



12450

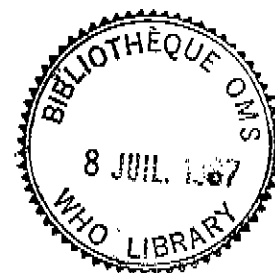
VACCINATION DES ENFANTS INFECTES PAR LE VIRUS
DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE (VIH)

par le

Dr F. Marc LaForce

Programme élargi de vaccination

Table des matières



| | <u>Pages</u> |
|---|--------------|
| 1. INTRODUCTION | 2 |
| 2. EPIDEMIOLOGIE | 2 |
| 3. INFECTION PAR LE VIH CHEZ LE NOURRISSON | 3 |
| 4. ANOMALIES IMMUNITAIRES LIEES A L'INFECTION PAR LE VIH | 3 |
| 5. PROBLEMES POSES PAR LA VACCINATION DES ENFANTS INFECTES PAR LE VIH | 3 |
| 6. RECOMMANDATIONS | 5 |

This document is not a formal publication of the World Health Organization (WHO), and all rights are reserved by the Organization. The document may, however, be freely reviewed, abstracted, reproduced or translated, in part or in whole, but not for sale or use in conjunction with commercial purposes.

The views expressed in documents by named authors are solely the responsibility of those authors.

Ce document n'est pas une publication officielle de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et tous les droits y afférents sont réservés par l'Organisation. S'il peut être commenté, résumé ou cité sans aucune restriction, il ne saurait cependant être reproduit ni traduit, partiellement ou en totalité, pour la vente ou à des fins commerciales.

Les opinions exprimées dans les documents par des auteurs cités nommément n'engagent que lesdits auteurs.

1. INTRODUCTION

La pandémie de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) et d'infections par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) représente pour la santé publique mondiale un problème d'une portée et d'une urgence sans précédent. Identifié tout d'abord aux Etats-Unis en 1981, le SIDA est aujourd'hui signalé dans de nombreux pays du monde entier. Des cas ayant été observés chez des nourrissons et de jeunes enfants, la question s'est posée de savoir s'il était judicieux de vacciner les nourrissons infectés par le VIH, notamment de leur inoculer des vaccins de virus vivants.

Le présent document passe en revue l'épidémiologie, les caractéristiques cliniques et physiopathologiques de l'infection par le VIH chez le nourrisson, pour être en mesure d'évaluer les risques encourus dans le cadre des activités du PEV dans les pays en développement où le SIDA est endémique et épidémique.

2. EPIDEMIOLOGIE

Aux Etats-Unis, l'épidémie de SIDA continue à se propager et a été bien étudiée (1). Les premiers cas sont apparus dès 1978, mais ce n'est qu'en 1981 que la description clinique de la maladie a été faite. Au 1^{er} décembre 1986, 28 246 cas avaient été notifiés aux Centers for Disease Control. La maladie est due à l'infection par un rétrovirus désormais appelé virus de l'immunodéficience humaine (VIH). L'infection par le VIH n'est pas toujours suivie du SIDA et pour chaque cas clinique il existe 25 à 100 personnes infectées par le virus.

Aux Etats-Unis, environ 66 % des cas de SIDA touchant les adultes se sont déclarés chez des homosexuels ou des bisexuels masculins, 17 % chez des toxicomanes utilisant la voie intraveineuse, 8 % chez des toxicomanes homosexuels, 1 % chez des hémophiles, 2 % chez des transfusés, 3 % chez les partenaires hétérosexuels de malades atteints de SIDA, et 3 % n'ont pu être rattachés à des groupes ayant un facteur de prédisposition connu.

Entre le 1^{er} juin 1981 et le 1^{er} décembre 1986, on a recensé aux Etats-Unis 403 enfants atteints de SIDA. Aucune étude de séroprévalence n'a été effectuée chez les enfants dans ce pays et l'on ignore combien d'entre eux sont infectés et asymptomatiques. Cinquante pour cent des enfants précédemment cités ont présenté les signes de la maladie au cours de leur première année.

Aux Etats-Unis, deux facteurs de risque ont été identifiés chez les enfants atteints de SIDA : 1) naissance d'une mère ayant le SIDA ou appartenant à un groupe à haut risque (79 % des cas) et 2) contamination par du sang ou des facteurs de coagulation (2). La transmission verticale du SIDA par la mère infectée par le VIH constitue la source la plus courante d'infection chez les enfants. On ne sait pas exactement quel est le risque de transmission périnatale d'une mère infectée à son enfant, mais des petites études ont montré qu'il allait de 0 (0/3) à 65 % (13/20) (3-5). Sans apporter de certitude définitive, ces études ont montré qu'il y a transmission du VIH de mère à enfant et que le SIDA peut se déclarer chez une proportion importante des enfants ainsi infectés.

Par conséquent, la prévalence de l'infection par le VIH chez les femmes en âge de procréer correspond bien au degré de risque couru par les nourrissons, quel que soit le pays. Aux Etats-Unis, la séroprévalence est faible chez les jeunes femmes parce que les homosexuels masculins restent le réservoir principal de l'infection par le VIH.

La situation est tout à fait différente en Afrique, où la transmission hétérosexuelle constitue le principal mode de propagation du VIH (6). A l'heure actuelle, on pense que 80 % des cas de SIDA proviennent d'Afrique centrale et orientale, 6 % d'Afrique méridionale et 14 % du reste de l'Afrique (7). Dans les populations adultes en bonne santé de certaines zones (généralement urbaines) d'Afrique centrale et orientale, la séroprévalence du VIH va en général de moins de 1 à 15 % et plus. La séropositivité est particulièrement élevée chez les prostituées et les personnes soignées dans les dispensaires de MST (8).

A Kinshasa, 1 à 2 % des nourrissons sains de plus de 9 mois et des enfants de 2 à 14 ans sont séropositifs. Cinq à huit pour cent des adolescents et des adultes sont infectés, avec une séroprévalence maximale en fonction de l'âge et du sexe chez les femmes de 15 à 29 ans (9). Contrairement à la prédominance masculine des cas aux Etats-Unis, la séropositivité comme les cas de SIDA sont également répartis entre hommes et femmes. Il y a transmission de mère infectée à enfant et le nombre d'enfants infectés à la naissance, dont certains recevront les antigènes du PEV, augmente.

3. INFECTION PAR LE VIH CHEZ LE NOURRISSON

Pour les enfants de parents à haut risque, la durée moyenne entre la naissance et les premiers symptômes de la maladie est de 4 mois. Les enfants atteints du SIDA sont souvent amenés en consultation médicale en raison d'un retard de développement. Ils présentent souvent un muguet récidivant, une pneumonie chronique, une hépatosplénomégalie, de la diarrhée persistante et des infections bactériennes graves. Aux Etats-Unis, sur les 107 premiers cas, les deux tiers étaient atteints d'une pneumonie à *Pneumocystis carinii*, 5 % d'un sarcome de Kaposi et 25 % d'autres infections opportunistes (10). Rien ne permet de penser que le SIDA se transmette chez le nourrisson à l'occasion des contacts liés à la vie courante (11,12).

4. ANOMALIES IMMUNITAIRES LIEES A L'INFECTION PAR LE VIH

Le VIH infecte et détruit électivement une cellule clé de la défense immunitaire de l'hôte, le lymphocyte T4; ce dernier est responsable de la maturation des lymphocytes T à partir de précurseurs, lymphocytes qui deviennent des cellules fonctionnellement distinctes, ayant une activité dite auxiliaire qui permet la destruction des cellules infectées et stimule la production des anticorps par les lymphocytes B. Une diminution du nombre des lymphocytes T4 a un effet profondément négatif sur l'ensemble de la réponse immunitaire; les lymphocytes B sont incapables de produire en quantité suffisante non seulement les anticorps anti-SIDA, mais ceux dirigés contre toute autre infection; la multiplication clonale des cellules cytotoxiques "tueuses" est inhibée et l'activation des macrophages supprimée. La manifestation clinique de cette situation a été bien décrite, les malades atteints du SIDA étant sensibles à un cancer particulier, le sarcome de Kaposi, et à un grand nombre d'agents infectieux.

Les enfants atteints d'une infection symptomatique par le VIH présentent les mêmes anomalies immunitaires que les adultes : hypergammaglobulinémie polyclonale, inversion des rapports T auxiliaires/T suppresseurs et altération de la réponse des lymphocytes T (10). Il y a également altération de l'immunité humorale vis-à-vis de l'anatoxine tétanique et du vaccin antipneumococcique (14). Aucune étude immunologique détaillée n'a encore été effectuée chez les nourrissons ayant une infection asymptomatique. En général, les adultes asymptomatiques ont une fonction immunitaire normale, ce qui laisse à penser que ces nourrissons pourraient répondre normalement aux antigènes habituels du PEV. Une petite étude prospective a montré que seuls 2 enfants infectés et asymptomatiques sur 7 présentaient des anomalies immunitaires (15).

5. PROBLEMES POSES PAR LA VACCINATION DES ENFANTS INFECTES PAR LE VIH

Plusieurs questions pressantes se posent concernant l'infection par le VIH et les programmes de vaccination. Les plus importantes sont les suivantes :

- a) Quel est le risque de transmission du VIH des enfants infectés à ceux qui les vaccinent ?

Le VIH peut pénétrer par voie parentérale, ce qui permet d'envisager la possibilité d'une transmission à partir d'aiguilles contaminées, un problème bien connu pour l'hépatite B. Heureusement, des données fiables montrent que le VIH est beaucoup moins infectieux que le virus de l'hépatite B. Une explication possible de ce moindre pouvoir infectant réside dans le fait que le nombre de particules virales transportées dans le sang infecté par le VIH est bien inférieur (10^4 /ml) à celui relevé chez les porteurs du virus de l'hépatite B (10^{13} /ml).

Aux Etats-Unis, les chiffres montrent que le risque de transmission du VIH par des aiguilles contaminées est très faible, peut-être bien vingt fois plus faible que pour le VHB, soit de l'ordre de un pour 100 accidents. Il n'existe que deux observations détaillées de transmission de ce type. Il s'agissait dans les deux cas d'une blessure profonde avec des aiguilles fortement contaminées de calibre important (16,23). Plus de 900 autres cas semblables ont été suivis pendant plus de 12 mois et n'ont pas montré de séroconversion (16). En outre, le type d'injection pratiquée lors des séances de vaccination ne provoque en général pas de saignement. Le risque de transmission du VIH aux personnes qui vaccinent est ainsi extrêmement faible et il n'y a aucune raison de restreindre les vaccinations destinées à des porteurs confirmés ou présumés.

b) Quel est le risque d'infecter par le VIH les autres nourrissons vaccinés ?

La réutilisation des aiguilles est un mode de transmission du VIH bien connu chez les toxicomanes utilisant la voie intraveineuse. Comme le VIH ne se propage pas lors de contacts occasionnels, le risque pour les autres nourrissons dans les dispensaires de vaccination serait une transmission parentérale d'un enfant infecté à un enfant indemne par une aiguille contaminée. On n'a signalé aucun exemple de propagation liée à la vaccination et si l'on stérilise scrupuleusement les aiguilles et les seringues et que les vaccins sont correctement administrés, le risque de transmission du VIH est nul.

Cette absence de relation entre vaccination et infection par le VIH a récemment été vérifiée au Zaïre, où l'infection des nourrissons et des enfants par le VIH n'était pas liée à la vaccination (9).

En raison de contraintes logistiques et financières, il arrive encore qu'on vaccine à l'aide d'une seule aiguille et d'une seule seringue (ou de plusieurs aiguilles et d'une seule seringue) dans les programmes de vaccination. Ces pratiques doivent cesser et la règle d'or "A chaque enfant, une aiguille stérile, une seringue stérile" doit être suivie scrupuleusement.

c) Les nourrissons infectés symptomatiques ou asymptomatiques, répondront-ils aux antigènes du PEV ?

Bien que l'on manque de données sur ce point, il semble que les nourrissons asymptomatiques répondent aux antigènes du PEV.

Halsey a étudié les taux de séroconversion pour la rougeole chez des nourrissons nés de mères séropositives et il a montré qu'ils ne différaient en rien de ceux des enfants nés de mères séronégatives (17). Il a pu découvrir quatre enfants séropositifs grâce à la technique d'immunotransfert. Deux d'entre eux étaient sensibles à la rougeole et ils ont tous les deux montré une séroconversion après avoir été vaccinés. Aucun effet indésirable n'a été noté chez ces enfants. Krasinski a mesuré les titres en anticorps antirougeoleux chez 10 enfants infectés par le VIH et ayant été vaccinés (18). Quatre d'entre eux avaient été vaccinés à 18 mois et ne présentaient aucune séroconversion. Ces données traduisent une mauvaise réponse immunitaire au vaccin antirougeoleux.

Il ne fait aucun doute que les nourrissons atteints du SIDA présentent toutes les anomalies immunitaires des adultes et il a été montré dans une étude qu'ils répondaient mal ou pas du tout aux antigènes tués (14).

La plupart de ces données sont fragmentaires et il faudrait effectuer une étude systématique de la capacité de réponse des nourrissons séropositifs, symptomatiques et asymptomatiques aux antigènes du PEV.

d) Certains antigènes du PEV sont-ils dangereux pour les nourrissons infectés par le VIH, symptomatiques ou asymptomatiques ?

De nombreux enfants infectés par le VIH au cours de la période périnatale ont reçu en routine le vaccin antipoliomyélitique orale (VPO) et le vaccin associé rougeole-oreillons-rubéole, avant que leur maladie n'ait été reconnue. Aux Etats-Unis, les antécédents vaccinaux

de 74 enfants qui se sont révélés par la suite avoir le SIDA, un para-SIDA ou être porteurs asymptomatiques, ont été mis sous forme de tableau. Soixante-dix d'entre eux (95 %) avaient reçu au moins une dose de vaccin antipoliomyélitique buvable, et 21 (28 %) avaient reçu un vaccin associé rougeole-oreillons-rubéole. Après apparition des premiers symptômes du SIDA, onze enfants avaient reçu une dose de VPO, huit deux doses et un dernier trois doses, et six enfants avaient reçu le vaccin associé rougeole-oreillons-rubéole. On n'a signalé aucune poliomyélite paralytique ni aucune rougeole atypique dans ce groupe. Cet échantillon est petit, mais les résultats ne semblent pas indiquer que l'incidence des effets secondaires puisse être élevée (19).

Seuls deux effets indésirables faisant suite à la vaccination ont fait l'objet d'une étude détaillée parmi les sujets infectés par le VIH :

- Un jeune appelé asymptomatique de 19 ans a reçu plusieurs vaccins pendant son service militaire, notamment une primo-vaccination contre la variole. Deux semaines et demie plus tard, il était atteint d'une méningite à Cryptococcus et le diagnostic de SIDA était posé. Alors qu'on le traitait pour sa méningite, une vaccine généralisée s'est déclarée, qui a été traitée par des immunoglobulines antivaccine et qui a guéri (20).
- Un homme de 29 ans atteint du SIDA et d'un sarcome de Kaposi s'est rendu au Mexique pour traitement médical de son SIDA. En février 1984, on lui a inoculé une dose de BCG. En juin 1984, le site d'inoculation s'est ulcéré et a commencé à suppurer. Une adénopathie axillaire est apparue du côté de l'ulcération, ainsi qu'une fièvre persistante. Il a été traité à l'isoniazide et à l'éthambutol et s'est rapidement rétabli. Deux hémocultures faites au début du traitement ont montré la présence de Mycobacterium bovis (21).

Aucun cas de poliomyélite n'a été associé à la vaccination de sujets infectés par le VIH ou de leurs contacts et aucun rapport n'a fait mention d'effets indésirables graves liés à l'administration du vaccin associé rougeole-oreillons-rubéole dans les régions des Etats-Unis où des enfants sont atteints de SIDA.

On s'est inquiété de ce que, du point de vue théorique, la stimulation antigénique par la vaccination à l'aide de vaccins inactivés pourrait se traduire par une détérioration de l'état clinique des enfants infectés par le VIH, mais cet effet n'a pas été observé (24).

En résumé, sauf dans le cas d'infection généralisée à M. bovis cité ci-dessus, aucune donnée ne permet de penser que la vaccination de routine puisse être dangereuse pour les nourrissons séropositifs, symptomatiques ou asymptomatiques.

Il faut obtenir plus d'informations sur ce point essentiel, notamment sur l'innocuité de la vaccination par le BCG chez les nourrissons infectés. Il ne faut également pas perdre de vue que toutes ces observations ont été faites aux Etats-Unis, où la plupart des cas de SIDA se sont déclarés chez des adultes, une classe d'âge peu susceptible de recevoir de nombreux vaccins.

6. RECOMMANDATIONS

Le tableau 1 résume les recommandations relatives à l'usage des vaccins du PEV chez les nourrissons infectés par le VIH, dans les pays où il subsiste un risque important de contracter les maladies visées par le PEV. Elles sont basées sur des données incomplètes. Chacune des questions examinées ci-dessus devra faire l'objet d'études plus poussées.

Alors qu'on ignore quels sont exactement les dangers de la vaccination, un risque potentiel peut exister si les enfants infectés par le VIH ne sont pas vaccinés. En effet, ces enfants se rendront probablement dans des établissements de soins et il est bien connu que ces derniers jouent un rôle important dans la transmission des maladies du PEV. Chez des sujets immunodéficients, la rougeole est une maladie qui peut être grave, longue et mortelle (24).

TABLEAU 1. RECOMMANDATIONS RELATIVES A L'USAGE DES ANTIGENES DU PEV CHEZ LES SUJETS INFECTES PAR LE VIH DANS LES PAYS OU LES MALADIES-CIBLES DU PEV CONSTITUENT TOUJOURS DES CAUSES IMPORTANTES DE MORBIDITE

| | Vaccin | Sujets asymptomatiques | SIDA clinique |
|-------------|---------------------|------------------------|---------------|
| Nourrissons | BCG | Oui | Non |
| | DTC | Oui | Oui |
| | VPO | Oui | Oui |
| | VPI | Oui | Oui |
| | Rougeole | Oui | Oui |
| Femmes | Anatoxine tétanique | Oui | Oui |

* * *

a) Vaccins tués

Il semble qu'il n'y ait aucun risque à donner des antigènes tués du PEV comme le DTC ou le VPI à des nourrissons infectés par le VIH. Il se peut que les porteurs asymptomatiques répondent à ces antigènes, et même si la réponse est faible ou absente, le risque couru est faible. Le calendrier habituel du PEV recommande des inoculations de DTC à la sixième, dixième et quatorzième semaine. Comme le SIDA clinique se déclare dans la plupart des cas 4 à 6 mois après la naissance, on peut avoir le temps de terminer une série de primo-vaccination à un moment où une production d'anticorps est vraisemblable.

b) Vaccin antirougeoleux et VPO

En général, on ne donne pas de vaccin vivant à des nourrissons gravement immunodéprimés. Cependant, avant de recommander de ne pas donner un antigène donné, il faut bien évaluer les risques dus au vaccin par rapport à ceux de contracter la maladie. Par exemple, dans pratiquement tous les pays en développement, le risque de contracter la rougeole ou la poliomyélite est actuellement de 100 % chez les enfants non vaccinés. Comme plus d'un pour cent de tous les cas de rougeole des pays en développement est mortel et que les risques liés au vaccin antirougeoleux chez les nourrissons infectés par le VIH semblent être faibles, on ne peut que recommander de les vacciner contre la rougeole. De même, le VPO semble être un vaccin inoffensif même lorsqu'il est administré à des enfants infectés par le VIH et symptomatiques, et il convient de l'utiliser lorsqu'il y a risque de poliomyélite.

c) BCG

Pour le moment, il est difficile de formuler une recommandation stricte en ce qui concerne le BCG, parce que très peu de personnes séropositives ayant reçu le BCG ont été étudiées. Il existe un cas, dont l'observation est très détaillée, d'infection progressive due au BCG après vaccination d'un malade atteint du SIDA; mais les infections tuberculeuses sont courantes chez ce type de malades (22).

En faveur de la vaccination par le BCG à la naissance dans les populations où il y a une transmission verticale du VIH et une forte prévalence de l'infection par Mycobacterium tuberculosis, on peut arguer du fait que, juste après la naissance, les nourrissons ne présenteront aucun signe d'immunodéficience et pourront, par conséquent, répondre au BCG comme des

nourrissons normaux; ce vaccin les protégera en partie contre la tuberculose, une des maladies dont les enfants infectés par le VIH auront probablement à souffrir plus que les autres.

Pour les nourrissons qui présentent un SIDA clinique, la situation est différente. Il est peu probable que le BCG soit efficace et on peut s'attendre à une dissémination de l'infection. Ainsi, tout enfant présumé atteint de SIDA ne doit pas recevoir le BCG.

d) Administration des vaccins

Rien ne permet à ce jour de penser qu'il y ait transmission du VIH par la vaccination. Elle est néanmoins théoriquement possible et le seul moyen d'être certain de l'éviter totalement est de respecter scrupuleusement le principe "A chaque enfant, une aiguille stérile, une seringue stérile". Cette directive doit être soulignée lors des contrôles et analyses des programmes.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Update: Acquired immunodeficiency syndrome - United States. MMWR 1986, 35, 17-21
2. Recommendations for assisting in the prevention of perinatal transmission of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus and acquired immunodeficiency syndrome. MMWR, 1985, 34, 721-32
3. Scott, G. B. et al. Mothers of infants with the acquired immunodeficiency syndrome: outcome of subsequent pregnancies. Atlanta, Georgia: International conference on acquired immunodeficiency syndrome, April 14-17, 1985
4. Scott, G. B. et al. (1985) Mothers of infants with the acquired immunodeficiency syndrome: evidence for both symptomatic and asymptomatic carriers. JAMA, 253, 363-6
5. Stewart, G. J. et al. (1985) Transmission of human T-lymphotropic virus type III (HTLV-III) by artificial insemination by donor. Lancet, 2, 581-4
6. Mann, J. M. Epidemiology of LAV/HTLV-III in Africa. Paris, France : Conférence internationale sur le syndrome d'immunodéficience acquise, 23-25 juin 1986, com. N° 49
7. Kapita, B. M. AIDS in Africa. Paris, France : Conférence internationale sur le syndrome d'immunodéficience acquise, 23-25 juin 1986, com. N° 5
8. Kreiss, J. K. et al. (1986) AIDS virus infection in Nairobi prostitutes. NEJM, 314, 414-8
9. Quinn, T. C. et al. (1986) AIDS in Africa: an epidemiologic paradigm. Science, 234, 955-963
10. Rogers, M. F. (1985) AIDS in children: a review of the clinical, epidemiologic and public health aspects. Ped. Inf. Dis., 4, 230-6
11. Sande, M. A. (1986) Transmission of AIDS. NEJM, 314, 380-2
12. Rubenstein, A. The clinical and immunological spectrum of pediatric AIDS. Paris, France : Conférence internationale sur le syndrome d'immunodéficience acquise, 23-25 juin 1986, com. N° 19
13. Laurence, J. (1985) The immune system in AIDS. Science Amer., 253, 70-82
14. Bernstein, L. J. et al. (1985) Defective humoral immunity in pediatric acquired immunodeficiency syndrome. J. Pediat., 107, 352-7

15. Pahwa, S. et al. (1986) Spectrum of human T-cell lymphotropic virus type III infection in children. JAMA, 255, 2299-2305
16. McCray, E. (1986) Occupational risk of the acquired immunodeficiency syndrome among health care workers. NEJM, 314, 1127-32
17. Halsey, N. A. et al. Measles vaccination of infants born to LAV/HTLV-III positive mothers. Paris, France : Conférence internationale sur le syndrome d'immunodéficience acquise, 23-25 juin 1986, poster N° 272
18. Krasinski, K. et al. Antibody following measles immunization in children infected with human T-cell lymphotropic virus type III/lymphadenopathy associated virus (HTLV-III/LAV). Paris, France : Conférence internationale sur le syndrome d'immunodéficience acquise, 23-25 juin 1986, poster N° 273
19. Thomas, P. A. et al. Use of live vaccines in children with HTLV-III/LAV infection: Public health perspectives. Paris, France : Conférence internationale sur le syndrome d'immunodéficience acquise, 23-25 juin 1986, com. N° 24
20. Redfield, K. Communication personnelle
21. Disseminated Mycobacterium bovis infection from BCG vaccination of a patient with acquired immunodeficiency syndrome. MMWR, 1986, 34, 227-9
22. Sunderam, C. et al. (1986) Tuberculosis as a manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). JAMA, 256, 362-6
23. Lifson, A. R. et al. (1986) National surveillance on AIDS in health care workers. JAMA, 256, 3231-4
24. Recommendation of the immunization practices advisory committee (ACIP): Immunization of children infected with HTLV-III/LAV. MMWR, 1986, 35, 595-606

= = =