

## Lus pour vous! Für Sie gelesen!

### Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thiomersal: a descriptive study

Pichichero ME, Cernichiari E,  
Lopreiato J, Treanor J.  
*Lancet* 2002; 360 (9347): 1737–41

**Background:** Thiomersal is a preservative containing small amounts of ethylmercury that is used in routine vaccines for infants and children. The effect of vaccines containing thiomersal on concentrations of mercury in infants' blood has not been extensively assessed, and the metabolism of ethylmercury in infants is unknown. We aimed to measure concentrations of mercury in blood, urine, and stools of infants who received such vaccines.

**Methods:** 40 full-term infants aged 6 months and younger were given vaccines that contained thiomersal (diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine, hepatitis B vaccine, and in some children Haemophilus influenzae type b vaccine). 21 control infants received thiomersal-free vaccines. We obtained samples of blood, urine, and stools 3–28 days after vaccination. Total mercury (organic and inorganic) in the samples was measured by cold vapour atomic absorption.

**Findings:** Mean mercury doses in infants exposed to thiomersal were 45.6 microg (range 37.5–62.5) for 2-month-olds and 111.3 microg (range 87.5–175.0) for 6-month-olds. Blood mercury in thiomersal-exposed 2-month-olds ranged from less than 3.75 to 20.55 nmol/L (parts per billion); in 6-month-olds all values were lower than 7.50 nmol/L. Only one of 15 blood

samples from controls contained quantifiable mercury. Concentrations of mercury were low in urine after vaccination but were high in stools of thiomersal-exposed 2-month-olds (mean 82 ng/g dry weight) and in 6-month-olds (mean 58 ng/g dry weight). Estimated blood half-life of ethylmercury was 7 days (95% CI 4–10 days). **Interpretation:** Administration of vaccines containing thiomersal does not seem to raise blood concentrations of mercury above safe values in infants. Ethylmercury seems to be eliminated from blood rapidly via the stools after parenteral administration of thiomersal in vaccines.

#### Commentaire

##### *Il y a aussi des nouvelles rassurantes...*

Dans les médias et dans le public les discussions concernant le danger d'une accumulation de mercure dans notre organisme et son association à des maladies chroniques apparaissent régulièrement. Le mercure se trouve largement répandu dans notre environnement: dans les rochers, dans le sol, dans certaines plantes. Il contamine l'air, l'eau, les aliments. Il est utilisé par l'industrie électrique, dans un grand nombre de produits tels peintures, pesticides, adoucissants, produits de nettoyage. Plus près de nos préoccupations, il est utilisé comme agent de conservation dans certains vaccins, dans des pommades, des cosmétiques, des médicaments, dans les amalgames dentaires. Nous sommes tous exposés à de petites quantités de mercure provenant des sources évoquées. L'élimination du mercure se fait surtout par les selles.

Nous avons peu de connaissances concernant les effets toxiques du mercure chez l'enfant et à partir de quelle limite celles-ci peuvent se manifester. Néanmoins, les auteurs de cette étude prouvent que les taux sanguins atteints suite à l'administration de vaccins contenant du thiomersal durant les 6 premiers mois de vie, restent largement en dessous des limites fixées et considérées actuellement comme sûres. La demi-vie de l'éthyl-mercure dans le sang a été estimée à 7 jours, on en trouve rapidement la plus grande partie dans les selles. rs

### Akute Nebennierenrinden-Insuffizienz unter lang dauernder und hoch dosierter Behandlung mit topischen Steroiden

Bis 1999 wurden nur zwei Fälle einer akuten NNRI im Zusammenhang mit topischen Steroiden publiziert. Seither sind in England insgesamt 33 Fälle publik geworden, darunter waren 28 Kinder<sup>1) 2) 3)</sup>. Von den 33 Fällen präsentierten sich 22 mit einer akuten Hypoglykämie, 13 davon mit Bewusstseinsstrübung oder Koma sowie 9 mit Konvulsionen und Koma. Alle Patienten inhalieren über einen längeren Zeitraum täglich zwischen 500–2000 µg Steroide, davon hatten 94% Fluticason.

Inhalierbare Steroide sind bis heute der Goldstandard in der Asthmatherapie. Angesichts der millionenfachen Anwendung von topischen Steroiden treten schwerwiegende Nebenwirkungen nur sehr selten auf.

Wie aber Paracelsus schon richtig gesagt hat, ist jedes wirksame Medikament ein Gift – es kommt nur auf die Dosis an. So ist es nicht erstaunlich, dass hoch dosierte topische Steroide auch systemische Nebenwirkungen haben können. Je älter die Kinder, desto besser wird die Inhalationstechnik. Dies hat eine verbesserte intrapulmonale Deposition zur Folge, was zu einer vermehrten systemischen Absorption via Lunge und damit zu potenziellen Nebeneffekten führt. Die Absorption scheint bei Patienten mit mildem Asthma höher zu sein als bei solchen mit schwerem Asthma<sup>4)</sup>.

Was jedoch mehr erstaunt ist, dass Kinder mit so hohen Dosen von topischen Steroiden über einen längeren Zeitraum behandelt werden. Die meisten Kinder mit Asthma sind mit einer täglichen Fluticasondosis von 100–500 µg, zum Teil kombiniert mit einem lang wirksamen Beta2-Mimetikum, sehr gut unter Kontrolle; es gibt nur wenige Kinder, die eine höhere Dosis oder zusätzliche Medikamente benötigen<sup>5)</sup>. Kinder, die täglich mehr als 400–500 µg Fluticason über mehrere Monate inhalieren, gehören in die Hände eines Kinder-Lungenspezialisten. Einerseits muss die Inhalationstechnik und Compliance überprüft werden, andererseits sollte die Diagnose bzw. noch vorhandene Störfaktoren (persistierende Allergene) kritisch überdacht werden. So werden beispielsweise Kinder mit isoliertem Reizhusten – was meistens nicht im Zusammenhang mit Asthma steht – oft mit topischen Steroiden übertherapiert. Ziel jeder Asthma-therapie sollte sein, die niedrigste wirksame Steroiddosis herauszufinden, mit der ein Kind optimal eingestellt ist. Diese Dosis ist abhängig vom Alter des Kindes,

der Inhalationsart und dem Ausmass der Compliance.

### Referenzen

- 1) Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. Todd GRG et al. Arch Dis Child 2002; 87: 457–461.
- 2) Symptomatic adrenal insufficiency presenting with hypoglycaemia in children with asthma receiving high dose inhaled fluticasone propionate. Drake AJ et al. BMJ 2002; 324: 1081–3.
- 3) Acute adrenal crisis in asthmatics treated with high-dose fluticasone propionate. Todd GRG et al. Eur Respir J 2002; 19: 1207–09.
- 4) Comparison of the systemic effects of fluticasone propionate and budesonide given by dry powder inhaler in healthy and asthmatic subjects. Harrison TW et al. Thorax 2001; 56: 186–91.
- 5) Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: meta-analysis. Holts et al. BMJ 2001; 323: 1–8.

Jürg Barben, St. Gallen

### Insuffisance surrénalienne aiguë après traitement de longue durée et à doses élevées par des stéroïdes topiques

Jusqu'en 1999, seuls deux cas d'insuffisance surrénalienne aiguë après traitement par stéroïdes topiques ont été rapportés. Depuis lors, en Angleterre, 33 cas au total (dont 28 enfants) ont été rendus publics<sup>1) 2) 3)</sup>. Sur ces 33 cas, 22 se sont présentés avec une hypoglycémie aiguë, dont 8 avec des convulsions et un coma. Tous les patients inhalaient depuis une longue durée, quotidiennement, de 500 à 2000 µg de stéroïdes (dans 94 % des cas, il s'agissait de fluticasone).

Les stéroïdes en inhalation constituent jusqu'à maintenant la thérapeutique standard

de l'asthme. Si l'on prend en considération les millions de prescriptions de stéroïdes topiques, des effets secondaires graves ne surviennent que très rarement. Mais, comme le disait déjà très justement Paracelse, un médicament efficace est aussi un poison – cela ne dépend que de la dose. On ne s'étonne donc pas que des stéroïdes topiques administrés à haute dose puissent également avoir des effets secondaires systémiques. Plus les enfants sont âgés, meilleure est leur technique d'inhalation. Ceci a pour conséquence une meilleure déposition pulmonaire, ce qui entraîne une absorption systémique augmentée à travers le poumon et par là peut conduire à des effets secondaires potentiels. Chez des patients avec un asthme modéré, l'absorption semble être plus élevée que lors d'asthme sévère<sup>4)</sup>.

Ce qui est pourtant plus étonnant, c'est que des enfants soient traités pour une durée prolongée par des doses aussi élevées de stéroïdes. La plupart des enfants asthmatiques ont un asthme bien contrôlé avec des doses quotidiennes de fluticasone de 100–250 µg/j, en partie combinée avec un bêta-2-mimétique de longue durée; il n'y a que peu d'enfants qui nécessitent une dose plus élevée ou des médicaments supplémentaires<sup>5)</sup>. Les enfants qui inhalent quotidiennement plus que 400–500 µg de fluticasone durant plusieurs mois devraient être pris en charge par des pneumologues pédiatres. Il faut d'une part vérifier la technique d'inhalation et la compliance, d'autre part réévaluer de manière critique le diagnostic, en particulier la présence de co-facteurs pathogènes (allergènes persistants). Ainsi, par

exemple, les enfants qui ont des toux isolées chroniques irritatives – qui ne sont en général pas de l'asthme – sont souvent surtraités par des stéroïdes topiques. Le but de tout traitement anti-asthmatique devrait être de trouver la dose la plus faible efficace de stéroïde topique offrant à l'enfant une condition optimale. Cette dose dépend de l'âge de l'enfant, de la technique d'inhalation et de la compliance.

#### Références

Voir le texte allemand.

Jürg Barben, St-Gall

Traduction: René Tabin, Sierra

### Outbreak of varicella at a day-care center despite vaccination

*Galil K, Lee B, Strine T, Carraher C, Baughman AL, Eaton M, Montero J, Seward J.*

*N Engl J Med 2002 Dec 12; 347(24): 1909–15*

**Background:** In seven studies of the effectiveness of the varicella vaccine conducted since it was licensed, the effectiveness was 71 to 100 percent against disease of any severity and 95 to 100 percent against moderate and severe disease. We investigated an outbreak of varicella in a population of children with a high proportion of vaccinees who were attending a day-care center in a small community in New Hampshire.

**Methods:** Using standardized questionnaires, we collected information about the

children's medical and vaccination history from parents and health care providers. The analysis of the effectiveness of the vaccine and of risk factors for vaccine failure was restricted to children who were enrolled in the day-care center continuously during the outbreak and attended for one week or more and who were cared for in the building that represented the epicenter of the outbreak, since transmission was not documented in a second building.

**Results:** Varicella developed in 25 of 88 children (28.4 percent) between December 1, 2000, and January 11, 2001. The index case occurred in a healthy child who had been vaccinated three years previously and who infected more than 50 percent of his classmates who had no history of varicella. The effectiveness of the vaccine was 44.0 percent (95 percent confidence interval, 6.9 to 66.3 percent) against disease of any severity and 86.0 percent (95 percent confidence interval, 38.7 to 96.8 percent) against moderate or severe disease. Children who had been vaccinated three years or more before the outbreak were at greater risk for vaccine failure than those who had been vaccinated more recently (relative risk, 2.6 [95 percent confidence interval, 1.3 to 5.3]).

**Conclusions:** In this outbreak, vaccination provided poor protection against varicella, although there was good protection against moderate or severe disease. A longer interval since vaccination was associated with an increased risk of vaccine failure. Break-through infections in vaccinated, healthy persons can be as infectious as varicella in unvaccinated persons.

#### Commentaire

L'article de Galil et al. et l'éditorial qui l'accompagne (Gershon AA: Varicella vaccine – are two doses better than one? *N Engl J Med.* 2002 Dec 12; 347: 1962–3) sont dérangeants et remettent en cause la vaccination fondée sur une seule dose, du moins avec le vaccin produit par Merck pour les USA.

Pour l'instant, on ne peut qu'attendre des études américaines supplémentaires (vaccin Merck) et espérer des études analogues avec le vaccin de GlaxoSmithKline (GSK) (qui est celui que nous avons à disposition).

Il n'est pas certain que le vaccin GSK soit meilleur que le vaccin Merck, mais, sachant que le premier contient 2000 pfu et le deuxième 1350 pfu, on peut espérer une certaine supériorité ... qui reste à démontrer.

Bernard Vaudaux, Lausanne