

CCDR  RMTTC

1 March 2003 • Volume 29 • ACS-1

le 1<sup>er</sup> mars 2003 • Volume 29 • DCC-1

ISSN 1188-4169

**An Advisory Committee Statement (ACS)****National Advisory Committee on Immunization (NACI)\*†****STATEMENT ON THIMEROSAL****Introduction**

The National Advisory Committee on Immunization (NACI) has prepared this statement to provide recommendations on the use of vaccines licensed for use in Canada that contain the mercury-based preservative thimerosal, so that practitioners will have the information they need to make sound recommendations for vaccine administration to patients, and vaccine manufacturers will have guidance on the future development of vaccines for the Canadian market. The statement will also make recommendations on the management of patients who need vaccine that contains thimerosal but who report previous hypersensitivity to this constituent.

Many vaccines licensed in Canada contain no thimerosal. Such vaccines are single-dose preparations in which thimerosal has not been used in any part of the manufacturing process. Other vaccines may contain trace amounts of thimerosal (< 0.5 µg) if the preservative has been used in the production process, but have no added thimerosal. An example is one of the formulations of EngerixB™. A third group of vaccines have 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. Many of these vaccines are not in common use, but some, like influenza vaccine, are administered to millions of people in Canada with no evident adverse effect.

In Canada, the vaccines currently used in routine infant immunization do not contain thimerosal (see Table 1). Some hepatitis B

\* **Members:** Dr. V. Marchessault (Chairperson), Dr. A. King (Executive Secretary), J. Rendall (Administrative Secretary), Dr. I. Bowmer, Dr. G. De Serres, Dr. S. Dobson, Dr. J. Embree, Dr. I. Gemmill, Dr. J. Langley, Dr. A. McGeer, Dr. P. Orr, Dr. B. Tan, A. Zierler.

**Liaison Representatives:** S. Callery (CHICA), Dr. J. Carsley (CPHA), Dr. M. Douville-Fradet (ACE), Dr. T. Freeman (CFPC), Dr. A. Gruslin (SOGC), Dr. V. Lentini (DND), Dr. R. Massé (CCMOH), Dr. A. McCarthy (CIDS), K. Pielak (CNCI), Dr. J. Salzman (CATMAT), Dr. L. Samson (CPS), Dr. D. Scheifele (CAIRE), Dr. M. Wharton (CDC).

**Ex-Officio Representatives:** Dr. M. Dawar (FNIHB), Drs. H. Rode and A. Klein (BREC), Dr. T. Tam (CIDPC).

† This statement was prepared by Dr. Ian Gemmill and approved by NACI.

**Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)****Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)\*†****DÉCLARATION SUR LE THIMÉROSAL****Introduction**

La présente déclaration, préparée par le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI), a pour but de fournir des recommandations sur l'utilisation des vaccins homologués au Canada qui contiennent du thimérosal, un agent de conservation à base de mercure. Les praticiens auront ainsi, nous l'espérons, l'information nécessaire pour faire de bonnes recommandations à leurs patients en matière de vaccination; d'autre part, les fabricants de vaccins seront mieux orientés pour la mise au point future de vaccins destinés au marché canadien. La déclaration contient également des recommandations sur la prise en charge des patients qui ont besoin de vaccins contenant du thimérosal mais qui ont déjà eu des réactions d'hypersensibilité à ce composant.

Un grand nombre de vaccins homologués au Canada ne contiennent pas de thimérosal. Il s'agit de préparations monodose dans lesquelles le thimérosal n'a été utilisé à aucune étape de la fabrication. Il existe d'autres vaccins qui peuvent contenir des traces de thimérosal (< 0,5 µg) si cet agent de conservation a été utilisé lors de la production, mais dans lesquels aucune quantité de cet agent n'a été ajoutée par la suite. Un exemple de ce type de préparation est l'une des formulations d'EngerixB<sup>MC</sup>. Dans un troisième groupe de vaccins, on trouve du thimérosal qui a été ajouté comme agent de conservation. Habituellement, ces vaccins sont offerts dans des flacons multidoses; le thimérosal a été ajouté en différentes concentrations de manière à prévenir la contamination par d'autres agents infectieux dangereux. Un grand nombre de ces vaccins ne sont pas des vaccins couramment utilisés, mais certains, comme le vaccin contre la grippe, sont administrés à des millions de gens au Canada sans provoquer d'effets secondaires manifestes.

Au Canada, les vaccins actuellement utilisés dans les programmes d'immunisation systématique des nourrissons ne contiennent pas de

\* **Membres :** D<sup>e</sup> V. Marchessault (président), D<sup>e</sup> A. King (secrétaire générale), J. Rendall (secrétaire administrative), D<sup>e</sup> I. Bowmer, D<sup>e</sup> G. De Serres, D<sup>e</sup> S. Dobson, D<sup>e</sup> J. Embree, D<sup>e</sup> I. Gemmill, D<sup>e</sup> J. Langley, D<sup>e</sup> A. McGeer, D<sup>e</sup> P. Orr, D<sup>e</sup> B. Tan, A. Zierler.

**Représentants de liaison :** S. Callery (CHICA), D<sup>e</sup> J. Carsley (ACSP), D<sup>e</sup> M. Douville-Fradet (CCE), D<sup>e</sup> T. Freeman (CMFC), D<sup>e</sup> A. Gruslin (SCOG), D<sup>e</sup> V. Lentini (DDN), D<sup>e</sup> R. Massé (CCMOH), D<sup>e</sup> A. McCarthy (SCMI), K. Pielak (CNCI), D<sup>e</sup> J. Salzman (CCMTMV), D<sup>e</sup> L. Samson (SCP), D<sup>e</sup> D. Scheifele (CAIRE), D<sup>e</sup> M. Wharton (CDC).

**Représentants d'office :** D<sup>e</sup> M. Dawar (DGSPNI), D<sup>e</sup> H. Rode et D<sup>e</sup> A. Klein (CEPBR), D<sup>e</sup> T. Tam (CPCMI).

† Cette déclaration a été préparée par le D<sup>e</sup> I. Gemmill et approuvée par le CCNI.



vaccines licensed in Canada do, but one formulation with no thimerosal and another with only trace amounts are now available in Canada, and NACI recommends their use in infants preferentially. The two hepatitis B vaccines in which thimerosal is added as a preservative are gradually being phased out. Influenza vaccine also contains thimerosal but is only recommended for use in Canada for those infants > 6 months of age. The other vaccines licensed in Canada that contain thimerosal are primarily used for people travelling to developing countries and are not routinely administered to infants.

The use of several different vaccines containing thimerosal as a preservative in the routine infant immunization program in the United States had led to concerns about the total amount given to infants. Several thimerosal-containing products may be given at one visit, and because of infants' low body weight (particularly in the case of premature infants) the total dosage administered to infants began to approach or marginally exceed the total recommended mercury exposure guideline of the U.S. Environmental Protection Agency, but not that of the World Health Organization (WHO) or the U.S. Food and Drug Administration. It has been calculated that a 6-month-old infant immunized in the United States may have received a cumulative dose of ethyl mercury as high as 187.5 µg. Given the use of combination vaccines that do not contain thimerosal, exposures to mercury through vaccines are negligible in Canada. The maximum allowable daily limits for mercury exposure and suggested cumulative limit of mercury from other sources are listed in Table 2.

As a result of these concerns in the United States, the American Academy of Paediatrics and the U.S. Public Health Service issued a joint statement in July 1999, recommending that the removal of thimerosal from vaccines be accomplished as soon as possible<sup>(3)</sup>. In addition, the U.S. Institute of Medicine's Immunization Safety

thimérosal (voir le tableau 1). Certains vaccins contre l'hépatite B homologués au Canada en contiennent, mais on trouve maintenant au Canada une formulation sans thimérosal et une autre qui n'en contient que des traces; le CCNI recommande d'utiliser ces vaccins de préférence pour les nourrissons. Les deux vaccins contre l'hépatite B auxquels on a ajouté du thimérosal à des fins de conservation sont graduellement éliminés du marché. Le vaccin contre la grippe renferme également du thimérosal, mais il n'est recommandé au Canada que pour les enfants de > 6 mois. Les autres vaccins homologués au Canada qui contiennent du thimérosal sont principalement destinés à des gens qui se rendent dans des pays en développement; ils ne sont pas administrés de façon systématique aux nourrissons.

Aux États-Unis, l'utilisation de plusieurs vaccins contenant du thimérosal comme agent de conservation dans les programmes d'immunisation systématique des nourrissons a soulevé des inquiétudes au sujet de la quantité totale de cet agent que reçoivent les nourrissons. Il peut arriver que plusieurs produits renfermant du thimérosal soient administrés au cours d'une seule consultation et, en raison du faible poids corporel des bébés (en particulier dans le cas des prématurés), la quantité totale qui leur était administrée commençait à se rapprocher ou à dépasser légèrement la norme de l'Environmental Protection Agency des États-Unis en matière d'exposition totale au mercure, mais non celle de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) ou celle de la Food and Drug Administration des É.-U. On calcule qu'un nourrisson de 6 mois immunisé aux États-Unis peut avoir reçu une dose cumulative d'éthylmercure pouvant atteindre 187,5 µg. Au Canada, étant donné que l'on a recours à des vaccins combinés qui ne renferment pas de thimérosal, l'exposition au mercure par les vaccins est négligeable. Les doses journalières admissibles pour l'exposition au mercure, ainsi que les doses cumulatives recommandées pour le mercure provenant d'autres sources, figurent au tableau 2.

Devant ces préoccupations, l'American Academy of Paediatrics des É.-U. et le Service de santé publique ont émis une déclaration conjointe en juillet 1999, laquelle recommandait que l'on procède le plus vite possible au retrait du thimérosal des vaccins<sup>(3)</sup>. En outre, l'Institute of Medicine's Immunization Safety Review Committee des É.-U. s'est réuni pour se pencher sur cette

**Table 1. List of vaccines recommended for routine infant immunization**

(Note: none of these vaccines contains thimerosal as a preservative)

1. Pentacel	(Aventis Pasteur)
2. Quadracel	(Aventis Pasteur)
3. MMR	(Merck)
4. Priorix	(GlaxoSmithKline)
5. Varivax	(Merck)
6. Prevnar	(Wyeth-Ayerst)
7. Menjugate	(Wyeth-Ayerst)
8. Neiss-Vac-C	(Shire)
9. Mengitec	(Wyeth-Ayerst)
10. Recombivax (thimerosal-free formulation)	(Merck)*
11. Engerix-B (thimerosal preservative-free formulation)	(GlaxoSmithKline)*

\* Preparations with thimerosal added and no thimerosal added are both licensed.

**Tableau 1. Liste des vaccins recommandés pour l'immunisation systématique des nourrissons**

(Nota : aucun de ces vaccins ne contient de thimérosal comme agent de conservation)

1. Pentacel	(Aventis Pasteur)
2. Quadracel	(Aventis Pasteur)
3. MMR	(Merck)
4. Priorix	(GlaxoSmithKline)
5. Varivax	(Merck)
6. Prevnar	(Wyeth-Ayerst)
7. Menjugate	(Wyeth-Ayerst)
8. Neiss-Vac-C	(Shire)
9. Mengitec	(Wyeth-Ayerst)
10. Recombivax (formulation exempte de thimérosal)	(Merck)*
11. Engerix-B (formulation exempte de thimérosal comme agent de conservation)	(GlaxoSmithKline)*

\* Les préparations où l'on a ajouté du thimérosal et celles où l'on n'en a pas ajouté sont homologuées.

Review Committee was convened to review this issue. It released a report on thimerosal-containing vaccines and neurodevelopmental disorders in October 2001<sup>(4)</sup>, concluding that “the evidence is inadequate to accept or reject a causal relationship between thimerosal exposures from childhood vaccines and neurodevelopmental disorders”, the primary concern that has been raised about thimerosal use. The report stated that “the hypothesis that thimerosal exposure through the recommended childhood immunization schedule (in the United States) has caused neurodevelopmental disorders is not supported by clinical or experimental evidence.” It suggested that biologic plausibility, though possible, is, at best, indirect. It did, however, recommend that, even in the absence of definite evidence of risk, the prudent approach is to seek alternatives to thimerosal for use in vaccines and to remove thimerosal-containing vaccines from use in the United States.

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

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

Date issued	Agency/department	TDI of Hg ( $\mu\text{g}$ )/kg body weight <sup>†</sup> daily	Suggested cumulative limit of Hg ( $\mu\text{g}$ )
1997	EPA-USA <sup>‡</sup>	0.10	81
1999	ATSDR-USA <sup>‡</sup>	0.30	242
1999	FDA-USA <sup>‡</sup>	0.48	387
1998	Health Canada <sup>¶</sup> (Foods Directorate)	0.20	162

\* Based on Tolerable Daily Intake (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.”<sup>(1)</sup>

\*\* 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 5<sup>th</sup> percentile for body weight at each month of age for girls: 3.84 kg.

‡ Based on US and WHO TDI standards/guidelines<sup>(2)</sup>.

¶ Based on proposed Canadian TDI standards.

EPA: Environmental Protection Agency, USA; FDA: Food and Drug Agency, USA; ATSDR: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, USA.

question. En octobre 2001<sup>(4)</sup>, il a publié un rapport sur les vaccins contenant du thimérosal et sur les troubles neurodéveloppementaux, qui concluait essentiellement 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, lien qui constituait la principale préoccupation au sujet de l’utilisation du thimérosal. Le rapport affirmait que l’hypothèse selon laquelle l’exposition au thimérosal en raison du calendrier vaccinal recommandé pour les enfants (aux États-Unis) est à l’origine de troubles neurodéveloppementaux n’est pas confirmée par les données cliniques ou expérimentales. On indiquait que les preuves biologiques, bien que possible, étaient au mieux indirectes. 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.

### 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 (un millionième de gramme). Lorsqu’un sujet reçoit un vaccin renfermant du thimérosal, la concentration résultante d’éthylmercure métabolisé est encore réduite car le produit est dilué dans l’organisme.

**Tableau 2. Lignes directrices concernant les doses journalières admissibles maximales\* pour le méthylmercure\*\* chez les nourrissons < 7 mois**

Date d’émission	Organisme/ministère	DJA de Hg ( $\mu\text{g}$ )/kg de poids corporel <sup>†</sup>	Dose cumulative recommandée de Hg ( $\mu\text{g}$ )
1997	EPA-USA <sup>‡</sup>	0,10	81
1999	ATSDR-USA <sup>‡</sup>	0,30	242
1999	FDA-USA <sup>‡</sup>	0,48	387
1998	Santé Canada <sup>¶</sup> (Direction des aliments)	0,20	162

\* Fondé sur les estimations de la dose journalière admissible (DJA) : «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.»<sup>(1)</sup>

\*\* Ces doses journalières admissibles maximales sont fondées sur une exposition au méthylmercure, un organomercuriel connexe. Aucune directive n’a été établie pour l’éthylmercure.

† En se basant sur la moyenne du cinquième percentile pour le poids corporel à chaque mois d’âge pour les filles : 3,84 kg.

‡ Basé sur les normes/lignes directrices des É.-U. et de l’OMS en matière de DJA<sup>(2)</sup>.

¶ Basé sur les normes proposées au Canada en matière de DJA.

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

## Health Effects of Mercury

Mercury in large concentrations or with sustained exposure is a known neurotoxin, primarily in its organic form, methyl mercury, and a nephrotoxin in its inorganic form. Almost all research into mercury toxicity has been conducted on methyl mercury because it has been a major environmental contaminant, especially in the pulp and paper industry. The main concern in Canada has been methyl mercury 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.

Very little is actually known about ethyl mercury 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 ethyl mercury metabolized from thimerosal is rapidly excreted in the stool. The risk, at best, can be described as theoretical. Although still preliminary, a recent study<sup>(5)</sup> suggested that the serum half-life of ethyl mercury in infants given thimerosal-containing vaccines was shorter than that suggested by work with methyl mercury, and did not seem to raise the blood concentrations of mercury above acceptable values.

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 early studies of low dose exposure have not documented any adverse effects beyond the hypersensitivity reactions noted in the next section.

The main theoretical concern is the use of thimerosal in vaccines for infants, who, because of smaller body mass, will have a still small but higher concentration of ethyl mercury than older children or adults when thimerosal is metabolized. Because infants are still in the phase of neurodevelopment, it is theoretically possible that the potential effects of organic mercury may be greater, although this finding has not been observed and remains theoretical. Finally, it has been postulated that the use of thimerosal in vaccines may lead to certain neurologic conditions for which, to date, there has been no etiology determined, such as autism and attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD). No clear scientific evidence has been published to substantiate this theory, and the conclusion of the U.S. Institute of Medicine was that, whatever the evidence, it is speculative. The WHO also responded in a review published in the *Weekly Epidemiologic Record*<sup>(6)</sup>, summarizing that “thimerosal poses [only] a theoretical low risk of neurodevelopmental toxicity in infants. The known risk of morbidity and mortality from vaccine-preventable diseases and of contaminated multi-dose vaccine vials far outweigh any potential risk posed by thimerosal.” More recently however, the WHO’s Global Advisory Committee on Vaccine Safety, which had been reviewing evidence since the issue was raised, concluded that

## 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. Presque toutes les recherches 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.

Pour ce qui est de l’éthylmercure, on en sait très peu sur son métabolisme chez les humains : 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 mieux, comme théorique. Bien qu’elle en soit encore à un stade préliminaire, une étude entreprise récemment<sup>(5)</sup> indique 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 des travaux portant sur le méthylmercure, et qu’elle ne semblait pas faire augmenter les concentrations sanguines en mercure au-dessus des valeurs admissibles.

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 les études préliminaires sur l’exposition à de faibles doses de thimérosal n’ont pas permis de relever d’effets secondaires, outre les réactions d’hypersensibilité décrites dans la prochaine section.

La principale préoccupation théorique provient de l’utilisation du thimérosal dans les vaccins destinés aux nourrissons qui, à cause de leur masse corporelle plus petite, présenteront des concentrations plus élevées (quoique encore faibles) d’éthylmercure que les autres enfants ou les adultes, une fois le thimérosal métabolisé. Étant donné que le développement neurologique des nourrissons n’est pas terminé, il est possible, en théorie, que les effets éventuels du mercure organique soient plus grands, mais ce phénomène n’a pas été observé et reste du domaine de la théorie. Enfin, on a avancé l’hypothèse que l’utilisation du thimérosal dans les vaccins pourrait être à l’origine de certains troubles neurologiques pour lesquels on n’a pas encore trouvé de cause précise, comme l’autisme et l’hyperactivité avec déficit de l’attention. Cette hypothèse n’a pas été confirmée par la publication de données scientifiques claires, et l’Institute of Medicine des États-Unis a conclu que, quelles que soient les données disponibles, elles sont de nature spéculative. L’OMS a également réagi à cette hypothèse par un article publié dans le *Relevé épidémiologique hebdomadaire*<sup>(6)</sup>, indiquant que le thimérosal pose [seulement] un risque théorique faible de toxicité pour le développement neurologique chez les nourrissons. Le risque connu de morbidité et de mortalité lié aux maladies évitables par la vaccination et aux flacons de vaccins multidoses contaminés dépasse de loin le risque potentiel posé par le thimérosal. Plus récemment toutefois, le Comité consultatif mondial sur la sécurité des vaccins de l’OMS, qui étudie les

there is no evidence of toxicity in infants, children or adults exposed to thimerosal (containing ethyl mercury) in vaccines.

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 or environmental exposures, although more extensive research and development efforts may be needed for some products. For this and the other reasons outlined in this statement, it seems prudent and consistent with the precautionary principle to move, wherever possible, toward an inventory of licensed vaccines in Canada that contain no or only trace amounts of thimerosal.

### **Hypersensitivity Reactions**

Low dose exposure to thimerosal has been associated with hypersensitivity reactions<sup>(7)</sup>. 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. Between 1% and 6% of tested individuals have exhibited this type of reaction on skin patch testing. Immediate hypersensitivity, including anaphylaxis and immune complex mediated disorders, have been reported with some products that contain thimerosal, but it is uncertain whether thimerosal was the responsible agent. Anaphylaxis has not been shown to occur as a result of thimerosal in vaccines and remains a theoretical risk.

Although the amount of mercury that has been associated with these reactions from cosmetic and other commercial products is low, it is still much higher than the amounts found in vaccines. Of greater concern, however, are individuals who give a history compatible with sensitization to thimerosal through the use of now discontinued contact lens cleaning solutions. In such individuals, the nature of the hypersensitivity reaction must be characterized before a vaccine containing thimerosal is administered. An anaphylactic reaction to thimerosal from such products would constitute an absolute contraindication to vaccine containing thimerosal.

Although positive patch tests and, possibly, intradermal tests to thimerosal are risk factors for allergic reaction, they are generally poor predictors of the likelihood of reaction to thimerosal-containing vaccine. Most individuals with demonstrable sensitization to thimerosal tolerate thimerosal-containing vaccines with no untoward reaction, although some individuals may experience reactions ranging from mild to serious. Thus, it is advisable that patients with a definite history of hypersensitivity to thimerosal or a demonstrable hypersensitivity reaction be immunized in a setting that has resuscitation capability. If there is no definite and proved history of hypersensitivity, such precautions are not necessary. If there is a definite history of anaphylaxis to thimerosal in any product, vaccines containing thimerosal should not be given.

données disponibles depuis que le problème a été soulevé, a conclu qu'il n'y a aucune preuve de toxicité chez les nourrissons, les enfants ou les adultes exposés au thimérosal (contenant de l'éthylmercure) par le biais des vaccins.

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, quoique des efforts de recherche et développement plus intensifs pourraient être indiqués pour certains produits. Pour cette raison et les autres motifs exposés dans la présente déclaration, il apparaît prudent et conforme aux principes de précaution d'entreprendre, lorsque c'est possible, un inventaire des vaccins homologués au Canada qui ne contiennent pas de thimérosal, ou qui n'en contiennent que des traces.

### **Réactions d'hypersensibilité**

L'exposition à de faibles doses de thimérosal a été associée à des réactions d'hypersensibilité<sup>(7)</sup>. 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. Entre 1 % et 6 % des sujets testés ont eu ce type de réaction au test épicutané. On a signalé des réactions d'hypersensibilité immédiates, 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. On n'a pas observé de réactions anaphylactiques à la suite de l'administration de vaccins contenant du thimérosal, et cette éventualité demeure un risque théorique.

Bien que la quantité de mercure qui a été associée à ce type de réaction due à des cosmétiques et à d'autres produits commerciaux soit faible, elle est encore beaucoup plus élevée que les quantités trouvées dans les vaccins. Il faut toutefois s'inquiéter davantage des sujets qui indiquent avoir des antécédents concordant avec une sensibilisation au thimérosal par suite de l'emploi de solutions de nettoyage de lentilles cornéennes, qui ne sont d'ailleurs plus sur le marché à l'heure actuelle. Chez ces sujets, il faut déterminer la nature de la réaction d'hypersensibilité avant d'administrer tout vaccin contenant du thimérosal. Une réaction anaphylactique au thimérosal provoquée par ces produits constituerait une contre-indication absolue à l'administration d'un vaccin contenant du thimérosal.

Bien qu'un résultat positif au test épicutané et, possiblement, au test intradermique pour le thimérosal soit un facteur de risque de réaction allergique, ce type de résultat est généralement un mauvais prédicteur de la possibilité d'une réaction au vaccin contenant du thimérosal. La plupart des sujets présentant une sensibilisation avérée au thimérosal tolèrent les vaccins renfermant du thimérosal, sans réaction indésirable. Cependant, certains sujets peuvent avoir des réactions allant de légères à graves; c'est pourquoi on recommande que les patients ayant des antécédents clairs d'hypersensibilité au thimérosal ou ayant eu une réaction avérée d'hypersensibilité, soient immunisés dans un établissement disposant du matériel de réanimation nécessaire. Dans les cas où il n'y a pas d'antécédents d'hypersensibilité clairs et démontrés, de telles précautions ne sont pas nécessaires. Dans les cas où il y a des antécédents clairs de réaction anaphylactique au thimérosal, peu importe le produit en cause, on ne doit pas utiliser de vaccins contenant du thimérosal.

## 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. Failure to do this can lead to serious illness and death<sup>(6)</sup>. Bacterial and fungal contamination can result in a variety of conditions, from local abscesses to septicemia. The use of preservatives in general, and thimerosal specifically, prevents microbial infection and contributes significantly to the safety profile of vaccines.

Although single-dose vials of vaccines need not contain preservative if sterilization is effective, the use of a preservative is required for multi-dose vials, because the multiple entries into the vial to retrieve the vaccine may permit microbial contamination.

Despite the fact that preservatives such as thimerosal have been used since the 1930s, there have been no common adverse effects observed, and vaccine safety has been enhanced. 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.

## Vaccines Containing Thimerosal

In Canada, many licensed vaccines contain thimerosal as a preservative (see Table 3). Most of these vaccines are not widely used, however, either because they have been replaced by newer vaccines or have very specialized use (DT adsorbed). Some, such as influenza, are used in provincial/territorial immunization programs. Every vaccine recommended for routine infant immunization programs in Canada either does not contain thimerosal as a preservative or has formulations available for use in infants that contain only trace amounts left over from the production process.

## The Importance of Vaccine Safety

The enormous benefit of vaccine use over the decades cannot be overstated. Thousands upon thousands of deaths have been prevented, and many more thousands of people have not had to suffer the consequences of disability caused by vaccine-preventable diseases. The balance of benefit versus risk is highly weighted toward the use of vaccines. Vaccines are an extraordinarily safe product, when compared with other medical interventions.

Notwithstanding this, it is critically important for there to be confidence in the safety of vaccines among the public and health professionals, for vaccines to be accepted, and for immunization programs to be successful. Vaccines are used much more widely in populations than any other medical product or procedure, and so any remote or rare adverse effect will appear in population-based programs. Thus, any possible adverse effect must be reduced to the lowest possible level. Although thimerosal used in vaccines has not been shown to cause harm, such use is being phased out, as it is from other medical products, in order to reduce all

## 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, l'on prend toutes les précautions nécessaires pour s'assurer que les vaccins sont stériles. Si l'on n'y veille pas, les vaccins peuvent causer de graves maladies, voire la mort<sup>(6)</sup>. La contamination bactérienne et fongique peut entraîner diverses maladies et affections, allant de l'abcès local à la septicémie. Le recours à des agents de conservation en général, et au thimérosal en particulier, sert à prévenir l'infection microbienne et contribue considérablement à l'innocuité des vaccins.

Bien qu'il ne soit pas nécessaire que les flacons monodose de vaccins renferment un agent de conservation si la stérilisation a été efficace, le recours à ce type d'agent est nécessaire pour les flacons multidoses car les multiples prélèvements dans le flacon peuvent entraîner une contamination microbienne.

Bien que les agents de conservation comme le thimérosal sont utilisés depuis les années 30; on n'a pas observé d'effets secondaires courants, tandis que l'innocuité des vaccins a été rehaussée. Alors 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.

## Vaccins contenant du thimérosal

Au Canada, de nombreux vaccins homologués contiennent du thimérosal comme agent de conservation (voir le tableau 3). Toutefois, la plupart de ces vaccins 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 (le vaccin DT adsorbé). Certains de ces vaccins, comme le vaccin antigrippal, font partie des programmes d'immunisation provinciaux-territoriaux. Les vaccins recommandés pour l'immunisation systématique des nourrissons au Canada ne contiennent pas de thimérosal comme agent de conservation ou sont offerts en formulations destinées aux nourrissons qui ne contiennent que des traces de thimérosal provenant de la fabrication.

## Importance de l'innocuité des vaccins

On ne vantera jamais assez les énormes bienfaits du recours à la vaccination. Depuis des décennies, des milliers et des milliers de décès ont été évités, et des milliers d'autres personnes n'ont pas eu à subir les séquelles invalidantes qu'auraient eues ces maladies évitables par la vaccination. Les avantages de la vaccination dépassent de loin les risques qu'elle peut comporter. Les vaccins sont des produits extraordinairement sûrs lorsqu'on les compare à d'autres interventions médicales.

Néanmoins, il est extrêmement important que la population et les professionnels de la santé aient confiance dans la sécurité des vaccins, que les vaccins soient acceptés et que les programmes d'immunisation aient de bons résultats. Les vaccins sont utilisés à une échelle beaucoup plus grande dans les populations que tout autre produit ou toute autre intervention médicale, de sorte que tout effet secondaire éloigné ou rare touchera des programmes basés dans la population générale. C'est pourquoi tout effet secondaire éventuel doit être réduit le plus possible. Bien que le thimérosal contenu dans les vaccins n'ait pas causé de problèmes manifestes, l'utilisation de cette substance est graduellement éliminée pour les vaccins, comme

unnecessary exposures to mercury and to maintain public confidence in immunization programs.

pour les autres produits médicaux, afin de réduire toutes les expositions inutiles au mercure et de préserver la confiance de la population dans les programmes d'immunisation.

### 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

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

Les efforts déployés pour s'assurer que les vaccins soient complètement exempts de contamination 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

**Table 3. Mercury content of selected vaccines licensed in Canada**

**Tableau 3. Teneur en mercure de certains vaccins homologués au Canada**

Vaccine brand name			Manufacturer	Mercury* µg/dose (0.5 mL)
Nom de marque du vaccin	Vaccine type	Type de vaccin	Fabricant	Mercure* µg/dose (0,5 mL)
Acel-Immune	DTaP	DTaP	Wyeth-Ayerst	25
Acel-P	aP	aP	Wyeth-Ayerst	25
d2T5	DT	DT	Shire	25
DT Adsorbed	DT	DT	Aventis Pasteur	25
DT Adsorbed	DT	DT	Wyeth-Ayerst	25
DPT Adsorbed	DTwP	DTwP	Aventis Pasteur	25
DPT Adsorbed-Hib	DTwP Hib conjugate	DTwP Hib conjugué	Aventis Pasteur	25
Fluviral	Influenza	Grippe	Shire	25
Fluviral S/F	Influenza	Grippe	Shire	25
Fluzone	Influenza	Grippe	Aventis Pasteur	25
Hibtiter	Hib conjugate	Hib conjugué	Wyeth-Ayerst	25
JE-VAX	Japanese encephalitis	Encéphalite japonaise	Aventis Pasteur	37.5 (1 mL dose)
Menomune	Meningococcal	Méningocoque	Aventis Pasteur	25
PedvaxHIB	Hib conjugate	Hib conjugué	Merck Sharpe Dohme	25
Pertussis	WP	WP	Aventis Pasteur	12.5
Pnu-Immune 23	Pneumococcal	Pneumocoque	Wyeth-Ayerst	25
Prohibit	Hib conjugate	Hib conjugué	Aventis Pasteur	25
Td Adsorbed	Td	Td	Aventis Pasteur	25
Td Adsorbed	Td	Td	Wyeth-Ayerst	25
T Adsorbed	Tetanus	Tétanos	Shire	25
T Adsorbed	Tetanus	Tétanos	Aventis Pasteur	25
Tetramune	DwPT-Hib	DwPT-Hib	Wyeth-Ayerst	25
Tri-Immunol	DTwP	DTwP	Wyeth-Ayerst	25
Vaxigrip	Influenza	Grippe	Aventis Pasteur	25

\* Used as preservative

\* Utilisé comme agent de conservation

expensive and less convenient to use in large-scale immunization programs.

Research is continuing globally to develop alternatives to thimerosal as a preservative. It is important that research into alternative preservatives and their suitability for vaccines as a replacement for thimerosal be supported. It is also important that these alternatives increase the 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

As vaccines are so critically important to disease control programs in Canada, it is essential that the confidence of the public and health professionals in vaccines is firm. NACI reaffirms the importance of vaccines in disease prevention and the importance of vaccine safety. Although vaccines are among the safest of medical interventions, every measure should be taken to ensure that the safety of vaccine products is as high as technologically possible.

Almost none of the vaccines recommended for universal use in infants in Canada contains thimerosal; one formulation of hepatitis B vaccine contains only trace amounts. Some vaccines that may be given to infants for specific preventive purposes, such as influenza vaccine for medically compromised infants, do contain added thimerosal. Although it is preferable to use thimerosal-free vaccines in infants, such vaccines should not be withheld if they are required to prevent serious illness. Furthermore, thimerosal-containing vaccines offered in other countries that are needed to prevent serious illness need not be refused because of this preservative.

NACI makes the following specific recommendations on the use of thimerosal in vaccines:

- Although the risk that thimerosal or its metabolites may affect the neurologic development of infants is, at most, theoretical, vaccines that do not contain thimerosal as a preservative should be used preferentially in infants to reduce any unnecessary exposure to mercury and to maintain public confidence in vaccine programs.
- Because the risk of any health effect from thimerosal in vaccines has never been substantiated, and because, compared with the real risk of infection from inadvertent contamination of vaccine, the risk of thimerosal-related health effects is negligible, vaccines containing thimerosal should not be withheld if they are needed.
- If there is a definite and documented history or demonstration of hypersensitivity to thimerosal from any source, immunization with vaccines that contain thimerosal should be undertaken in facilities that have resuscitation capability.

pratiques de fabrication. Toutefois, les flacons monodose sont beaucoup plus coûteux et moins commodes à utiliser dans des programmes d'immunisation à grande échelle.

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 le profil de sécurité du vaccin en agissant comme agent de conservation aussi efficace, sans nuire toutefois à l'efficacité ou à la sûreté du vaccin. Il existe des agents de remplacement, comme le phénoxyéthanol, mais ils sont en général moins efficaces que le thimérosal.

## Recommandations

Étant donné l'importance critique que revêtent les vaccins dans les programmes de lutte contre les maladies au Canada, il est essentiel de préserver la confiance de la population et des professionnels de la santé dans la vaccination. Le CCNI réaffirme le rôle capital des vaccins dans la prévention des maladies et l'importance d'assurer leur innocuité. Bien que les vaccins soient parmi les interventions médicales les plus sûres qui existent, il faut prendre toutes les mesures possibles pour faire en sorte qu'ils soient aussi sûrs qu'il est techniquement possible de l'être.

À l'exception d'une formulation du vaccin contre l'hépatite B qui contient des traces de thimérosal, pratiquement aucun des vaccins recommandés pour la vaccination universelle des nourrissons au Canada ne contient de thimérosal. Dans certains vaccins qui peuvent être administrés à des enfants à des fins prophylactiques précises, par exemple, le vaccin contre l'influenza destiné aux nourrissons atteints de certaines maladies, une quantité de thimérosal a été ajoutée. Bien qu'il soit préférable d'utiliser des vaccins qui ne contiennent pas de thimérosal chez les bébés, il ne faut pas se priver de tels vaccins s'ils sont nécessaires pour prévenir une maladie grave. En outre, les vaccins contenant du thimérosal offerts dans d'autres pays dans le but de prévenir une maladie grave ne doivent pas être refusés du fait qu'ils contiennent cet agent de conservation.

Le CCNI a formulé des recommandations précises au sujet de l'utilisation du thimérosal dans les vaccins :

- Même si le risque que le thimérosal ou ses métabolites affectent le développement neurologique des nourrissons est, tout au plus, théorique, il faut utiliser de préférence, pour les nourrissons, des vaccins qui ne renferment pas de thimérosal comme agent de conservation de manière à éviter toute exposition inutile au mercure et à préserver la confiance de la population dans les programmes de vaccination.
- Étant donné que le risque pour la santé dû à la présence de thimérosal dans les vaccins n'a jamais été confirmé et que, comparativement au risque réel d'infection due à une contamination accidentelle du vaccin, le risque lié au thimérosal est négligeable, il ne faut pas s'empêcher de recourir à des vaccins contenant du thimérosal s'ils sont nécessaires.
- S'il existe des antécédents clairs et bien étayés, ou une preuve, d'hypersensibilité au thimérosal provenant d'une source ou d'une autre, l'immunisation par des vaccins contenant du thimérosal doit se faire dans des établissements qui disposent du matériel de réanimation nécessaire.

- The only absolute contraindication related to the thimerosal component of some vaccines is a previous episode of anaphylaxis attributed to thimerosal.
- Trace amounts of thimerosal, equivalent to < 0.5 µg of mercury per dose, present in some pediatric vaccine formulations can be considered insignificant from a clinical perspective, except for people with previous hypersensitivity to thimerosal.
- All vaccines must have safe and reliable measures to ensure sterility.
- If a preservative is required, all vaccine manufacturers should move toward safe alternatives to thimerosal in all vaccines licensed for use in Canada, to respect the precautionary principle and to maintain public confidence in vaccine programs.
- Vaccine manufacturers are encouraged to devote significant research resources to the development of alternatives to thimerosal.

- La seule contre-indication absolue concernant le thimérosal contenu dans certains vaccins est une réaction anaphylactique antérieure attribuable au thimérosal.
- Des traces de thimérosal équivalentes à < 0,5 µg de mercure par dose, présentes dans certaines formulations vaccinales pédiatriques, peuvent être considérées comme négligeables d'un point de vue clinique, sauf dans les cas d'enfants ayant déjà eu des réactions d'hypersensibilité au thimérosal.
- Tous les vaccins doivent faire l'objet de mesures de précaution assurant leur stérilité.
- Lorsqu'un agent de conservation est nécessaire, tous les fabricants de vaccins devraient s'orienter vers des produits de remplacement sûrs pour le thimérosal dans tous les vaccins homologués au Canada, de manière à respecter le principe de précaution et à préserver la confiance de la population dans les programmes de vaccination.
- On encourage les fabricants de vaccins à consacrer des ressources importantes à la recherche portant sur des produits de remplacement pour le thimérosal.

**Table 4. Mercury content of hepatitis B vaccines licensed in Canada**

**Tableau 4. Teneur en mercure de certains vaccins homologués au Canada**

Vaccine brand name	Nom de marque du vaccin	Vaccine type	Type de vaccin	Manufacturer	Mercury content: µg/dose	
					Trace*	Preservative**
					Teneur en mercure : µg/dose	
				Fabricant	Trace*	Agent de conservation**
Engerix B (adult 1 mL dose)	Engerix B (adultes : dose de 1 mL)	Hepatitis B	Hépatite B	GlaxoSmithKline	< 1.0	25
Engerix B- (pediatric 0.5 mL dose)	Engerix B (enfants : dose de 0,5 mL)	Hepatitis B	Hépatite B	GlaxoSmithKline	< 0.5	12.5
Engerix B- (10 mL multi-dose/ pediatric 0.5 mL dose)	Engerix B- (multidoses : 10 mL enfants : dose de 0,5 mL)	Hepatitis B	Hépatite B	GlaxoSmithKline	< 0.5	12.5
Twinrix (adult 1 mL dose)	Twinrix (adultes : dose de 1 mL)	Hepatitis A/B	Hépatite A/B	GlaxoSmithKline	< 1.0	–
Twinrix (pediatric 0.5 mL dose)	Twinrix (enfants : dose de 0,5 mL)	Hepatitis A/B	Hépatite A/B	GlaxoSmithKline	< 0.5	–
Recombivax (pediatric 0.5 mL dose)	Recombivax (enfants : dose de 0,5 mL)	Hepatitis B	Hépatite B	Merck	0	12.5
Recombivax (adult 1 mL dose)	Recombivax (adultes : dose de 1 mL)	Hepatitis B	Hépatite B	Merck	0	25
Recombivax (adult 3 mL dose)	Recombivax (adultes : dose de 3 mL)	Hepatitis B	Hépatite B	Merck	–	75
Recombivax (dialysis 1 mL vial)	Recombivax (dialyse : flacon de 1 mL)	Hepatitis B	Hépatite B	Merck	0	25

\* Formulations containing trace amounts of thimerosal

\*\* Formulations in which thimerosal is used as a preservative

– Not applicable

\* Préparations comportant des traces de thimérosal

\*\* Préparations contenant du thimérosal comme agent de conservation

– Sans objet

## Acknowledgements

The authors and NACI gratefully acknowledge the contribution and assistance of Dr. Peter Vadas, Director of Allergy and Clinical Immunology, St. Michael's Hospital, and Dr. Eric Leith, President of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology, in the writing of this paper, and Dr. Robert Pless for his review of the manuscript.

## References

1. The Great Lakes Health Effects Program of HPB, Environmental Health & Toxicology Unit, Public Health Branch, Ontario Ministry of Health. *Health and environment: a handbook for health professionals*. Toronto: Ontario Ministry of Health, 1995.
2. Ball LK, Ball R. *An assessment of thimerosal use in childhood vaccines*. *Pediatrics* 2001;107:1147-54.
3. CDC. *Thimerosal in vaccines: a joint statement of the American Academy of Pediatrics and the Public Health Service*. *MMWR* 1999;48:563-5.
4. Institute of Medicine. *Immunization safety review: thimerosal-containing vaccines and neurodevelopmental disorders*. National Academy Press, 2001.
5. Pichichero ME, Cernichiari E, Lopreiato J et al. *Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thimerosal: a descriptive study*. *Lancet* 2002;360(9347):1737-41.
6. World Health Organization. *Thimerosal as a vaccine preservative*. *Wkly Epidemiol Rec* 2000;75:12-16.
7. Cox NH, Forsyth A. *Thimerosal allergy and vaccination reactions*. *Contact Dermatitis* 1988;18:229-33.
8. Wilson G. *The hazards of immunization*. London: Athlone Press, 1967.

## Further Reading

- National Advisory Committee on Immunization. *Thimerosal in vaccines*. *CCDR* 1999;25(ACS-7):6-8.
- Bigham M, Copes R, Srouf L et al. *Exposure to thimerosal in vaccines used in Canadian infant immunization programs, with respect to risk of neurodevelopmental disorders*. *CCDR* 2002;28:69-80.

## Remerciements

Les auteurs et le CCNI remercient sincèrement le D<sup>r</sup> Peter Vadas, directeur du département d'allergie et d'immunologie clinique du St. Michael's Hospital, et le D<sup>r</sup> Eric Leith, président de la Société canadienne d'allergie et d'immunologie clinique, de leur contribution et de leur aide à la rédaction de cet article, ainsi que le D<sup>r</sup> Robert Pless pour son examen du manuscrit.

## Références

1. The Great Lakes Health Effects Program of HPB, Environmental Health & Toxicology Unit, Public Health Branch, Ontario Ministry of Health. *Health and environment: a handbook for health professionals*. Toronto: Ontario Ministry of Health, 1995.
2. Ball LK, Ball R. *An assessment of thimerosal use in childhood vaccines*. *Pediatrics* 2001;107:1147-54.
3. CDC. *Thimerosal in vaccines: a joint statement of the American Academy of Pediatrics and the Public Health Service*. *MMWR* 1999;48:563-5.
4. Institute of Medicine. *Immunization safety review: thimerosal-containing vaccines and neurodevelopmental disorders*. National Academy Press, 2001.
5. Pichichero ME, Cernichiari E, Lopreiato J et coll. *Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thimerosal: a descriptive study*. *Lancet* 2002;360(9347):1737-41.
6. Organisation mondiale de la Santé. *Le thimérosal comme agent de conservation des vaccins*. *Relevé épidémiologique hebdomadaire* 2000;75:12-16.
7. Cox NH, Forsyth A. *Thimerosal allergy and vaccination reactions*. *Contact Dermatitis* 1988;18:229-33.
8. Wilson G. *The hazards of immunization*. London: Athlone Press, 1967.

## Lectures supplémentaires

- Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). *Le thimérosal dans les vaccins*. *RMTC* 1999;25(DDC-7):6-8.
- Bigham M, Copes R, Srouf L. *Exposition au thimérosal contenu dans les vaccins administrés dans le cadre des programmes de vaccination infantile au Canada et risques d'anomalies du développement neurologique*. *RMTC* 2002;28:69-80.

--	--

*Our mission is to help the people of Canada  
maintain and improve their health.*

*Health Canada*

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 confirmation may be obtained from the sources quoted. Health 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.

Eleanor Paulson  
Editor-in-Chief  
(613) 957-1788

Marion Pogson  
Editor  
(613) 954-5333

Nicole Beaudoin  
Assistant Editor  
(613) 957-0841

Francine Boucher  
Desktop Publishing

Submissions to the CCDR should be sent to the:  
Editor  
Population and Public Health Branch  
Scientific Publication and Multimedia Services  
130 Colonnade Rd, A.L. 6501G  
Ottawa, Ontario K1A 0K9

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

Annual subscription: \$100 (plus applicable taxes) in Canada; \$133 (U.S.) outside Canada.

This publication can also be accessed electronically via Internet using a Web browser at  
<<http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccdr-rmtc>>.

(On-line) ISSN 1481-8531

Publications Mail Agreement No. 40064383

© Minister of Health 2003

*Notre mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à  
maintenir et à améliorer leur état de santé.*

*Santé Canada*

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. Santé 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.

Eleanor Paulson  
Rédactrice en chef  
(613) 957-1788

Marion Pogson  
Rédactrice  
(613) 954-5333

Nicole Beaudoin  
Rédactrice adjointe  
(613) 957-0841

Francine Boucher  
Éditique

Pour soumettre un article, veuillez vous adresser à :  
Rédactrice  
Direction générale de la santé de la population et de la  
santé publique, Services de publications scientifiques et  
multimédias, 130, rue Colonnade, I.A. 6501G  
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 : 100 \$ (et frais connexes) au Canada; 133 \$ US à l'étranger.

On peut aussi avoir accès électroniquement à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à  
<<http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccdr-rmtc>>.

(En direct) ISSN 1481-8531

Poste-publications n° de la convention 40064383

© Ministre de la Santé 2003