ont également conclu qu'il n'y avait aucun lien entre l'administration de une ou de deux doses de vaccin RRO et les TED. Comme le suggèrent de nombreux autres scientifiques, les auteurs considèrent que la prévalence croissante des TED serait très probablement attribuable au fait que l'on utilise des critères de diagnostic élargis, au fait que l'on en sache davantage sur les TED et que l'on soit donc plus susceptible de poser un diagnostic de TED, et au fait que l'on offre plus de services dans les écoles pour répondre aux besoins des enfants atteints de TED.

En résumé, les données dont on dispose à ce jour réfutent clairement l'existence de tout lien entre le thimérosal et de possibles troubles neurodéveloppementaux.

Alternatives to thimerosal in vaccines

The issue of ensuring that vaccines are completely free from contamination is not trivial. Preservatives play an important role in vaccine safety, particularly in multi-dose vials. Vaccines in single-dose vials generally do not need a preservative provided they are produced under modern conditions of good manufacturing practices. However, single-dose vials are significantly more expensive and less convenient to use in large-scale immunization programs such as the annual influenza immunization campaign.

Research is continuing globally to develop alternatives to thimerosal as a preservative. It is important that research into alternative preservatives as a replacement for thimerosal and their suitability for vaccines be supported. It is also important that these alternatives increase the perceived safety profile of the vaccine by acting as an equally effective preservative while not interfering with efficacy or safety. Alternatives, such as phenoxethanol, are available but are generally less effective than thimerosal.

Recommendations

Currently, in Canada, some multi-dose preparations of influenza or hepatitis B vaccines are the only thimerosal-containing products that might be offered to children as part of the routine childhood immunization schedule. Thimerosal-free influenza and hepatitis B vaccines have also become available in recent years. Having reviewed all the available evidence NACI reaffirms its recommendations:

- There is no legitimate safety reason to avoid the use of thimerosal-containing products for children or older individuals, including pregnant women.
- A previous episode of anaphylaxis attributed to thimerosal is an absolute contraindication to the use of thimerosal-containing vaccines. While at least one such event has been described, the link to thimerosal was not proven. Prior history of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis from thimerosal exposure would also be an absolute contraindication to future exposure. Thimerosal has never been reported to cause such reactions.
- If there is a documented history of a delayed hypersensitivity reaction to thimerosal (as manifest by a large local reaction or an eczematous rash) or a positive patch test reaction to thimerosal, immunization with thimerosal-containing vaccines can proceed, but individuals should be advised that long-lasting local or systemic cutaneous reactions can occur. They should report any reaction of concern following immunization so that it can be managed appropriately.

Solutions de rechange à l'utilisation du thimérosal dans les vaccins

Les efforts déployés pour s'assurer que les vaccins sont complètement exempts de contaminants ne sont pas futiles. Les agents de conservation jouent un rôle important dans l'innocuité des vaccins, en particulier dans le cas des flacons multidoses. En général, les vaccins offerts en flacons monodose n'ont pas besoin d'un agent de conservation, à condition qu'ils soient fabriqués dans des conditions modernes répondant aux bonnes pratiques de fabrication. Toutefois, les flacons monodose sont beaucoup plus coûteux et moins commodes à utiliser dans des programmes d'immunisation à grande échelle, comme la campagne annuelle d'immunisation antigrippale.

Les chercheurs continuent partout à mettre au point des solutions de rechange au thimérosal comme agent de conservation. Il est important d'appuyer la recherche sur les agents de conservation qui pourraient être utilisés à la place du thimérosal dans les vaccins. Il importe également que ces solutions de rechange rehaussent la perception de l'innocuité des vaccins en étant aussi efficaces comme agents de conservation, sans toutefois nuire à l'efficacité ou à l'innocuité des vaccins. Il existe des agents de remplacement, comme le phénoxyéthanol, mais ils sont en général moins efficaces que le thimérosal.

Recommandations

Actuellement, au Canada, seules quelques formulations de vaccins contre l'influenza et contre l'hépatite B offertes en flacons multidoses contiennent du thimérosal et pourraient être administrées aux enfants dans le cadre du calendrier vaccinal recommandé. On dispose également depuis quelques années de vaccins contre l'influenza et contre l'hépatite B qui sont exempts de thimérosal. Après avoir passé en revue toutes les données disponibles, le CCNI réaffirme ses recommandations, à savoir :

- qu'il n'y a aucune raison légitime sur le plan de l'innocuité pour éviter d'utiliser les produits qui contiennent du thimérosal chez les enfants ou les adultes, y compris les femmes enceintes;
- que des antécédents de réaction anaphylactique attribuable au thimérosal constituent une contre-indication absolue à l'utilisation de vaccins contenant du thimérosal. Bien que l'on ait décrit au moins un événement semblable, on n'a pas établi de lien avec le thimérosal. En outre, des antécédents d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson ou de nécrolyse épidermique toxique résultant d'une exposition au thimérosal constitueraient une contre-indication absolue à toute exposition au thimérosal. Aucune telle réaction attribuable au thimérosal n'a été signalée;
- qu'en cas d'antécédents établis de réaction d'hypersensibilité retardée au thimérosal (ayant provoqué une importante réaction locale ou un eczéma) ou de résultats positifs à des tests épicutanés ciblant le thimérosal, on peut procéder à la vaccination, mais il faut informer les patients du risque de réactions cutanées locale ou diffuse de longue durée. Les patients devraient signaler toute réaction préoccupante suivant l'immunisation de façon que l'on puisse les traiter adéquatement;

- The long-term goal of removing thimerosal from vaccines, provided there are safe alternatives to ensure that multi-dose vials are sterile, still applies, since this is one achievable way to reduce total environmental exposure to mercury.

Conclusion

Public confidence in vaccines and high rates of vaccine uptake are critical to the continued effectiveness of immunization programs. Even when risks are purely theoretical, experience has shown that unaddressed public concerns can drastically decrease immunization coverage, to the detriment of public health. Thus the call to remove thimerosal from vaccines seeks to maintain public confidence by avoiding even theoretical risk.

NACI makes recommendations based on the best available scientific evidence. Vaccine safety is an essential consideration in any recommendation made by NACI. Concerns regarding thimerosal, as reviewed in the 2003 statement, were purely theoretical. Nevertheless, NACI identified them as important issues for further consideration and study. The weight of evidence now available, however, refutes any link between thimerosal and autism. Therefore, NACI concludes that there is no reason for vaccine providers or other health care professionals who may counsel individuals regarding immunization to raise any concerns about exposure to thimerosal.

References

- (1) The National Advisory Committee on Immunization. *Statement on Thimerosal*. Canada Communicable Disease Report 2003;29(ACS-1):1-10.
- (2) The National Advisory Committee on Immunization. *Updated Recommendations of the Use of Thimerosal-containing Vaccines in Canada*. Canada Communicable Disease Report 2005;31(ACS-12):1-4.
- (3) Pichichero ME, Cernichiari E, Lopreiato J., Treanor J, *Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thimerosal: a descriptive study*. Lancet 2002;360 (9347):1737-41.
- (4) Burbacher TM, Shen DD, Liberaton, et al. *Comparison of Blood and Brain Mercury Levels in Infant Monkeys Exposed to methylmercury or Vaccines Containing Thimerosal*. Environ Health Perspect 2005;113:1015-21.
- (5) Cox NH, Forsyth A. *Thimerosal allergy and vaccination reactions*. Contact Dermatitis 1988;18:229-33.

- que l'objectif à long terme voulant que l'on retire le thimérosal des vaccins lorsqu'il existe des moyens sûrs de préserver la stérilité des flacons multidoses est toujours valable, car il s'agit d'un moyen réalisable de réduire l'exposition environnementale totale au mercure.

Conclusion

La confiance du public à l'égard des vaccins et la participation aux campagnes de vaccination sont essentielles à l'efficacité des programmes d'immunisation. Même lorsque les risques sont purement théoriques, l'expérience démontre que le fait de ne pas tenir compte des préoccupations du public peut réduire de manière considérable la portée des campagnes d'immunisation, et ce, au détriment de la santé du public. La demande de retirer le thimérosal des vaccins vise ainsi à maintenir la confiance du public, même si cette substance ne représente qu'un risque théorique.

Le CCNI émet ses recommandations en se fondant sur les meilleures données scientifiques disponibles, et l'innocuité des vaccins joue un rôle central dans toutes les démarches du CCNI. Les préoccupations relatives au thimérosal, telles qu'exposées dans la déclaration de 2003, étaient purement théoriques. Le CCNI en a néanmoins tenu compte et a décidé de se pencher sur la question. Il est à noter, cependant, que les données actuelles réfutent l'existence de tout lien entre le thimérosal et l'autisme. Par conséquent, le CCNI conclut qu'il n'y a aucune raison pour laquelle les fournisseurs de vaccins ou les professionnels de la santé qui conseillent la population en matière d'immunisation devraient s'inquiéter de l'exposition au thimérosal.

Références

- (1) Comité consultatif national de l'immunisation. *Déclaration sur le thimérosal*. Relevé des maladies transmissibles au Canada 2003;29(DCC-1):1-10.
- (2) Comité consultatif national de l'immunisation. *Mise à jour des recommandations concernant l'utilisation de vaccins contenant du thimérosal au Canada*. Relevé des maladies transmissibles au Canada 2005;31(DCC-12):1-4.
- (3) Pichichero ME, Cernichiari E, Lopreiato J., Treanor J, *Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thimerosal: a descriptive study*. Lancet 2002;360 (9347):1737-41.
- (4) Burbacher TM, Shen DD, Liberaton, et al. *Comparison of Blood and Brain Mercury Levels in Infant Monkeys Exposed to methylmercury or Vaccines Containing Thimerosal*. Environ Health Perspect 2005;113:1015-21.
- (5) Cox NH, Forsyth A. *Thimerosal allergy and vaccination reactions*. Contact Dermatitis 1988;18:229-33.

- | | |
|--|---|
| <p>(6) Wilson G. <i>The hazards of immunization</i>. London: Athone Press, 1967.</p> <p>(7) The National Advisory Committee on Immunization. <i>Canadian Immunization Guide, 7th ed</i>. Ottawa: Public Health Agency of Canada; 2006.</p> <p>(8) CDC. <i>Thimerosal in vaccines: a joint statement of the American Academy of Pediatrics and the Public Health Service</i>. MMWR 1999;48:563-5.</p> <p>(9) Ontario Ministry of Health. <i>Health and environment: a handbook for health professionals</i>. Toronto: 1995.</p> <p>(10) Ball LK, Ball R, Pratt RD. <i>An assessment of thimerosal use in childhood vaccines</i>. Pediatrics 2001;107:1147-54.</p> <p>(11) Institute of Medicine. <i>Immunization safety review: thimerosal-containing vaccines and neurodevelopmental disorders</i>. 2001. National Academy Press.</p> <p>(12) Institute of Medicine. <i>Immunization Safety Review: Vaccines and Autism</i>. 2004. National Academy Press.</p> <p>(13) Madsen KM, Lauritsen MB, Pedersen CB. <i>Thimerosal and the occurrence of autism: negative ecological evidence from Danish population-based data</i>. Pediatrics 2003;112:604-6.</p> <p>(14) Andrews N, Miller E, Grant A, Stowe, et al. <i>Thimerosal exposure in infants and development disorders: a retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association</i>. Pediatrics 2004;114:584-91.</p> <p>(15) Heron J, Golding J and the Alspac Study Team. <i>Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: A prospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association</i>. Pediatrics 2004;114:577-83.</p> <p>(16) Stehr-Green P, Tull P, Stellfeld M, et al. <i>Autism and thimerosal-containing vaccines: lack of consistent evidence for an association</i>. American Journal of Preventative Medicine 2003;25:101-6.</p> <p>(17) Verstraeten T, Davis RL, DeStefano F, et al. <i>Safety of Thimerosal-Containing Vaccines: A two-phased study of computerized health maintenance organization databases</i>. Pediatrics 2003;112:1039-48.</p> | <p>(6) Wilson G. <i>The hazards of immunization</i> London: Athone Press, 1967.</p> <p>(7) Comité consultatif national de l'immunisation. <i>Guide canadien d'immunisation, 7^e éd</i>. Ottawa : Agence de santé publique du Canada; 2006.</p> <p>(8) CDC. <i>Thimerosal in vaccines: a joint statement of the American Academy of Pediatrics and the Public Health Service</i>. MMWR 1999;48:563-5.</p> <p>(9) Ministère de la santé de l'Ontario. <i>Manuel sur la santé et l'environnement à l'intention des professionnels de la santé</i>. Toronto: 1995.</p> <p>(10) Ball LK, Ball R, Pratt RD. <i>An assessment of thimerosal use in childhood vaccines</i>. Pediatrics 2001;107:1147-54.</p> <p>(11) Institute of Medicine. <i>Immunization safety review: thimerosal-containing vaccines and neurodevelopmental disorders</i>. 2001. National Academy Press.</p> <p>(12) Institute of Medicine. <i>Immunization Safety Review: Vaccines and Autism</i>. 2004. National Academy Press.</p> <p>(13) Madsen KM, Lauritsen MB, Pedersen CB. <i>Thimerosal and the occurrence of autism: negative ecological evidence from Danish population-based data</i>. Pediatrics 2003;112:604-6.</p> <p>(14) Andrews N, Miller E, Grant A, Stowe, et al. <i>Thimerosal exposure in infants and development disorders: a retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association</i>. Pediatrics 2004;114:584-91.</p> <p>(15) Heron J, Golding J, and the Alspac Study Team. <i>Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: A prospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association</i>. Pediatrics 2004;114:577-83.</p> <p>(16) Stehr-Green P, Tull P, Stellfeld M, et al. <i>Autism and thimerosal-containing vaccines: lack of consistent evidence for an association</i>. American Journal of Preventative Medicine 2003;25:101-6.</p> <p>(17) Verstraeten T, Davis RL, DeStefano F, et al. <i>Safety of Thimerosal-Containing Vaccines: A two-phased study of computerized health maintenance organization databases</i>. Pediatrics 2003;112:1039-48.</p> |
|--|---|

- (18) Fombonne E, Zakarian R, Bennett A, et al. *Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec Canada: Prevalence and Links with Immunizations*. Pediatrics 2006;118:139-50.
- (19) Parker SK, Schwartz B, Todd J, Pickering LK. *Thimerosal-containing vaccines and autistic spectrum disorder: A critical review of published original data*. Pediatrics 2004;114:793-804.
- (20) Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *ToxFAQs™: Chemical Agents Briefing Sheets (CABS) Mercury*. 2006. http://www.atsdr.cdc.gov/cabs/mercury/mercurycabs_effect.html
- (21) Nelson KB, Bauman ML. *Thimerosal and autism?* Pediatrics 2003;111:674-9.

- (18) Fombonne E, Zakarian R, Bennett A, et al. *Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec Canada: Prevalence and Links with Immunizations*. Pediatrics 2006;118:139-50.
- (19) Parker SK, Schwartz B, Todd J, Pickering LK. *Thimerosal-containing vaccines and autistic spectrum disorder: A critical review of published original data*. Pediatrics 2004;114:793-804.
- (20) Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *ToxFAQs™: Chemical Agents Briefing Sheets (CABS) Mercury*. 2006. http://www.atsdr.cdc.gov/cabs/mercury/mercurycabs_effect.html
- (21) Nelson KB, Bauman ML. *Thimerosal and autism?* Pediatrics 2003;111:674-9.

The Canada Communicable Disease Report (CCDR) presents current information on infectious and other diseases for surveillance purposes and is available through subscription. Many of the articles contain preliminary information and further conformation may be obtained from the sources quoted. The Public Health Agency of Canada does not assume responsibility for accuracy or authenticity. Contributions are welcome (in the official language of your choice) from anyone working in the health field and will not preclude publication elsewhere. Copies of the report or supplements to the CCDR can be purchased through the Member Service Center of the Canadian Medical Association.

Nicole Beaudoin
Editor-in-Chief
613-957-0841

Anthony Beraldin
Desktop Publishing

Submissions to the CCDR should be sent to the Editor-in-Chief
Public Health Agency of Canada
Scientific Publication and Multimedia Services
120 Colonnade Rd. A.L. 6702A
Ottawa, Ontario K1A 0K9

To subscribe to this publication, please contact:
Canadian Medical Association
Member Service Center
1867 Altavista Drive, Ottawa, ON Canada K1G 3Y6
Tel. No.: (613)-731-8610 Ext. 2307 or (888)855-2555
FAX: (613)236-8864

Annual subscription: \$122 (plus applicable taxes) in Canada; \$162 (U.S.) outside Canada.

This publication can also be accessed electronically via Internet using a Web browser at
<<http://www.phac-aspc.gc.ca/puplicat/ccdr-rmtc>>.

(On-line) ISSN 1481-8531

Publications Mail Agreement No. 41387051

©Minister of Health 2007

Pour recevoir le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC), qui présente des données pertinentes sur les maladies infectieuses et les autres maladies dans le but de faciliter leur surveillance, il suffit de s'y abonner. Un grand nombre des articles qui y sont publiés ne contiennent que des données sommaires, mais des renseignements complémentaires peuvent être obtenus auprès des sources mentionnées. L'Agence de santé publique du Canada ne peut être tenu responsable de l'exactitude, ni de l'authenticité des articles. Toute personne travaillant dans le domaine de la santé est invitée à collaborer (dans la langue officielle de son choix); la publication d'un article dans le RMTC n'en empêche pas la publication ailleurs. Pour acheter des copies du RMTC ou des supplément au rapport, veuillez communiquer avec le Centre des services aux membres de l'Association médicale canadienne.

Nicole Beaudoin
Rédactrice en chef
613-957-0841

Anthony Beraldin
Éditique

Pour soumettre un article, veuillez vous adresser à
Rédactrice en chef
Agence de santé publique du Canada
Section des publications scientifiques et services
Multimédias, 120, chemin Colonnade, I.A. 6702A
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Pour vous abonner à cette publication, veuillez contacter :
Association médicale canadienne
Centre des services aux membres
1867 promenade Alta Vista, Ottawa (Ontario), Canada K1G 3Y6
N° de tél. : (613) 731-8610 Poste 2307 ou (888) 855-2555
FAX : (613)236-8864

Abonnement annuel : 122 \$ (et frais connexes) au Canada; 162 \$ US à l'étranger.

On peut aussi avoir accès électroniquement à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à
<<http://www.phac-aspc.gc.ca/puplicat/ccdr-rmtc>>.

(En direct) ISSN 1481-8531

Poste-publications n° de la convention 41387051

©Ministre de la Santé 2007