



**Programme
des Nations Unies
pour l'environnement**

Distr. : générale
9 août 2011

Français
Original : anglais

**Comité de négociation intergouvernemental
chargé d'élaborer un instrument international
juridiquement contraignant sur le mercure
Troisième session**

Nairobi (Kenya), 31 octobre-4 novembre 2011
Point 3 de l'ordre du jour provisoire*

**Élaboration d'un instrument international juridiquement
contraignant sur le mercure**

La question de la santé dans l'instrument sur le mercure

Note du secrétariat

1. À sa deuxième session, tenue à Chiba (Japon) du 24 au 28 janvier 2011, le Comité de négociation intergouvernemental chargé d'élaborer un instrument international juridiquement contraignant sur le mercure a demandé au secrétariat de fournir des informations sur les aspects sanitaires du mercure et son utilisation comme agent de conservation en médecine, en particulier dans les vaccins, pour que le Comité les examine à sa troisième session.
2. En reconnaissance de l'expertise de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et au regard des déclarations faites par ses représentants pendant la première session du Comité et de la volonté de l'organisation de fournir aux gouvernements une assistance technique au chapitre de la gestion des risques du mercure pour la santé, le secrétariat a invité l'OMS à contribuer à la préparation des informations demandées. L'annexe I à la présente note contient un rapport de l'OMS sur l'utilisation du mercure comme agent de conservation dans les vaccins humains, qui a été reproduit tel qu'il a été présenté et n'a pas été revu par les services d'édition. Ce rapport présente des informations sur la nécessité d'incorporer des agents de conservation dans les vaccins, les quantités de mercure nécessaires à la préparation de vaccins et les risques pour la santé associés à l'utilisation de mercure dans les vaccins. Il conclut qu'il n'existe aucun élément de preuve suggérant que la quantité de thimerosal actuellement utilisée dans les vaccins est suffisante pour représenter un danger pour la santé. L'OMS indique également que le thimerosal est utilisé en médecine humaine comme agent de conservation dans d'autres produits, notamment : des produits dérivés du plasma (anti-venins, préparations d'immunoglobulines), des outils de diagnostic utilisés en chimie clinique pour de nombreuses maladies infectieuses, des préparations d'anticorps, y compris des antigènes utilisés pour des tests cutanés, et des réactifs de dosage immunologique. Le thimerosal est également utilisé dans des vaccins vétérinaires. Le thimerosal est utilisé dans certains procédés de fabrication pharmaceutiques.
3. Dans le cadre de l'élaboration de la présente note, le secrétariat s'est également fondé sur des communications transmises par les gouvernements en réponse à une demande d'informations. Ces communications ont été résumées en annexe II à la présente note et sont disponibles dans leur intégralité sur le site Internet du secrétariat.¹

* UNEP(DTIE)/Hg/INC.3/1.

¹ www.unep.org/hazardoussubstances/Mercury/Negotiations/INC3/tabid/3469/Default.aspx et ensuite cliquer sur « Submissions ».

I. Contexte

4. Dans la section III de sa décision 25/5, le Conseil d'administration du Programme des Nations Unies pour l'environnement (PNUE) a convenu que le Comité, dans le cadre de l'élaboration d'une approche complète et appropriée sur le mercure, devrait envisager la gestion des risques que posent pour la santé humaine et l'environnement les rejets de mercure anthropiques.

5. Le PNUE et l'OMS ont déjà élaboré des documents fournissant des informations sur les effets du mercure sur la santé. En outre, le secrétariat a élaboré plusieurs documents sur la question afin d'appuyer les délibérations du Comité, y compris les notes suivantes en vue de la deuxième session du Comité :

- a) Rapport sur les indicateurs utilisés pour évaluer et suivre l'impact du mercure sur la santé et recenser les populations vulnérables (UNEP(DTIE)/Hg/INC.2/5);
- b) Rapport d'information sur les systèmes harmonisés pour mesurer la charge corporelle du mercure (UNEP(DTIE)/Hg/INC.2/6);
- c) Résumé analytique du document concernant des orientations pour l'identification des populations à risque suite à une exposition au mercure (UNEP(DTIE)/Hg/INC.2/19).

II. Effets d'une exposition au mercure sur la santé²

6. Tous les êtres humains sont exposés à certaines doses de mercure; certains sont exposés à des faibles doses de mercure, tandis que d'autres sont exposés à des doses plus importantes, y compris des expositions aiguës. Les facteurs qui déterminent la survenance et la sévérité des effets nocifs d'une exposition au mercure sur la santé comprennent : la forme chimique du mercure concerné (notamment, mercure élémentaire, mercure inorganique et mercure organique tel que le méthylmercure et l'éthylmercure); la dose; l'âge ou le stade de développement de l'individu exposé (le fœtus est considéré comme le plus vulnérable); la durée d'exposition; et la voie d'exposition (inhalation, ingestion ou contact dermique). Les habitudes alimentaires, notamment la consommation de poisson, peuvent accroître l'exposition lorsque les poissons et autres crustacés sont contaminés par du mercure.

7. Les principaux systèmes affectés par le mercure et les composés du mercure sont le système nerveux, les reins et le système cardiovasculaire. Il est généralement reconnu que les systèmes qui régissent le développement des organes (comme le système nerveux du fœtus) sont les plus sensibles aux effets toxiques du mercure. Les concentrations de mercure mesurées dans le cerveau du fœtus sont généralement beaucoup plus élevées que celles mesurées dans le sang maternel, et le système nerveux central en développement du fœtus est actuellement considéré comme le plus préoccupant, en raison de sa plus grande vulnérabilité. Parmi les autres systèmes pouvant être affectés figurent les systèmes respiratoire, gastro-intestinal, hématologique, immunitaire et reproductif.

8. Les effets sur le système nerveux (en particulier sur le système nerveux en développement) constituent généralement les effets toxicologiques les plus importants observés suite à une exposition au mercure élémentaire et au méthylmercure, tandis que des dommages causés aux reins sont le principal effet observé suite à une exposition aux composés de mercure inorganique. Les individus sont exposés au méthylmercure essentiellement par voie alimentaire, en particulier en raison de la consommation de poissons et d'autres espèces marines ainsi que de la consommation de riz lorsque celui-ci est cultivé dans un environnement riche en méthylmercure. Les individus peuvent être exposés au mercure élémentaire ou inorganique par le biais d'une inhalation de l'air ambiant, dans le cadre de leur travail, ou parce qu'ils ont des amalgames dentaires.

9. Le thimerosal, qui est utilisé comme agent de conservation dans certains vaccins et autres médicaments,³ contient de l'éthylmercure. La demi-vie de l'éthylmercure est de six jours, tandis que celle du méthylmercure est de 40 à 50 jours. L'éthylmercure est activement excrété dans le tractus intestinal et ne s'accumule pas dans le corps. Il se transforme rapidement en mercure inorganique qui est moins toxique pour le cerveau que l'éthylmercure ou le méthylmercure. Compte tenu de la nature

2 Les paragraphes 6 à 9 du présent document qui résument les effets du mercure sur la santé sont basés sur le document concernant les « Orientations pour l'identification des populations à risque suite à une exposition au mercure » produit conjointement par l'OMS et le PNUE en 2008.

3 Le thimerosal est utilisé en médecine comme agent de conservation dans des produits tels que des vaccins pour les humains et les animaux, des produits dérivés du plasma (anti-venins, préparations d'immunoglobulines), des outils de diagnostic utilisés en chimie clinique pour de nombreuses maladies infectieuses, des préparations d'anticorps, y compris des antigènes utilisés pour des tests cutanés, et des réactifs de dosage immunologique. Il est également utilisé dans certains procédés de fabrication pharmaceutiques.

de l'éthylmercure et des quantités trouvées dans le thimerosal, l'OMS conclut dans son rapport (présenté en annexe I) qu'« il n'existe aucun élément de preuve suggérant un éventuel danger pour la santé étant donné les quantités de thimerosal actuellement utilisées, en particulier, aucun trouble du développement ou neurologique n'a été associé à l'utilisation de ce composé ».

III. Gestion du risque d'impact du mercure sur la santé

10. Les risques d'impact du mercure sur la santé et l'environnement sont une combinaison des dangers associés au mercure, qui sont bien connus et largement documentés, et de l'ampleur de l'exposition au mercure.

11. Afin de réduire le risque d'impact du mercure sur la santé humaine, il est essentiel de diminuer l'exposition au mercure, par exemple en limitant l'exposition directe au mercure et l'exposition au mercure et ses composés par l'intermédiaire d'aliments contaminés ou de produits contenant du mercure. L'instrument sur le mercure proposé peut établir une série de mesures de réglementation visant à réduire l'utilisation de mercure ainsi que les émissions et les rejets de mercure dans l'environnement. De telles mesures de réglementation chercheraient à réduire la charge anthropique du mercure pour l'environnement et ainsi diminuer l'exposition humaine par l'alimentation et d'autres moyens. En fonction des mesures de réglementation choisies, des avantages supplémentaires pour la santé peuvent être obtenus, notamment par la réduction de l'exposition à d'autres polluants dangereux pour la santé.

12. Il convient de reconnaître qu'un certain niveau de mercure sera toujours présent dans l'environnement. Dans la mesure où le mercure est un élément, il ne peut pas être détruit ou transformé en quelque chose d'autre. Des quantités significatives de mercure sont émises ou rejetées à la suite d'événements naturels tels que des éruptions volcaniques, des incendies de forêts et l'érosion. En conséquence, l'exposition humaine au mercure ne peut pas être totalement éliminée. Néanmoins, l'élimination ou la réduction des émissions ou rejets anthropiques de mercure pourrait assurer que les niveaux environnementaux sont les plus bas possible. En particulier, l'instrument sur le mercure devra traiter efficacement des principales sources anthropiques d'exposition au mercure de manière à atteindre les objectifs en matière de santé publique.

13. Les mesures visant à réduire l'utilisation de mercure dans les produits, lorsque des solutions de remplacement efficaces et efficaces existent, sont destinées à limiter l'exposition directe des personnes au mercure, non seulement dans le cadre professionnel durant la fabrication, la distribution et l'élimination de produits contenant du mercure mais également en dehors de ce cadre par l'intermédiaire de produits qui sont habituellement accessibles à la communauté, y compris lorsque ces produits sont réduits à l'état de déchets. L'utilisation de médicaments contenant du mercure comme agent de conservation, y compris des vaccins, des produits dérivés du plasma et des gouttes ophtalmiques, est déjà réglementée (par des organismes de réglementation en matière de santé qui évaluent la sécurité, l'efficacité et la qualité des médicaments avant d'octroyer une autorisation de mise sur le marché/enregistrement).

14. Du mercure est utilisé dans différents procédés qui présentent un potentiel d'exposition professionnelle significative. Certains procédés sont utilisés dans des installations industrielles où il est possible de gérer la santé et la sécurité des travailleurs en suivant les orientations d'accords internationaux pertinents tels que la Convention concernant la sécurité dans l'utilisation des produits chimiques au travail (Convention 170 de l'Organisation internationale du Travail). D'autres procédés utilisant du mercure, comme l'amalgamation de l'or dans l'extraction minière artisanale et à petite échelle de l'or, peuvent, toutefois, entraîner une exposition significative des travailleurs dans des conditions qui sont souvent non contrôlées et aboutir à une exposition accidentelle d'autres personnes.

15. La diffusion d'informations en vue de sensibiliser le public aux risques associés au mercure et d'indiquer des moyens permettant de réduire au minimum ou d'éliminer l'exposition au mercure peut également réduire l'impact du mercure sur la santé publique.

16. Un des moyens permettant d'évaluer l'efficacité de l'instrument sur le mercure proposé dans le cadre de la réduction de l'exposition au mercure pourrait consister à établir des programmes de surveillance et d'évaluation, y compris la biosurveillance des niveaux de mercure dans l'environnement, qui pourraient fournir un mécanisme pour suivre les progrès accomplis aux fins de la réduction de l'exposition globale au mercure.

17. Le rapport sur les indicateurs utilisés pour évaluer et suivre l'impact du mercure sur la santé et recenser les populations vulnérables (UNEP (DTIE)/Hg/INC.2/5) et le rapport d'information sur les systèmes harmonisés pour mesurer la charge corporelle du mercure (UNEP(DTIE)/Hg/INC.2/6), tous deux élaborés par l'OMS, traitent de cette question. Dans le cas de l'exposition humaine au

méthylmercure, la biosurveillance humaine par une analyse des cheveux est recommandée et préférée à la surveillance des niveaux de mercure dans les poissons dans la mesure où cette dernière fournit un indicateur indirect de l'exposition humaine présentant une incertitude inhérente plus importante que dans le cas de l'analyse des cheveux. L'analyse d'échantillons d'urine est considérée comme le meilleur moyen de déterminer la charge corporelle du mercure résultant d'une exposition de longue durée au mercure élémentaire et inorganique.

IV. Traitement des aspects sanitaires dans d'autres conventions et accords multilatéraux sur l'environnement

18. Aucune des Conventions de Bâle sur le contrôle des mouvements transfrontières de déchets dangereux et de leur élimination, de Rotterdam sur la procédure de consentement préalable en connaissance de cause applicable à certains produits chimiques et pesticides dangereux qui font l'objet d'un commerce international ou de Stockholm sur les polluants organiques persistants ne comprend d'articles spécifiquement consacrés aux aspects sanitaires. Pour autant, la protection de la santé humaine (et de l'environnement) représente l'objectif fondamental de chacun de ces instruments. Les Conventions de Rotterdam et de Stockholm indiquent clairement que leur objectif est de protéger la santé humaine et l'environnement. La Convention de Bâle ne comprend pas d'article concernant l'objectif de la Convention; toutefois, son préambule dispose que les Parties sont déterminées à protéger par un contrôle strict la santé humaine et l'environnement.

19. De même, la Convention-cadre de l'OMS pour la lutte antitabac précise dans son objectif que la Convention vise à « protéger les générations présentes et futures des effets sanitaires, sociaux, environnementaux et économiques dévastateurs de la consommation de tabac et de l'exposition à la fumée de tabac... ».

20. En dehors de leurs objectifs et préambules, les instruments comprennent peu de dispositions sur la santé humaine mais contiennent des mesures de réglementation visant à réduire l'offre, la demande et les rejets des substances qu'ils ont pour cible dans le but de réduire l'exposition et donc le risque d'impact sur la santé humaine (et l'environnement).

21. En reconnaissance de l'importance des Conventions de Bâle et de Stockholm comme moyens d'améliorer la santé humaine, l'Assemblée mondiale de la Santé a adopté la résolution WHA50.13 sur la promotion de la sécurité chimique eu égard en particulier aux polluants organiques persistants. Elle a également adopté la résolution WHA63.25 sur l'amélioration de la santé grâce à une gestion sûre et écologiquement rationnelle des déchets et la résolution WHA63.26 sur l'amélioration de la santé grâce à une gestion rationnelle des pesticides obsolètes et autres produits chimiques obsolètes. Dans ces résolutions, l'Assemblée a approuvé des mesures visant à protéger la santé humaine et l'environnement grâce à une gestion rationnelle des produits chimiques et exprimé son soutien à la poursuite des activités menées dans le cadre des Conventions de Bâle et de Stockholm.

22. L'Assemblée mondiale de la Santé a également reconnu l'importance d'une gestion rationnelle des produits chimiques dans sa résolution WHA59.15 sur l'Approche stratégique de la gestion internationale des produits chimiques, dont l'un des principaux objectifs est de réduire au minimum les risques que posent les produits chimiques tout au long de leur cycle de vie pour la santé humaine, y compris celle des travailleurs, et pour l'environnement. Par cette résolution, l'Assemblée a approuvé l'Approche stratégique et invité instamment ses États membres à prendre pleinement en compte les aspects sanitaires de la sécurité chimique dans la mise en œuvre au niveau national de l'Approche stratégique; à participer aux efforts déployés aux niveaux national, régional et international pour mettre en œuvre l'Approche stratégique; et à nommer des points focaux nationaux du secteur de la santé pour l'Approche stratégique. Elle a également prié le Directeur général de l'OMS de faciliter la mise en œuvre de l'Approche stratégique par le secteur de la santé et d'apporter un soutien à cette mise en œuvre en collaborant avec les partenaires de l'Organisation internationale du Travail et du Programme interorganisations pour la gestion rationnelle des produits chimiques.

V. Considérations dont le Comité pourrait tenir compte

23. Le Comité souhaitera peut-être examiner la mesure dans laquelle les dispositions du futur instrument sur le mercure devraient être détaillées afin d'obtenir les réductions voulues au niveau des émissions et rejets de mercure dans l'environnement et en vue de la protection de la santé humaine. En outre, le Comité souhaitera peut-être envisager l'ajout de dispositions additionnelles qui peuvent s'avérer nécessaires pour fournir une protection supplémentaire aux populations particulièrement vulnérables. Le Comité souhaitera peut-être également se prémunir contre tout effet non intentionnel des dispositions du traité, notamment une limitation de l'accès à des médicaments, qui peut

involontairement nuire à la santé publique. Les Parties qui sont membres de l'Assemblée mondiale de la Santé souhaitent peut-être examiner dans ce cadre, soit durant les négociations concernant l'instrument sur le mercure soit après son entrée en vigueur, le rôle du secteur de la santé publique pour faciliter et soutenir l'application de l'instrument en vue de lutter contre l'impact négatif sur la santé publique d'une exposition au mercure.

Annexe I

Le mercure comme agent de conservation dans les vaccins humains (transmis par l’OMS)

Contexte

1. Le thimerosal (également connu sous le nom de thiomersal, mercurothiolate et sodium 2-éthylmercuriothio-benzoate) est un composé antimicrobien contenant de l'éthylmercure utilisé pour prévenir la prolifération bactérienne et fongique dans certains vaccins au cours de leur stockage, en particulier lors de l'utilisation de flacons multidoses entamés. Il est également utilisé dans la production de vaccins non seulement pour inactiver certains organismes et toxines mais également pour maintenir une chaîne de production stérile. Le thimerosal a été utilisé depuis les années 1930 dans la fabrication de certains vaccins et d'autres médicaments.

Pourquoi les vaccins ont-ils besoin d'agents de conservation ?

2. Dans de nombreux pays, la présence d'un agent de conservation dans les vaccins multidoses autres que les vaccins vivants constitue une obligation réglementaire. Les agents de conservation empêchent la prolifération bactérienne et fongique qui peut survenir lors de ponctions répétées dans le septum d'un flacon multidoses. Bien qu'un agent de conservation soit nécessaire uniquement pour les flacons multidoses, un fabricant élaborera généralement une seule formule de sorte que, si le produit est présenté sous forme multidoses et monodose, le flacon monodose contiendra aussi un agent de conservation.

3. Les flacons de vaccins entamés ne contenant pas d'agent de conservation doivent être jetés six heures après leur ouverture ou à la fin de la séance de vaccination, si cette séance dure moins de six heures. La présence d'un agent de conservation approprié signifie que des flacons multidoses entamés peuvent être conservés et utilisés lors de séances de vaccination ultérieures (Déclaration de politique générale de l'OMS, 2000). Ceci permet de réduire au minimum le gaspillage et peut avoir un impact significatif sur les coûts des programmes. Sur la base des données connues en matière d'administration des vaccins dans différents pays, l'OMS estime qu'au moins 30 % des doses de vaccins nécessaires peuvent être économisées par l'application de cette politique de conservation des flacons multidoses.

De très petites quantités de mercure sont utilisées comme agent de conservation pour les vaccins

4. Parmi les vaccins qui contiennent du thimerosal figurent ceux contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (DTC), l'hépatite B, l'*Haemophilus influenzae* de type b (Hib), la rage, la grippe et les maladies à méningocoques. Généralement, ces vaccins contiennent du thimerosal ajouté à différentes concentrations (8 à 50 µg par dose) comme agent de conservation. Cette liste n'est pas exhaustive mais met en évidence les vaccins présentant une importance majeure pour la santé publique mondiale. En outre, certains vaccins peuvent contenir du thimerosal à l'état de traces (< 0,5 µg par dose), si ce dernier a été utilisé dans le procédé de production comme agent inactivant mais n'a pas été ajouté au produit final comme agent de conservation.

5. Actuellement, des vaccins contenant du thimerosal sont fournis par les Nations Unies (en particulier, l'UNICEF et le Bureau régional des Amériques de l'OMS) en flacons multidoses. Ces vaccins constituent la base de la prévention d'au moins quatre des principales causes de décès des nourrissons et des enfants (diphtérie, tétanos, coqueluche, *Haemophilus influenzae* de type b et grippe) et d'une autre maladie importante (hépatite B). Au cours de 2010, l'UNICEF à elle seule a fourni plus de 300 millions de doses de vaccins contre ces maladies soit pour des activités de vaccination systématique soit en réponse à des épidémies de maladies infectieuses telles que la grippe ou la méningite épidémique.

6. Des données de l'Union européenne, où deux importants fabricants de vaccins inactivés sont situés, révèlent que la quantité totale de thimerosal utilisée par les membres de l'European Vaccine Manufacturers (EVM) est inférieure à 0,25 tonne par an, ce qui correspond à 0,125 tonne de mercure. Une partie significative de ce thimerosal est utilisée pour des vaccins qui sont exportés vers des pays en développement. En résumé, les quantités de mercure utilisées aux fins de la conservation des vaccins sont relativement faibles.

Sécurité du thimerosal

7. Les risques pour la santé liés à l'utilisation du thimerosal dans les vaccins ont été examinés à plusieurs reprises. En 1999, des préoccupations ont été exprimées aux États-Unis d'Amérique concernant l'exposition au mercure due à une campagne de vaccination réalisée avec des vaccins contenant du thimerosal. Ces préoccupations étaient basées sur le calcul selon lequel les quantités cumulées de mercure dans les programmes de vaccination des nourrissons dépassaient potentiellement le seuil recommandé pour le méthylmercure établi par une agence gouvernementale des États-Unis. Or, le thimerosal contient de l'éthylmercure et non du méthylmercure. Les propriétés pharmacocinétiques de l'éthylmercure et du méthylmercure sont très différentes. En particulier, la demi-vie de l'éthylmercure est courte (6 jours; 95 % IC : 3 à 10 jours) par rapport à celle du méthylmercure qui est de 40 à 50 jours. L'éthylmercure est activement excrété dans le tractus intestinal et ne s'accumule pas dans le corps.

8. Depuis août 2000, le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale de l'OMS a périodiquement examiné les informations fournies par des études pharmacocinétiques concernant le thimerosal réalisées sur des êtres humains (y compris des nourrissons souffrant d'insuffisance pondérale) et des singes et a évalué la validité des modèles animaux en étudiant les liens entre le thimerosal et des troubles neurocomportementaux chez les êtres humains :

- La consultation d'experts et les données présentées au Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale indiquent que le profil pharmacocinétique de l'éthylmercure est sensiblement différent de celui du méthylmercure. La demi-vie de l'éthylmercure est plus courte que celle du méthylmercure (voir ci-dessus), rendant l'exposition à l'éthylmercure dans le sang comparativement brève et évitant une accumulation lorsque des vaccins sont administrés au moins à quatre semaines d'intervalle. De plus, l'éthylmercure est activement excrété via l'intestin, contrairement au méthylmercure qui s'accumule dans le corps. Cette élimination rapide de l'éthylmercure a été confirmée dans toutes les études examinées, même celles portant sur des nourrissons souffrant d'insuffisance pondérale.
- Quatre études épidémiologiques indépendantes analysant les liens et la fréquence de troubles neurocomportementaux en relation avec l'administration de vaccins contenant du thimerosal au Royaume-Uni et au Danemark n'ont pas remis en cause la sécurité des vaccins contenant du thimerosal utilisés pour les nourrissons. En particulier, les analyses au Royaume-Uni de la General Practice Research Database (GPRD) et de l'ensemble des données de l'Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood (ALSPAC) suggèrent qu'il n'existe pas de lien entre les retards de développement, les troubles du développement neurologique ou les problèmes comportementaux et les vaccins contre la diphtérie, la coqueluche et le tétanos contenant du thimerosal.
- Le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale a également examiné une série d'études réalisées par Geier et Geier faisant état d'une réduction des troubles du développement neurologique aux États-Unis d'Amérique à la suite de la suppression des vaccins contenant du thimerosal dans les programmes de vaccination nationaux. Le Comité a trouvé que ces études présentaient un certain nombre de faiblesses, notamment : l'inaccessibilité pour le lecteur des données sur la base desquelles l'analyse a été faite; l'absence de définitions de cas claires pour les conditions visées dans le document; une description peu claire ou insuffisante des méthodes statistiques appliquées; l'hypothèse faite par les auteurs que la toxicité de l'éthylmercure est équivalente à celle du méthylmercure (une hypothèse qui ne peut pas forcément être faite et que différentes autorités ont déconseillé de faire); l'hypothèse dans le document que les populations à l'étude sont similaires (les méthodes utilisées présentent un risque de biais de sélection); et la non prise en compte de l'évolution des modèles de communication des données concernant les maladies attribuées aux vaccins durant les années au cours desquelles l'étude a été réalisée. Les résultats publiés concernant les troubles du développement neurologique et les maladies cardiaques à la suite de l'administration de vaccins contenant du thimerosal ne remplissent pas les critères scientifiques requis pour suggérer un lien de causalité. Par conséquent, le Comité a estimé que les conclusions faites par ces auteurs n'étaient pas convaincantes.

9. Sur cette base, le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale considère que les études pharmacocinétiques et les études sur le développement n'étaient pas les craintes concernant la sécurité du thimerosal dans les vaccins. Le Comité conclut et émet l'avis qu'il n'y a aucune raison de changer

les pratiques actuelles de vaccination avec des vaccins contenant du thimerosal pour des motifs de sécurité, dans la mesure où les risques ne sont pas démontrés.

10. Des conclusions similaires ont été tirées par d'autres comités consultatifs réputés, comme celles émises par :

- U.S. Institute of Medicine (2001). « *The hypothesis that thimerosal exposure through the recommended childhood immunization schedule has caused neurodevelopmental disorders is not supported by clinical or experimental evidence.* » (L'hypothèse selon laquelle l'exposition au thimerosal dans le cadre du programme recommandé de vaccination des enfants a causé des troubles du développement neurologique n'est pas étayée par des preuves cliniques ou expérimentales).
- American Academy of Pediatrics (2003). « *No scientific data link thimerosal used as a preservative in vaccines with any pediatric neurologic disorder, including autism.* » (Aucune donnée scientifique ne permet d'établir un lien entre le thimerosal utilisé comme agent de conservation dans les vaccins et tout trouble neurologique pédiatrique, y compris l'autisme).
- UK Committee on Safety of Medicine (2003). « *There is no evidence of harm caused by doses of thiomersal in vaccines, except for hypersensitivity reactions (such as allergic skin reactions). There is no evidence of a link between hypersensitivity reactions and the development of autism.* » (Il n'existe aucune preuve de dommage causé par la présence de thimerosal dans des vaccins, à l'exception de réactions d'hypersensibilité (comme des réactions allergiques cutanées). Il n'existe aucune preuve de lien entre l'hypersensibilité et le développement de l'autisme).
- Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (2004). « *Recent Evidence Supports Safety of Thiomersal Containing Vaccines.* » (Des données récentes tendent à confirmer la sécurité des vaccins contenant du thimerosal).

Implications pour la santé publique de la limitation de la fabrication, de la distribution et de l'utilisation de vaccins contenant du thimerosal

11. Les vaccins contenant du thimerosal sont les plus couramment utilisés pour protéger chaque année plus de 80 millions de nourrissons contre des maladies mortelles. La fabrication de vaccins sans thimerosal nécessiterait soit d'utiliser des agents de conservation de remplacement (le 2-phénoxyéthanol, le phénol et le chlorure de benzéthonium sont des agents de conservation utilisés dans un petit nombre d'autres vaccins sous licence) soit d'utiliser exclusivement des vaccins monodose sans agent de conservation.

12. Pour autant, l'un ou l'autre des changements visés ci-dessus opérés sur des produits contenant actuellement du thimerosal nécessiterait une autorisation réglementaire (OMS - Lignes directrices au sujet des attentes en matière de réglementation concernant l'élimination, la réduction ou le remplacement du thimerosal dans les vaccins, 2004). Rien ne garantit l'obtention d'un vaccin équivalent en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité à la suite du remplacement du thimerosal comme agent inactivant ou du remplacement ou de la suppression du thimerosal comme agent de conservation d'un produit sous licence existant. Ceci pourrait nécessiter une nouvelle demande de licence, y compris la réalisation de nouvelles études de validation de la fabrication; des études précliniques et cliniques. Ces démarches demandent un temps considérable, sont coûteuses, pourraient entraîner une augmentation du coût des vaccins et pourraient interrompre l'approvisionnement mondial en vaccins.

13. Les vaccins pourraient être fournis en flacons monodose sans agent de conservation comme c'est le cas pour la majorité des vaccins utilisés dans les pays industrialisés. Toutefois, cette option requiert une augmentation significative de la capacité de remplissage des fabricants. Ceci prendrait un temps considérable et serait coûteux à mettre en œuvre. En outre, on pourrait se trouver dans l'impossibilité de produire suffisamment de flacons monodose pour assurer un approvisionnement mondial ininterrompu. Les vaccins fournis en flacons monodose sont plus chers qu'une dose de vaccin provenant d'un flacon multidoses. De plus, les flacons monodose nécessitent un espace d'entreposage frigorifique nettement plus important ainsi qu'une augmentation des capacités de transport, ce qui n'est actuellement pas réalisable pour la majorité des pays. Les estimations actuelles de l'OMS suggèrent que les besoins en matière de stockage de vaccins seraient au moins multipliés par deux si uniquement des flacons monodose étaient utilisés (OMS – calculateur volume vaccins, mars 2011). Le renforcement des chaînes du froid dans ces pays est limité par les ressources locales et les exigences supplémentaires en matière de maintenance qui rendraient vulnérables de nombreux systèmes existants.

Position de l'OMS sur l'utilisation du thimerosal dans les vaccins

14. L'évaluation du thimerosal comme agent de conservation pour les vaccins suggère que la quantité de mercure découlant de l'utilisation du thimerosal dans les vaccins est faible en comparaison avec d'autres sources de mercure.

15. Depuis plus de dix ans, l'OMS contrôle rigoureusement les preuves scientifiques liées à l'utilisation du thimerosal comme agent de conservation pour les flacons de vaccins inactivés multidoses, en particulier par l'intermédiaire de son groupe consultatif d'experts indépendants, le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale. Bien que de nombreux risques prétendus aient fait l'objet d'études détaillées au sein de différents groupes de nourrissons, il n'existe aucun élément de preuve suggérant un éventuel danger pour la santé étant donné les quantités de thimerosal actuellement utilisées, en particulier, aucun trouble du développement ou neurologique n'a été associé à l'utilisation de ce composé.

16. L'OMS recommande, dans de nombreux pays, l'utilisation de flacons de vaccins multidoses pour les programmes de vaccination systématique car ils sont sûrs et efficaces, limitent les capacités de stockage nécessaires et permettent de réduire les coûts des vaccins. L'approvisionnement en temps utile et en quantité suffisante de flacons de remplacement ne contenant pas de thimerosal pour les vaccins inactivés est improbable. Ces flacons de remplacement impliqueraient des coûts considérablement supérieurs au niveau des procédés de fabrication et des procédures d'approbation réglementaire, limitant ainsi la capacité de fournir des vaccins abordables contre les principales maladies mortelles là où ces produits sont particulièrement nécessaires.

UNEP DTIE Chemicals Branch and WHO Department of Food Safety, Zoonoses and Foodborne Diseases 2008. Guidance for identifying populations at risk from mercury exposure.
<http://www.who.int/entity/foodsafety/publications/chem/mercuryexposure.pdf>

European Commission Directorate-General Environment 2008. Options for reducing mercury use in products and applications, and the fate of mercury already circulating in society. Final report.
http://ec.europa.eu/environment/chemicals/mercury/pdf/study_report2008.pdf

OMS 2000. Déclaration de politique générale de l'OMS – Utilisation de flacons de vaccins multidoses entamés lors de séances ultérieures de vaccination.
<http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF00/www528.pdf>

Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale de l'OMS (2006). Déclaration sur le thiomersal. Le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale conclut à l'absence de preuves de la toxicité des vaccins contenant du thiomersal (éthylmercure) chez le nourrisson, l'enfant ou l'adulte.
http://www.who.int/vaccine_safety/topics/thiomersal/statement_jul2006/fr/index.html

Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale de l'OMS (2006). Thiomersal et vaccins : questions et réponses.
http://www.who.int/vaccine_safety/topics/thiomersal/questions/fr/index.html

Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale de l'OMS. Rapports de réunion de décembre 2004, juin 2005 et juin 2008.
<http://www.who.int/wer/2008/wer8332.pdf>
<http://www.who.int/wer/2005/wer8028.pdf>
<http://www.who.int/wer/2005/wer8001.pdf>

WHO Expert Committee on Biological Standardization (2004). Fifty-third Report. Annex 4 Guidelines on regulatory expectations related to the elimination, reduction or replacement of thiomersal in vaccines. PP 95-102.
http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_926.pdf

Knezevic I, Griffith E, Reigel F, Dobbelaer R (2003). Thiomersal in vaccines : a regulatory perspective (meeting report).
http://www.who.int/biologicals/publications/meetings/areas/vaccines/thiomersal/Thiomersal_WHO_Consult%20April%2015_16_April2002.pdf

OMS. Calculateur volume vaccins.
http://www.who.int/immunization_delivery/systems_policy/logistics/en/index4.html

WHO. Guidelines on regulatory expectations related to the elimination, reduction or replacement of thiomersal in vaccines, 2004). WHO Technical Report Series, No. 926, 2004.
[http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/thiomersal/Annex%20\(95-102\)TRS926thiomersal.pdf](http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/thiomersal/Annex%20(95-102)TRS926thiomersal.pdf)

Annexe II

Résumés des informations transmises par les gouvernements sur l'utilisation d'agents de conservation contenant du mercure dans des médicaments, y compris des vaccins

1. Des résumés des informations transmises par les gouvernements sur l'utilisation d'agents de conservation contenant du mercure dans des médicaments, en accordant une attention particulière à l'utilisation actuelle, sont fournis ci-après.

Canada

2. Le Gouvernement canadien indique que les vaccins dont l'utilisation est approuvée au Canada sont classés en trois grandes catégories :

- a) Pas de thimerosal : aucun thimerosal n'a été utilisé dans aucune étape du procédé de fabrication;
- b) Thimerosal à l'état de trace (moins de 1 microgramme par dose) : du thimerosal est utilisé durant la production mais n'est pas ajouté au produit final comme agent de conservation;
- c) Thimerosal ajouté comme agent de conservation : il s'agit généralement de vaccins présentés en flacons multidoses dans lesquels du thimerosal est ajouté afin d'éviter une contamination avec d'autres agents infectieux dangereux. La quantité de mercure par dose de 0,5 ml varie de 2 à 50 microgrammes.

3. Les agents de conservation jouent un rôle important dans la sécurité des vaccins, en particulier pour les flacons multidoses, les flacons monodose n'ayant généralement pas besoin d'agent de conservation. Toutefois, les flacons monodose sont sensiblement plus chers et peuvent ne pas convenir à des programmes de vaccination à grande échelle, comme pour la grippe. Les recherches portant sur les solutions de remplacement pour le thimerosal se poursuivent et il est important qu'elles soient soutenues, en particulier dans la mesure où des solutions de remplacement comme le phénoxyéthanol sont actuellement disponibles mais généralement moins efficaces que le thimerosal.

4. Au Canada, certains flacons multidoses de vaccins contre la grippe ou l'hépatite B sont les seuls produits contenant du thimerosal qui peuvent être administrés aux enfants dans le cadre du programme de vaccination systématique des enfants. Au cours des dernières années, des vaccins contre la grippe et l'hépatite B ne contenant pas de thimerosal sont également devenus disponibles.

5. Le Comité consultatif national de l'immunisation du Canada réaffirme ses recommandations :

- a) Il n'existe aucune raison légitime liée à la sécurité pour ne pas administrer des produits contenant du thimerosal aux enfants, aux personnes âgées et aux femmes enceintes. Certaines contre-indications, en particulier dans le cas de réactions à des vaccinations antérieures, peuvent exclure l'utilisation de produits contenant du thimerosal;
- b) L'objectif à long terme visant à supprimer le thimerosal des vaccins, à condition que l'on parvienne à trouver des solutions de remplacement sûres permettant d'assurer que les flacons multidoses sont stériles, continue à être poursuivi, dans la mesure où il s'agit d'une façon réalisable de réduire l'exposition globale de l'environnement au mercure.

Croatie

6. Le Gouvernement croate spécifie que l'Agence croate des médicaments et des produits de santé a approuvé le thimerosal comme agent de conservation dans certains médicaments et vaccins. La communication écrite fournit des détails concernant les types spécifiques de vaccins et les concentrations qui ont été approuvées.

Japon

7. Le Gouvernement japonais indique que du thimerosal est utilisé et présente des avantages en tant qu'agent de conservation pour les vaccins. Les compagnies pharmaceutiques ont fourni des efforts afin de réduire la quantité de thimerosal utilisée et d'accroître l'utilisation de solutions de remplacement et de flacons monodose. L'utilisation de thimerosal sera toujours nécessaire dans certaines situations, notamment en cas de pandémie.

8. En 2009, la quantité de thimerosal et de mercure utilisée dans les vaccins fabriqués au Japon s'élevait approximativement à 127 grammes (équivalent à environ 63 grammes de mercure). La communication écrite fournit également des détails concernant les types spécifiques de vaccins et les concentrations qui ont été approuvées.

Norvège

9. Le Gouvernement norvégien spécifie que, bien qu'une interdiction générale portant sur la fabrication, l'importation, l'exportation, la vente et l'utilisation de substances ou de préparations contenant du mercure ou des composés du mercure en concentrations supérieures à 0,001 % en poids ait été introduite en 2008, l'utilisation de thimerosal dans les vaccins est autorisée. Cette dérogation est basée sur l'idée que, dans certaines situations, l'utilisation de flacons de vaccins multidoses est justifiée. Le thimerosal est ajouté aux flacons multidoses afin d'éviter une contamination fongique et bactérienne. Il n'est pas ajouté aux flacons de vaccins monodose et aucun agent de conservation contenant du mercure n'a été utilisé dans les vaccins du programme de vaccination des enfants depuis 1997. Les vaccins contre la grippe annuelle commercialisés sur le marché norvégien ne contiennent pas de thimerosal. Les fabricants ont été encouragés à développer des vaccins sans thimerosal et toutes les autres utilisations du mercure comme agent de conservation à usage médical sont interdites en Norvège.

10. Le vaccin multidoses contre la grippe visant la nouvelle souche de grippe A (H1N1), Pandemrix, a été utilisé pour une vaccination de masse lors de la pandémie de 2009–2010, 2,2 millions de personnes ayant été vaccinées. La quantité totale de mercure utilisée a été de 5,5 grammes. Dans un petit nombre de vaccins, du thimerosal est ajouté au début du procédé de production mais est réduit de manière significative au cours de ce procédé. La teneur en mercure est considérablement inférieure lorsque ce dernier est utilisé comme agent de conservation, se situant sous la valeur limite d'interdiction générale de 0,001 % de mercure en poids.

11. Des vaccins multidoses contenant du thimerosal sont souvent utilisés pour un usage vétérinaire, en particulier pour les troupeaux d'animaux. Sur la base du nombre de doses vendues par les grossistes, la quantité totale de mercure utilisée en 2010 dans tous les vaccins à usage vétérinaire était d'environ 40 grammes.

12. Auparavant, du mercure était utilisé en Norvège comme agent de conservation médical dans deux produits oculaires mais cette utilisation a été supprimée en 2003 lorsque le thimerosal a été remplacé par le chlorure de benzalkonium.

Tadjikistan

13. Le Gouvernement du Tadjikistan déclare que les installations médicales du pays utilisent actuellement l'agent de conservation merthiolate, qui est un sel organique du mercure permettant d'assurer la stabilité des vaccins.

États-Unis d'Amérique

14. Le Gouvernement américain a transmis des informations sur la sécurité et la situation actuelle en ce qui concerne le thimerosal, qui est utilisé dans certains vaccins sous licence accordée par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis.

15. À l'exception des vaccins contre la grippe, tous les vaccins fabriqués depuis 2001 qui sont habituellement recommandés aux États-Unis pour les enfants de six ans et moins sont présentés sous forme monodose et ne contiennent pas de thimerosal comme agent de conservation. Certains peuvent contenir du thimerosal à l'état de traces, ce dernier étant utilisé dans le cadre du procédé de fabrication. Tout comme pour les vaccins pédiatriques, l'exposition au thimerosal dans les vaccins pour adolescents et adultes a également été réduite ou éliminée. L'utilisation du thimerosal comme agent de conservation dans des vaccins sous licence a donc considérablement diminué au cours de la dernière décennie.

16. Font figure d'exception les vaccins inactivés contre le virus de la grippe qui continuent à être commercialisés tant sous forme monodose sans thimerosal que sous forme multidoses contenant du thimerosal. Les Comité consultatif sur les pratiques en matière de vaccination des Centres pour le contrôle et la prévention des maladies ne recommande pas d'utiliser de préférence les vaccins sans thimerosal pour quelque population que ce soit. Notamment, des 160 millions de doses de vaccins contre la grippe saisonnière sous licence de la FDA distribuées au cours de la saison 2010–2011, environ 90 millions étaient présentées sous forme multidoses contenant du thimerosal. Les États-Unis considèrent que la disponibilité de vaccins contre la grippe présentés sous forme multidoses est essentielle en cas de pandémie de grippe. De plus, les États-Unis pensent que les vaccins présentés sous forme multidoses contenant du thimerosal comme agent de conservation constituent un volet

important des programmes de vaccination dans les pays en développement en raison de leur coût et leurs exigences en matière de stockage réduits.

17. La FDA n'a pas identifié d'agent de conservation aussi efficace que le thimerosal. Certains ont suggéré l'utilisation du 2-phénoxyéthanol comme solution de remplacement; cette substance n'a toutefois pas été beaucoup utilisée comme agent de conservation dans des vaccins sous licence aux États-Unis et, pour certains vaccins, il n'a pas été démontré que cette substance n'était pas efficace comme agent de conservation lorsqu'elle était utilisée seule.

18. Les États-Unis fournissent également des informations sur des études et évaluations importantes concernant l'utilisation du thimerosal dans les vaccins, des études évaluant la cinétique et la toxicité de l'éthylmercure par rapport au méthylmercure et des études sur les liens entre le thimerosal et l'autisme. Des informations sur des décisions récemment rendues par des juridictions des États-Unis sont également communiquées.

19. Les États-Unis concluent que les vaccins sous licence contenant du thimerosal comme agent de conservation ont été jugés sûrs et efficaces dans le respect des exigences légales et réglementaires applicables et que, par conséquent, leur utilisation est approuvée aux États-Unis.
