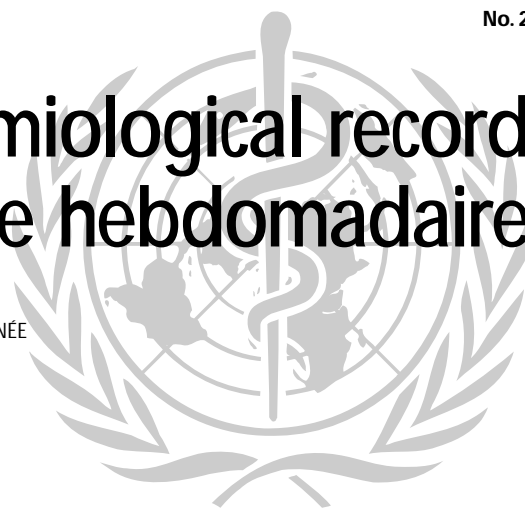


Weekly epidemiological record

Relevé épidémiologique hebdomadaire

14 JANUARY 2000, 75th YEAR / 14 JANVIER 2000, 75^e ANNÉE

No. 2, 2000, 75, 9–16

<http://www.who.int/wer>

Contents

- 9 Outbreak news
- 9 Note to travellers
Dominican Republic – Revised
malaria prophylaxis
recommendation
- 10 Chagas disease, Chile
Certification of interruption of
transmission
- 12 Thiomersal as a vaccine
preservative
- 16 International Health
Regulations

Sommaire

- 9 Le point sur les épidémies
- 9 Note aux voyageurs
République dominicaine –
Révision de la prophylaxie
antipaludique recommandée
- 10 Maladie de Chagas, Chili
Interruption de la transmission
certifiée
- 12 L'utilisation du thiomersal
comme conservateur pour
vaccins
- 16 Règlement sanitaire
international

**WORLD HEALTH
ORGANIZATION**
Geneva

**ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ**
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel

Sw. fr. / Fr. s. 230.–

6.500 1.2000

ISSN 0049-8114

Printed in Switzerland

★ OUTBREAK NEWS

Meningococcal disease, Hungary. The Ministry of Health has informed WHO of an outbreak of meningococcal disease which began in early December 1999, in the Bács-Kiskun area (in Kecskemét city and Szabadszallas town). As of 5 January, 30 cases and 4 deaths had been reported (case-fatality rate, 13.3%). The National Epidemiology Centre in Budapest has confirmed *Neisseria meningitidis* groups B and C. Protection and prevention measures include chemoprophylaxis of close contacts with rifampicin and immunization (with bivalent A/C serogroup vaccine).

Note to travellers

Dominican Republic – Revised malaria prophylaxis recommendation

Low malaria risk – exclusively in the malignant (*P. falciparum*) form – exists throughout the year, especially in rural areas in the western provinces such as Monte Cristi and Dajabón. Recently a malaria outbreak has been reported in La Altagracia (an eastern province), including Bavaro Beach, in connection with construction activity. There is no evidence of *P. falciparum* resistance to any anti-malarial drug.

Recommended prophylaxis in risk areas, including resorts in La Altagracia province – Bavaro Beach area: chloroquine.

The Ministry of Health has implemented malaria control measures including intensified surveillance, prompt case management and intensive mosquito control activities in response to the outbreak in La Altagracia province. The malaria prophylaxis recommendation for the Dominican Republic will be reviewed in March 2000.

★ LE POINT SUR LES ÉPIDÉMIES

Méningococcie, Hongrie. Le Ministère de la santé a informé l'OMS d'une flambée de méningococcie qui a commencé début décembre 1999, dans la zone de Bács-Kiskun (dans les agglomérations de Kecskemét et Szabadszallas). Au 5 janvier, 30 cas dont 4 décès avaient été signalés (taux de létalité, 13,3%). Le Centre national d'épidémiologie à Budapest a confirmé la présence de *Neisseria meningitidis* groupes B et C. Les mesures de protection et de prévention comprennent la chimioprophylaxie des contacts proches avec la rifampicine et la vaccination (avec du vaccin bivalent de sérotype A/C).

Note aux voyageurs

République dominicaine – Révision de la prophylaxie antipaludique recommandée

Un faible risque de paludisme – exclusivement sous la forme maligne à *P. falciparum* – existe toute l'année, en particulier dans les zones rurales des provinces occidentales telles que Monte Cristi et Dajabón. Récemment, une flambée de paludisme a été signalée à La Altagracia (une province orientale), y compris à Bavaro Beach, en relation avec des activités de construction. Il n'y a aucune preuve de résistance de *P. falciparum* à un antipaludique quelconque.

Prophylaxie recommandée dans les zones à risque, dont les lieux de villégiature de la province de La Altagracia – zone de Bavaro Beach: chloroquine.

Le Ministère de la santé a mis en œuvre des mesures de lutte contre le paludisme, comprenant une surveillance intensifiée, le traitement immédiat des cas et des activités de lutte contre les moustiques, suite à la flambée dans la province de La Altagracia. Les recommandations de prophylaxie antipaludique pour la République dominicaine seront réévaluées en mars 2000.

Chagas disease, Chile

Certification of interruption of transmission

Chagas disease exists only on the American continent. It is estimated that 16-18 million people are infected by *Trypanosoma cruzi* (the parasite that causes Chagas disease) and that 100 million (i.e. 25% of the population of Latin America) are at risk of acquiring the infection.

There are 2 stages of the human disease: the acute stage which appears shortly after infection and the chronic stage which may last several years and irreversibly affects internal organs such as the heart, oesophagus and colon and the peripheral nervous system.

Chagas disease is an endemic parasitic disease in Chile where vectorial domiciliary transmission is effected by triatomine insects. There are 2 main species of triatomines responsible for the vectorial transmission of Chagas disease in Chile: *Triatoma infestans* which is a domestic insect and the most important vector, and *T. spinolai* that does not have a good vectorial capacity and is found only in sylvatic environments 500 m above sea level. The other means of transmission is through infected blood transfusions.

Chile extends from parallels 18° 30' to 52° 30' and has a population of 13.4 million, of whom 82% live in urban areas. Approximately 1.7 million live in the rural endemic area from parallel 18° 30' to parallel 34° 35' (regions I-VI), and hence are at risk of contracting the infection and of suffering chronic myocardiopathy or megaviscera (Map 1).

Maladie de Chagas, Chili

Interruption de la transmission certifiée

La maladie de Chagas ne touche que le continent américain. On estime que 16-18 millions de personnes sont porteuses de *Trypanosoma cruzi*, le parasite responsable de la maladie, et que 100 millions d'autres (soit 25% de la population de l'Amérique latine) sont exposées au risque de contracter cette parasitose.

On distingue 2 stades de la maladie chez l'homme: le stade aigu, qui se manifeste peu après la contamination, et le stade chronique, qui peut se prolonger pendant des années et au cours duquel des lésions irréversibles se produisent au niveau des viscères (cœur, œsophage et côlon), ou encore au niveau du système nerveux périphérique.

Cette parasitose est endémique au Chili où la transmission intra-domiciliaire est assurée par des insectes, les triatomines ou réduves. Les 2 principales espèces de triatomines responsables de la transmission de la maladie de Chagas au Chili sont *Triatoma infestans*, un insecte domestique qui constitue le vecteur principal, et *T. spinolai*, dont la capacité vectorielle est moindre et que l'on ne trouve qu'en zone de forêt, à plus de 500 m d'altitude. La maladie peut également être transmise par la transfusion de sang contaminé.

Le Chili, dont le territoire s'étend de 18° 30' à 52° 30' de latitude sud, compte 13,4 millions d'habitants, dont 82% vivent en milieu urbain. La population de la zone rurale d'endémie, qui s'étend de 18° 30' à 34° 35' (régions I-VI), est d'environ 1,7 million d'habitants qui risquent donc de contracter la maladie et de souffrir d'une myocardiopathie ou d'un méga-organe chagassique chroniques (Carte 1).

Map 1 Prevalence (%) of house infestation by triatomines, endemic areas, Chile, 1983, 1997 and 1999

Carte 1 Prévalence (%) de l'infestation domiciliaire par les triatomines, zones d'endémie, Chili, 1983, 1997 et 1999

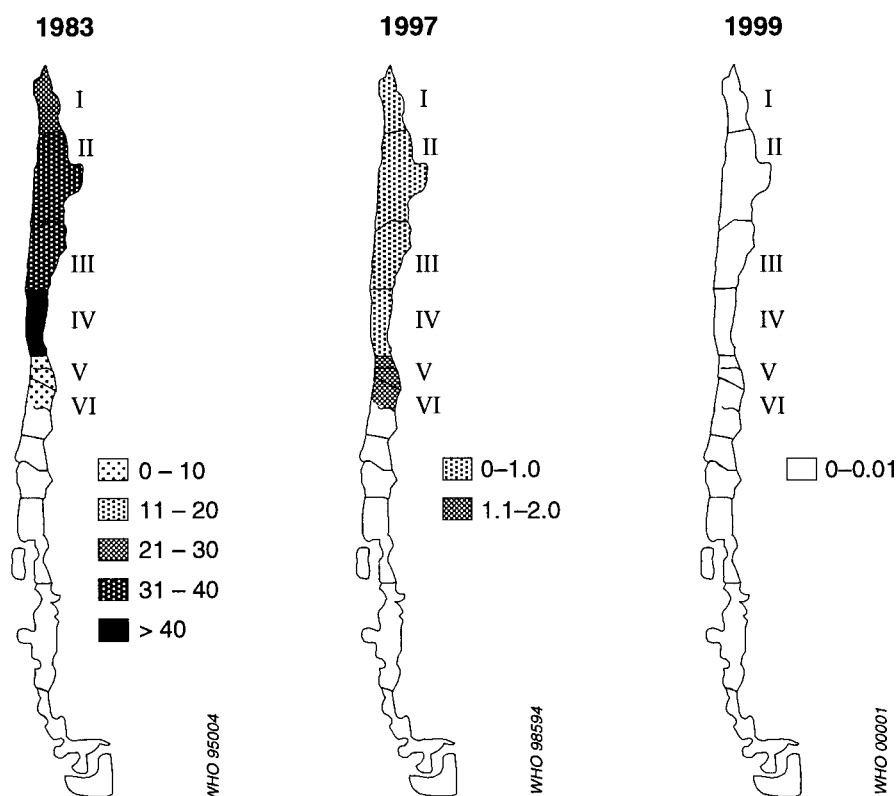


Table 1 Prevalence of house infestation by triatomines, Chile, 1982, 1993, 1997 and 1999

Tableau 1 Prévalence de l'infestation des habitations par les triatomines, Chili, 1982, 1993, 1997 et 1999

Region – Région	House infestation rates (%) Taux d'infestation des habitations (%)				Reduction – Réduction 1982-1999 (%)
	1982	1993	1997	1999	
I. Arica	12.5	2.6	1.4	0.0	100.0
I. Iquique	18.6	0.7	0.5	0.01	99.95
II. Antofagasta	45.7	4.1	0.8	0.004	99.99
III. Copiapo	51.2	8.0	0.7	0.003	99.99
IV. Coquimbo	49.9	2.4	0.8	0.003	99.99
V. San Felipe	18.0	2.0	1.9	0.007	99.96
V. Viña del Mar	34.6	1.6	0.7	0.0	100.0
VI. O'Higgins	28.1	1.8	1.2	0.0	100.0
Total	28.8	3.0	1.0	0.005	99.98

In the 1980s, the proportion of infected persons in all age groups in the country was 17% and the average house infestation rate was 28.8%. The prevalence of infected subjects among blood donors in 1984 was 3.6% for the whole country.

The significant progress made towards interruption of transmission of Chagas disease in Chile has already been reported.¹ Entomological and sero-epidemiological data from 1999 support the fact that the elimination of transmission of Chagas disease has been accomplished in Chile. An independent commission was appointed to certify the above interruption of transmission and presented its report in November 1999 in Santiago.²

The vector control operations with residual activity insecticides carried out by the national programme between 1982 and 1999 have reduced the house infestation rates by *T. infestans* by more than 99% in the entire country, as shown in Table 1. The number of *T. infestans* insects captured by field workers of the control programme inside dwellings in endemic areas throughout the country in 1999 represents an average of 2.1 insects per 1 000 houses, a house infestation rate far below the minimum threshold required for transmission of the parasite.

The marked reduction in vectorial transmission is reflected in the drop in the proportion of *T. cruzi*-infected children in the group aged <4 years between 1982 and 1999, as shown in Fig. 1.

Dans les années 80, la proportion de personnes parasitées dans l'ensemble des groupes d'âge du pays était de 17% et le taux moyen d'infestation des habitations, de 28,8%. En 1984, la prévalence des sujets contaminés parmi les donneurs de sang était de 3,6% dans l'ensemble du pays.

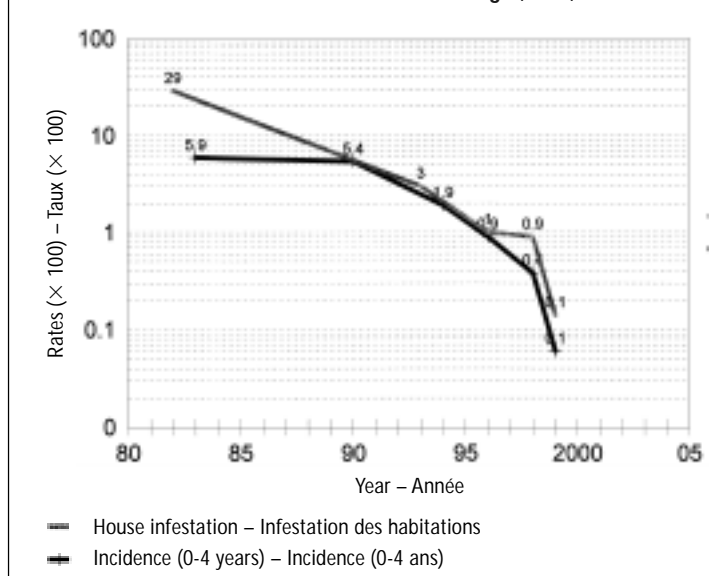
Il a déjà été fait état des progrès sensibles réalisés vers une interruption de la transmission de la maladie de Chagas au Chili.¹ Les données entomologiques et séro-épidémiologiques obtenues en 1999 corroborent la suppression de la transmission de la maladie de Chagas au Chili. La Commission indépendante chargée de certifier

la matérialité de cette interruption a remis son rapport en novembre 1999 à Santiago.²

Fig. 1

Elimination of transmission of Chagas disease, Chile, 1982-2000

Elimination de la transmission de la maladie de Chagas, Chili, 1982-2000



Les opérations de lutte antivectorielle que le programme national a effectuées entre 1982 et 1999 au moyen d'insecticides à effet rémanent ont permis de réduire de plus de 99% le taux d'infestation des habitations par *T. infestans* sur l'ensemble du territoire, comme le montre le Tableau 1. Le nombre d'insectes *T. infestans* capturés par le personnel de terrain du programme de contrôle dans les demeures situées dans les zones endémiques de tout le pays en 1999 représente une moyenne de 2,1 insectes

pour 1 000 habitations, un taux d'infestation bien en dessous du seuil minimum requis pour assurer la transmission du parasite.

La réduction sensible de la transmission vectorielle transparaît dans la chute du pourcentage d'enfants de <4 ans porteurs de *T. cruzi* entre 1982 et 1999, comme l'indique la Fig. 1.

¹ See No. 3, 1995, pp. 13-16 and No. 2, 1999, pp. 9-11.

² Members of the Commission were experts from: the Institute of Health Sciences, Ministry of Health, Asunción, Paraguay; the National Academy of Medicine of Buenos Aires, Argentina; the National Institutes of Health, Bethesda, Md., United States; the Chagas disease control programme, Ministry of Health, Montevideo, Uruguay; and PAHO/WHO.

¹ Voir N° 3, 1995, pp. 13-16 et N° 2, 1999, pp. 9-11.

² La Commission était composée d'experts: de l'Institut des sciences de la santé, Ministère de la santé, Asunción, Paraguay; de l'Académie nationale de médecine, Buenos Aires, Argentine; des *National Institutes of Health*, Bethesda, Md., Etats-Unis d'Amérique; du Programme de lutte contre la maladie de Chagas, Ministère de la santé, Montevideo, Uruguay; et de l'OPS/OMS.

Sero-epidemiological data in the age group of children aged <4 years in 1999 showed a prevalence rate of 0.16% compared to 5.4% in the same age group in 1983, indicating the interruption of vectorial transmission in this country.

Transmission through blood transfusion is under control due to the 100% coverage of compulsory blood screening in the endemic areas.

(Reported by Programa Nacional de Control de la Enfermedad de Chagas, Ministerio de Salud, Santiago, Informe de la Comisión de Certificación, November 1999.)

Editorial note. These data rank Chile as the second member country of the Southern Cone countries initiative after Uruguay (in 1997) to accomplish in 1999 the goals set by the ministries of health of Argentina, Bolivia, Brazil, Chile, Paraguay and Uruguay for the interruption of vectorial and transfusional transmission of Chagas disease. ■

Les données séro-épidémiologiques relatives aux enfants de <4 ans révèlent un taux de prévalence de 0,16% en 1999 contre 5,4% en 1983, ce qui traduit une interruption de la transmission dans ce pays.

La transmission transfusionnelle est maîtrisée depuis que le contrôle obligatoire des dons de sang dans les zones d'endémie est pratiqué à 100%.

(D'après un rapport du Programa Nacional de Control de la Enfermedad de Chagas, Ministerio de Salud, Santiago, Informe de la Comisión de Certificación, novembre 1999.)

Note de la rédaction. Ces données font du Chili le deuxième pays membre de l'Initiative du cône sud, après l'Uruguay, à avoir atteint les buts fixés par les ministères de la santé d'Argentine, de Bolivie, du Brésil, du Chili, du Paraguay et de l'Uruguay en matière d'interruption de la transmission vectorielle et transfusionnelle de la maladie de Chagas. ■

Thiomersal as a vaccine preservative

WHO supports a statement made on 7 July 1999 by the American Academy of Pediatrics¹ and the United States Public Health Service regarding prospective phasing out of thiomersal – a chemical compound containing mercury used in trace amounts in certain vaccine manufacturing processes and as a vaccine preservative. However, the Organization underlines the importance of continuing to use currently available children's vaccines containing thiomersal. Thiomersal (also known as thimerosal or mercuriothiolate) has been used since the 1930s to prevent bacteria and other organisms from contaminating vaccines, especially in opened multidose vials. With the possible exception of minor skin sensitivity reactions, no adverse event following immunization has been attributed to thiomersal in all this time. Indeed, its use over the years has made a valuable contribution to vaccine safety. Nonetheless, public opinion has turned firmly against the use of mercury, and it has been recognized for some time that there is a need to minimize exposure to this chemical from all sources such as food (especially certain fish), pharmaceuticals, vaccines and other biological products.

Because there are currently no tested, efficacious and safe alternatives, WHO will continue recommending procurement of vaccines such as triple vaccine (DTP), diphtheria and tetanus (DT), tetanus toxoid (TT) as well as certain brands of hepatitis B and *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccines that contain the preservative. These vaccines have been used safely throughout the world for over 60 years, helping to save many millions of children's lives. This approach has been endorsed by the WHO Expert Committee on Biological Standardization at its meeting in November 1999.²

In industrialized and developing countries alike, the risk for unvaccinated children of death and complications from vaccine-preventable diseases is real and significant. WHO

L'utilisation du thiomersal comme conservateur pour vaccins

L'OMS approuve la déclaration faite le 7 juillet 1999 par l'*American Academy of Pediatrics*¹ et l'*United States Public Health Service* concernant l'élimination progressive du thiomersal – un composé chimique contenant du mercure utilisé à l'état de traces dans certains procédés de fabrication de vaccins et utilisé comme conservateur pour vaccins. Toutefois, l'Organisation souligne qu'il est important de continuer à avoir recours aux vaccins de l'enfance disponibles, qui contiennent du thiomersal. Le thiomersal (également connu sous le nom de thimérosal ou mercurothiolate) est utilisé depuis les années 30 pour éviter la contamination des vaccins par des bactéries ou d'autres micro-organismes, notamment dans des flacons multidoses entamés. À l'exception éventuelle de réactions mineures de sensibilité cutanée, aucune manifestation postvaccinale indésirable n'a été attribuée jusqu'ici au thiomersal. En fait, depuis toutes ces années, ce produit a beaucoup contribué à la sûreté des vaccins. Néanmoins, l'opinion publique est désormais hostile à l'utilisation du mercure, et l'on sait depuis un certain temps qu'il faut réduire le plus possible l'exposition à cette substance chimique à partir de toutes les sources, qu'il s'agisse de denrées alimentaires (en particulier certains poissons), de produits pharmaceutiques, de vaccins ou d'autres produits biologiques.

Parce qu'il n'existe pas pour l'instant de solutions de remplacement testées qui soient à la fois efficaces et sûres, l'OMS continuera de recommander l'achat de vaccins – par exemple vaccin triple (DTC), diphtérie et tétanos (DT), anatoxine tétanique (AT) ainsi que certaines marques de vaccins dirigés contre l'hépatite B et *Haemophilus influenzae* type b (Hib) – qui contiennent le conservateur. Ces vaccins, utilisés sans danger à travers le monde depuis plus de 60 ans, ont contribué à sauver des millions de vies d'enfants. Cette approche a été approuvée par le Comité OMS d'experts de la standardisation biologique à sa réunion de novembre 1999.²

Il y a, dans les pays industrialisés, comme dans les pays en développement, un risque réel et important de complications ou de décès dus à des maladies évitables par la vaccination chez les enfants non

¹ American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Joint Statement of the American Academy of Pediatrics (AAP) and the United States Public Health Service (USPHS). *Pediatrics*, **104**: 568-569 (1999).

² A full report of the meeting is in preparation.

¹ *American Academy of Pediatrics* [Comité des Maladies infectieuses. Déclaration conjointe de l'*American Academy of Pediatrics* (AAP) et de l'*United States Public Health Service*]. *Pediatrics*, **104**: 568-569 (1999).

² Le texte intégral du rapport de la réunion est en préparation.

supports the continued use of current vaccines that protect the lives of millions of children each year.

The US report mentioned above made recommendations to avoid thiomersal-containing hepatitis B vaccine for certain newborns, including the screening of pregnant mothers for the blood marker of the liver infection. WHO stresses that this is not an option for developing countries, owing to practical constraints and high cost. Instead, the Organization is promoting the development of a single-dose, affordable presentation of hepatitis B vaccine that will not require a preservative. This device is a disposable plastic pouch-and-needle, ideal for delivering the dose to newborns in developing countries. It is currently undergoing field trials.

Thiomersal is an antimicrobial agent that is 49,6% mercury by weight and metabolized to ethylmercury and thiosalicylate. The precise nature of thiomersal toxicity remains uncertain. Identified risks at low doses are limited to hypersensitivity reactions. However, data on toxicity from low-dose exposure are not available, but it may be similar to that from low-dose exposure to other organic mercurials such as methylmercury. At very high doses, the preservative has been reported to cause neurological and nephrological toxicity. Maternal methylmercury exposure in Iraq and Japan has been documented to cause neurological abnormalities, such as developmental delay in infants exposed *in utero*. The human brain seems particularly vulnerable to methylmercury during its developmental period. Additional data from low-dose exposure to methylmercury derived from studies of fish-eating populations exposed in their diet has given conflicting results. Some of these studies have demonstrated more subtle abnormalities, detectable only by sophisticated neuropsychometric testing, at methylmercury levels previously thought to be safe. However, the chronic exposure levels to methylmercury in these populations are much greater than exposure to ethylmercury from vaccines.

There has been an inability to construct a dose-response curve at the doses of thiomersal delivered in vaccines. Therefore, guidelines for safe exposure to methylmercury have been used to determine whether the mercury dose from vaccines approaches a level of concern. Application of these guidelines assumes that the toxicity of ethylmercury is the same as methylmercury (still an open question). Organizations such as WHO, the US Environmental Protection Agency (EPA), the US Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), and the US Food and Drug Administration (FDA) provide recommendations for safe exposure to methylmercury in the diet. The guidelines produced by these control agencies are intended as starting points for the evaluation of mercury exposure, and not absolute levels above which toxicity occurs. Suggested safe levels range from 0,7 µg/kg body weight/week (EPA) to 3,3 µg/kg body weight/week (WHO) and have as much as a 10-fold safety margin.

A worst-case scenario would be a female infant at the lowest 5th percentile of weight between birth and 14 weeks (the period during which most infant vaccines are given). Her

vaccinés. L'OMS préconise la poursuite de l'utilisation des vaccins actuels qui protègent chaque année des millions d'enfants.

Dans le rapport publié aux Etats-Unis mentionné plus haut sont formulées des recommandations selon lesquelles il faut éviter d'utiliser chez certains nouveau-nés du vaccin antihépatite B contenant du thiomersal, et notamment rechercher chez les femmes enceintes le marqueur sérologique de l'infection hépatique. L'OMS insiste sur le fait que ce n'est pas une solution pour les pays en développement, en raison de problèmes pratiques et des coûts élevés. L'Organisation encourage en fait la mise au point d'une présentation abordable à dose unique du vaccin antihépatite B n'exigeant pas de conservateur. Il s'agit d'un sachet en plastique jetable avec une aiguille, idéal pour administrer la dose aux nouveau-nés dans les pays en développement. Ce système fait actuellement l'objet d'essais de terrain.

Le thiomersal est un agent antimicrobien représentant 49,6% de mercure en poids et métabolisé en éthylmercure et en thiosalicylate. La nature de la toxicité du thiomersal n'est pas encore vraiment élucidée. Les risques recensés pour de faibles doses se limitent à des réactions d'hypersensibilité. On ne possède cependant pas de données sur la toxicité après exposition à de faibles doses, mais la toxicité pourrait être la même qu'après une exposition à de faibles doses d'autres composés organomercurels comme le méthylmercure. A très fortes doses, il a été signalé que le conservateur présentait une toxicité neurologique et néphrologique. On a démontré que l'exposition maternelle au méthylmercure en Iraq et au Japon entraînait des anomalies neurologiques telles que retard de développement chez des nourrissons exposés *in utero*. Le cerveau humain semble particulièrement vulnérable au méthylmercure pendant la période de développement. Des données complémentaires sur l'exposition à de faibles doses de méthylmercure provenant d'études sur des populations consommatrices de poissons exposées de par leur régime alimentaire ont donné des résultats discordants. Certaines études ont fait apparaître des altérations plus fines, décelables uniquement à l'aide de tests neuropsychométriques complexes, pour des niveaux de méthylmercure jugés sûrs jusque-là. Toutefois, les niveaux d'exposition chronique au méthylmercure dans ces populations sont beaucoup plus élevés que l'exposition à l'éthylmercure par les vaccins.

Il n'a pas été possible d'établir une courbe dose-réponse aux doses de thiomersal administré avec les vaccins. C'est pourquoi on s'est servi des lignes directrices sur l'exposition sûre au méthylmercure pour déterminer si la dose de mercure dans les vaccins s'approchait d'un niveau préoccupant. En appliquant ces lignes directrices, on suppose que l'éthylmercure a la même toxicité que le méthylmercure (question qui n'est pas encore résolue). Des organisations comme l'OMS, l'*US Environmental Protection Agency (EPA)*, l'*US Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)* et la *US Food and Drug Administration (FDA)* ont publié des recommandations pour une exposition sûre au méthylmercure dans les aliments. Les lignes directrices fournies par ces organismes de réglementation sont censées être le point de départ de l'évaluation de l'exposition au mercure et non pas des niveaux absolus au-delà desquels il y a toxicité. Il semble que les niveaux sûrs se situent entre 0,7 µg/kg de poids corporel/semaine (EPA) et 3,3 µg/kg de poids corporel/semaine (OMS) et présentent une marge de sécurité allant jusqu'à 10 fois.

Le pire scénario serait un nourrisson du sexe féminin situé au 5^e percentile inférieur de poids et âgé de moins de 14 semaines (période à laquelle la plupart des vaccins sont administrés aux nour-

limits for safe total methylmercury exposure are between 34 µg (according to EPA standards) and 159 µg (according to WHO standards). *Table 1* shows the exposure that would take place during a typical national immunization schedule. During the first 14 weeks of life, an infant generally receives 3 doses of DTP vaccine or a total of 75 µg of ethylmercury. If hepatitis B vaccine is added to the immunization schedule, the maximum exposure to ethylmercury during the first 14 weeks of life is 112.5 µg. Adding Hib vaccine, the total ethylmercury dose reaches 187.5 µg. This suggests that some infants may receive doses of mercury from vaccines that, while not obviously toxic, may be of concern and are in breach of various agency cut-off levels.

rissons). Dans ce cas, les limites d'exposition totale sûre se situent entre 34 µg (selon les normes de l'EPA) et 159 µg (selon les normes de l'OMS). Le *Tableau 1* indique l'exposition qui surviendrait durant un programme national de vaccination normal. Pendant les 14 premières semaines de sa vie, un nourrisson reçoit généralement 3 doses de vaccin DTC, soit un total de 75 µg d'éthylmercure. Si le vaccin antihépatite B est ajouté au schéma de vaccination, l'exposition maximale à l'éthylmercure pendant les 14 premières semaines de vie est de 112,5 µg. Avec le vaccin Hib, la dose totale d'éthylmercure atteint 187,5 µg, ce qui donne à penser que certains nourrissons pourraient recevoir avec les vaccins des doses de mercure qui, sans être manifestement toxiques, sont préoccupantes et en contradiction avec les limites fixées par divers organismes.

Table 1 Mercury exposure from thiomersal in a typical immunization schedule

Tableau 1 Exposition au mercure par le thiomersal dans un programme de vaccination normal

Age	Vaccines ^a Vaccins ^a	Hepatitis B (HB) vaccine Vaccins antihépatite B (HB)		Mercury dose (µg) Dose de mercure (µg)	
		Scheme A	Scheme B	Scheme A	Scheme B
		Schéma A	Schéma B	Schéma A	Schéma B
Birth – Naissance	BCG, OPV-0 – BCG, VPO-0	HB 1		12.5	
6 weeks – 6 semaines	DTP-1, OPV-1, Hib-1 – DTC-1, VPO-1, Hib-1	HB 2	HB 1	62.5	62.5
10 weeks – 10 semaines	DTP-2, OPV-2, Hib-2 – DTC-2, VPO-2, Hib-2		HB 2	50	62.5
14 weeks – 14 semaines	DTP-3, OPV-3, Hib-3 – DTC-3, VPO-3, Hib-3	HB 3	HB 3	62.5	62.5
9 months – 9 mois	Measles, yellow fever – Rougeole, fièvre jaune				
Total				187.5	187.5
Women of childbearing age, and especially pregnant women – Femmes en âge de procréer et, particulièrement, femmes enceintes	TT-1 (as soon as possible in pregnancy or as early as possible in the childbearing years) – AT-1 (dès que possible pendant la grossesse ou le plus tôt possible chez les femmes en âge de procréer) TT-2 (at least 4 weeks after TT-1) – AT-2 (au moins 4 semaines après AT-1) TT-3 (at least 6 months after TT-2) – AT-3 (au moins 6 mois après AT-2) TT-4 and TT-5 (at least 1 year after the previous TT dose) – AT-4 et AT-5 (au moins 1 an après la dose AT précédente)				25 25 25 50
Total					125

^a OPV = oral polio vaccine; DTP = diphtheria, tetanus, pertussis; DT = diphtheria, tetanus; TT = tetanus toxoid; Hib = *Haemophilus influenzae* type b. – VPO = vaccin antipoliomyélique oral; DTC = diphtérie, tétanos, coqueluche; DT = diphtérie, tétanos; AT = anatoxine tétanique; Hib = *Haemophilus influenzae* type b.

Maternal doses of mercury from tetanus toxoid do not reach levels of concern because of the greater body weight of women, although the impact on the more susceptible fetal brain is uncertain and needs more evaluation.

Several gaps in the knowledge of the toxicity of the preservative make it problematic to identify the precise risks from thiomersal in vaccines. These gaps include: the lack of data on the comparative toxicity of ethylmercury compared with methylmercury; the metabolism and elimination from the body of ethylmercury compared with methylmercury; the level of risk to the fetus in relationship to the maternal exposure; the effect of intermittent intramuscular bolus doses of thiomersal from vaccines compared with daily low-dose oral exposure to methylmercury; and susceptibility of the infant compared with the fetus to adverse effects from organic mercurials. Moreover, uncertainty exists regarding background mercury exposure from other sources such as the diet. Notwithstanding such major deficiencies in scientific knowledge, this safety assessment cannot cur-

Chez les mères, les doses de mercure provenant de l'anatoxine tétanique n'atteignent pas de niveaux préoccupants à cause du poids corporel plus élevé des femmes, encore qu'on ne sache pas vraiment quel est l'impact sur le cerveau du fœtus, plus vulnérable, et qu'une évaluation plus approfondie soit nécessaire.

En raison de plusieurs lacunes dans ce que l'on sait de la toxicité du conservateur, il est difficile de repérer les risques précis dus au thiomersal dans les vaccins. On manque en effet de données sur la toxicité comparée de l'éthylmercure et du méthylmercure, le métabolisme et l'élimination de l'éthylmercure par rapport au méthylmercure, le niveau de risque pour le fœtus par rapport à l'exposition maternelle, l'effet de doses intermittentes de thiomersal en bolus intramusculaire par l'intermédiaire des vaccins par rapport à une faible exposition quotidienne par voie orale au méthylmercure et, enfin, la vulnérabilité du nourrisson aux effets indésirables des composés organomercurels par rapport à celle du fœtus. En outre, l'incertitude demeure en ce qui concerne l'exposition de fond au mercure à partir d'autres sources telles que les aliments. Malgré ces lacunes majeures dans les connaissances scientifiques, cette évaluation de sécurité ne saurait pour l'instant exclure la possibilité de

rently exclude the possibility of subtle neurodevelopmental abnormalities from a cumulative exposure of infants to thiomersal in vaccines.

Despite a lack of direct evidence of harmful effects of the preservative in vaccines, change seems inevitable. However, the goal of reducing mercury exposure from thiomersal in vaccines creates several problems for national immunization programmes. If the condemnation of thiomersal were to be too strong, many vital vaccines might be withdrawn from production. If the issue were to be ignored, increasing amounts of thiomersal would be injected into children as more vaccines were introduced into national immunization schedules. If thiomersal were to be withdrawn from vaccines, the risk from contamination of multidose vials would increase and lives would be put at risk from, for instance, toxic shock syndrome. Manufacturers would have difficulties if they were suddenly forced to reduce or eliminate thiomersal from their products. They might be unable to switch to monodose vials because of an inability to fill a greatly increased number of vials, apart from the huge increase in production cost. Thiomersal-containing vaccines are produced locally in some developing countries – for example, 60% of global DTP vaccine supply is produced locally. Many local producers would not have automatic access to any mercury-free preservatives that might be developed in the future. There would also be a huge burden on the cold chain imposed by the increased numbers of vials resulting from a switch to monodose preparations.

Monodose vaccine preparations are not at risk from contamination because the vials are discarded immediately after use. They can therefore be preservative-free. However, the significantly higher cost and the increased demand on the cold chain relative to multidose presentations make this prohibitive for developing nations.

Work is under way to find a replacement for thiomersal. However, even if one is found quickly, there will be a considerable time lag before it becomes commercially available. A vaccine containing a new preservative requires

légères anomalies du développement neurologique après exposition cumulée des nourrissons au thiomersal dans les vaccins.

Bien que l'on n'ait pas de preuve directe d'effets nocifs du conservateur présent dans les vaccins, un changement semble inéluctable. Mais réduire l'exposition au mercure liée à la présence de thiomersal dans les vaccins pose plusieurs problèmes pour les programmes nationaux de vaccination. Si l'on condamne trop vivement l'usage du thiomersal, de nombreux vaccins vitaux risquent d'être retirés de la production. Si la question est ignorée, des quantités croissantes de thiomersal seront injectées à des enfants à mesure que de

nouveaux vaccins seront introduits dans les programmes nationaux de vaccination. Si l'on élimine le thiomersal des vaccins, le risque de contamination des flacons multidoses va s'accroître et des vies seront menacées (par exemple, syndrome de choc toxique). Les fabricants feraient face à des difficultés s'ils étaient subitement obligés de réduire ou d'éliminer le thiomersal de leurs produits. Il se pourrait qu'ils ne puissent pas passer à des flacons monodoses en raison de l'impossibilité de remplir un nombre considérablement accru de flacons, mis à part l'énorme augmentation des coûts de production. Les vaccins contenant du thiomersal sont produits localement dans certains pays en développement – par exemple, au niveau mondial, 60% des vaccins DTC sont produits localement. De nombreux fabricants locaux n'auraient pas automatiquement accès aux conservateurs exempts de mercure qui pourraient à l'avenir

être développés. Le nombre accru de flacons suite au passage à des préparations monodoses imposerait également un lourd fardeau à la chaîne du froid.

Les préparations vaccinales monodoses ne risquent pas d'être contaminées, car les flacons sont jetés tout de suite après l'utilisation. Elles n'ont donc pas besoin de conservateur. Toutefois, parce qu'elles coûtent nettement plus cher et qu'elles font plus appel à la chaîne du froid que les présentations multidoses, cette solution a un coût exorbitant pour les pays en développement.

Des travaux sont en cours pour trouver un produit qui remplace le thiomersal mais, même si l'on en trouve un rapidement, il faudra beaucoup de temps avant qu'il puisse être mis sur le marché. Un vaccin contenant un nouveau conservateur doit se voir attribuer

Summary

Thiomersal poses a *theoretical* low risk of neurodevelopmental toxicity in infants. The *known* risk of morbidity and mortality from vaccine-preventable diseases and of contaminated multidose vaccine vials far outweigh any potential risk posed by thiomersal. However, with the weight of public opinion against the use of mercury of any sort, WHO and other agencies have begun the process of reducing and removing thiomersal from vaccines. In the short term (the next 3 years), modifications to existing strategies will result in a reduction in exposure to thiomersal. Over the long term (beyond 3 years), efforts will be focused on new vaccine-delivery technologies, alternative preservatives and combination vaccines, further reducing and eventually, perhaps, eliminating thiomersal from vaccines.

Résumé

Le thiomersal comporte *théoriquement* un faible risque de toxicité du point de vue du développement neurologique du nourrisson. Le risque *connu* de morbidité et de mortalité dû aux maladies évitables par la vaccination et aux flacons multidoses de vaccin contaminés dépasse de beaucoup le risque que pourrait comporter le thiomersal. Toutefois, l'opinion publique étant opposée d'une façon générale à l'utilisation du mercure, l'OMS et d'autres organismes ont commencé à réduire et à éliminer le thiomersal dans les vaccins. A court terme, c'est-à-dire au cours des 3 prochaines années, la modification des stratégies suivies entraînera une réduction de l'exposition au thiomersal. A plus long terme, au-delà de 3 ans, les efforts seront concentrés sur de nouvelles techniques d'administration des vaccins, de nouveaux conservateurs et des vaccins associés, ce qui permettra de réduire encore plus la quantité de thiomersal dans les vaccins et, un jour peut-être, de l'éliminer complètement.

relicensing, and even with a "fast track" procedure, could take over a year to process.

Combination vaccines have been proposed as a means of reducing cold-chain requirements and improving coverage by delivering multiple antigens in fewer injections. Also, the amount of preservative needed per vial is the same whether it contains one or many antigens. Thus as more antigens are included in a combination vaccine, there will be the need for proportionately less preservative per dose of antigen.

New preservative-free vaccine delivery systems are under construction. Systems such as powdered jet injection delivery will, if brought to fruition, eliminate the need for preservatives.

(More information on thiomersal can be obtained from the WHO website at <http://www.who.int/gpv-safety/hotpot/thiomersal.htm>) ■

une nouvelle licence et, même avec une filière rapide, cela pourrait prendre plus d'un an.

Il a été proposé d'utiliser des vaccins associés pour moins dépendre de la chaîne du froid et accroître la couverture vaccinale en administrant plusieurs antigènes avec moins d'injections. De plus, la quantité de conservateur nécessaire est la même pour un flacon, qu'il contienne un seul ou plusieurs antigènes. Ainsi, à mesure qu'un vaccin associé contiendra davantage d'antigènes, il faudra relativement moins de conservateur par dose d'antigène.

De nouveaux systèmes d'administration de vaccins exempts de conservateur sont en cours de mise au point. Des formules telles que l'administration de vaccins en poudre avec un injecteur sans aiguille pourront, si elles voient le jour, éliminer la nécessité d'agents conservateurs.

(On trouvera un complément d'information concernant le thiomersal sur le site web de l'OMS à <http://www.who.int/gpv-safety/hotpot/thiomersal.htm>) ■

Note on geographical areas

The form of presentation in the *Weekly epidemiological record* does not imply official endorsement or acceptance by the World Health Organization of the status or boundaries of the territories as listed or described. It has been adopted solely for the purpose of providing a convenient geographical basis for the information herein. The same qualification applies to all notes and explanations concerning the geographical units for which data are provided.

Note sur les unités géographiques

Il ne faudrait pas conclure de la présentation adoptée dans le *Relevé épidémiologique hebdomadaire* que l'Organisation mondiale de la Santé admet ou reconnaît officiellement le statut ou les limites des territoires mentionnés. Ce mode de présentation n'a d'autre objet que de donner un cadre géographique aux renseignements publiés. La même réserve vaut également pour toutes les notes et explications relatives aux pays et territoires qui figurent dans les tableaux.

Health administrations are reminded that under the provisions of Article 3 of the International Health Regulations they should notify the Organization *within 24 hours* of being informed that the first case of a disease subject to the Regulations has occurred in their territory. The infected area should be notified within the subsequent 24 hours if not already communicated.

Il est rappelé aux administrations sanitaires qu'aux termes de l'article 3 du Règlement sanitaire international elles doivent adresser une notification à l'Organisation *dans les 24 heures*, dès qu'elles sont informées qu'un premier cas d'une maladie soumise au Règlement a été signalé dans une zone de leur ressort. Dans les 24 heures qui suivent, elles adressent notification de la zone infectée si elle n'a pas encore été communiquée.

INTERNATIONAL HEALTH REGULATIONS / RÈGLEMENT SANITAIRE INTERNATIONAL

Notifications of diseases received from 7 to 13 January 2000 / Notifications de maladies reçues du 7 au 13 janvier 2000

Cholera / Choléra

	Cases / Deaths Cas / Décès	
Africa / Afrique	8.XII-6.I	
Madagascar	793	41
.....		
Uganda / Ouganda	29.XI-5.XII	
.....	101	0
Asia / Asie		
India / Inde	1-31.X	
.....	294	0

Yellow fever / Fièvre jaune

	Cases / Deaths Cas / Décès	
Americas / Amériques	16.IV-30.VI	
Bolivia / Bolivie		
La Paz Department	3	3
Santa Cruz Department	9	6
Brazil / Brésil	1.V-31.XII	
Amazonas State	4	3
Goiás State	4	1
Mato Grosso State	3	3
Para State	20	7
Roraima State	3	2
Tocantins State ¹	15	4
Roraima State	3	2

	Cases / Deaths Cas / Décès	
Ecuador / Equateur	...-30.VI	
Orellana State ²	2	2
Pastaza State	3	1

¹ Formerly northern area of Goiás State / Anciennement la zone nord de l'Etat de Goiás.

² Formerly eastern area of Napo State (Napo Territory) / Anciennement la zone orientale de l'Etat de Napo (Territoire de Napo).

WWW access • <http://www.who.int/wer>

E-mail • send message **subscribe wer-reh** to majordomo@who.int

Fax: (41-22) 791 48 21

Accès WWW • <http://www.who.int/wer>

Courrier électronique • envoyer message **subscribe wer-reh** à majordomo@who.int

Fax: (41-22) 791 48 21