

Recommandations de la Société francophone de la sclérose en plaques « Vaccinations et Sclérose En Plaques » : aspects pratiques



Vaccinations and multiples sclerosis: Recommendations of the French society of multiple sclerosis

C. Lebrun-Frénay^a
G. Mathey^b
O. Casez^c
M. Cohen^a
A. Rico-Lamy^d
V. Pourcher^e
S. Vukusic^{f,g,h,i}
Groupe français des recommandations vaccins et SEP (FRANCE4MS)¹SFSEP

^aCRCSEP Côte d'Azur, Pasteur 2, université Nice Côte d'Azur, 06002 Nice, France
^bNeurologie, CRCSEP Nancy, hôpital central, 54000 Nancy, France
^cNeurologie, CRCSEP Grenoble, 38700 Grenoble, France
^dCRCSEP Timone, 13385 Marseille, France
^eService des maladies infectieuses et tropicales, Sorbonne université, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 75013 Paris, France
^fService de neurologie, sclérose en plaques, pathologies de la myéline et neuro-inflammation, hospices civils de Lyon, 69677 Bron, France
^gCNRS UMR 5292, Inserm 1028, observatoire français de la sclérose en plaques, centre de recherche en neurosciences de Lyon, 69003 Lyon, France
^hUniversité de Lyon, université Claude Bernard Lyon 1, 69000 Lyon, France
ⁱEugène Devic EDMUS fondation contre la SEP, 69677 Bron, France

CONTEXTE

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie auto-immune dans laquelle l'ensemble des acteurs du répertoire de l'inflammation intervient contre les antigènes de la myéline. Lymphocytes T, notamment autoréactifs, monocytes et lymphocytes B, participent au mécanisme physiopathologique, expliquant en partie pourquoi les processus infectieux peuvent aggraver au moins temporairement la maladie. L'implication des vaccinations comme élément générateur de la SEP ou facteur aggravant chez les patients porteurs de la maladie, a donné lieu à de nombreuses polémiques. C'est en France en particulier que la controverse sur le lien entre la vaccination contre l'hépatite B (VHB) et la survenue d'une SEP a été la plus vive dans les années 90. En 1993, l'Organisation mondiale de la santé avait lancé une campagne de vaccination de masse des nourrissons et des

adolescents, car une action ciblée uniquement sur les groupes à risques paraissait insuffisante pour éradiquer la pandémie mondiale. Les autorités françaises ont suivi cette recommandation en 1994 et l'ont même étendue aux jeunes adultes, tranche d'âge dans laquelle débute le plus souvent la SEP, avec un pic de fréquence à 30 ans en moyenne. C'est dans ce contexte que des cas isolés puis des petites séries de cas d'association temporelle entre vaccination contre le VHB et la SEP ont été rapportés, justifiant la nécessité de répondre à la question « Cause ou coïncidence ? ». Ce constat amenait d'ailleurs les autorités de santé françaises à solliciter dès 1997 la réalisation d'études épidémiologiques dont la méthodologie permettrait d'évaluer plus finement l'existence d'une telle association. Depuis, l'association entre vaccinations et SEP ou affections démyélinisantes du système nerveux central (SNC), ainsi que le rapport bénéfices/risques de la vaccination

¹Voir Annexe11.

Auteur correspondant.

C. Lebrun-Frénay,
 Neurologie, CRCSEP, université
 Nice Côte d'Azur, hôpital Pasteur
 2, 30, voie Romaine, 06002 Nice,
 France.
 Adresse e-mail :
lebrun.c@chu-nice.fr

contre le VHB, ont été évalués à plusieurs reprises par des groupes d'experts en France, dans le cadre de conférences de consensus formalisées ou d'auditions d'experts.

CONFÉRENCE DE CONSENSUS DE 2001 SUR LA SCLÉROSE EN PLAQUES

La conférence de consensus de 2001 sur la sclérose en plaques a été réalisée selon les recommandations méthodologiques de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Concernant les vaccinations chez un patient porteur d'une SEP, le texte souligne que « quatre études récentes n'ont pas montré de lien entre une vaccination, en particulier contre l'hépatite B, et le déclenchement ou l'aggravation de la maladie. Les vaccinations peuvent donc être proposées dans les mêmes indications (professions exposées, voyages, etc.) et avec les mêmes risques que dans la population générale. » (<https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/sclerose3.pdf>).

CONFÉRENCE DE CONSENSUS DE 2003 SUR LA VACCINATION CONTRE L'HÉPATITE B

La Conférence de consensus de 2003 sur la vaccination contre l'hépatite B a été réalisée selon la même méthodologie. Concernant les atteintes démyélinisantes en cas de vaccination chez l'adulte, elle rapporte que « des séries de cas et des observations à partir du système de pharmacovigilance français ont généré une alerte. Ces données n'ont cependant pas de valeur suffisante pour évaluer la causalité d'une relation. Les études épidémiologiques publiées et de qualité méthodologique fiable n'ont pas montré d'association convaincante, mais ne permettent pas d'exclure formellement une association de faible ampleur. Les résultats disponibles des études sont en effet largement contradictoires. En outre, ces études présentent toutes des limites méthodologiques diverses, n'ont pas toujours examiné les mêmes pathologies, ni les mêmes fenêtres temporelles (durée écoulée entre la vaccination et la survenue d'une pathologie, très variable selon les études), et ont été réalisées dans des conditions ne permettant pas de les mettre en commun et de les confronter de façon satisfaisante. Une étude récente, réalisée sur des données provenant de Grande-Bretagne et non encore publiée, a montré une association statistiquement significative. Les résultats de cette étude devront être réexaminés lorsque l'ensemble des données sera disponible dans le cadre d'une publication complète. Par ailleurs, il n'existe pas d'arguments épidémiologiques en faveur de l'hypothèse que la vaccination puisse provoquer des poussées chez des personnes déjà atteintes de sclérose en plaques. Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'évaluer l'existence d'un risque lié à la vaccination en cas d'antécédents familiaux de sclérose en plaques ». Pour les atteintes démyélinisantes en cas de vaccination chez l'enfant, « il n'existe à ce jour aucun signal de pharmacovigilance et pas d'arguments en faveur de l'existence d'une association entre la vaccination contre le VHB et les pathologies démyélinisantes » (https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/VHB_recos.pdf).

AUDITION PUBLIQUE D'EXPERTS A ÉTÉ ORGANISÉE EN NOVEMBRE 2004

Une audition publique d'experts a été organisée en novembre 2004 à la demande du ministre de la Santé et de la Protection Sociale, afin de réexaminer les recommandations émises en septembre 2003 en faisant l'état des lieux des dernières données disponibles concernant les études épidémiologiques et les données de pharmacovigilance sur la vaccination contre le VHB et la SEP ; les données cliniques sur les atteintes démyélinisantes centrales ; les données physiopathologiques sur la vaccination et l'auto-immunité ; les données cliniques et épidémiologiques sur l'hépatite B. La commission a confirmé la pertinence des stratégies d'action recommandées en septembre 2003 dans la mesure où les informations présentées ne conduisaient pas à remettre en question ce programme. En revanche, la commission a souligné « une "ambivalence" perçue par le grand public » dans l'analyse juridique des situations d'événements post-vaccinaux :

- d'une part, un cadre bien identifié pour les seules vaccinations obligatoires (professionnels de santé) permet, à ce jour, de reconnaître une présomption d'imputabilité autorisant une qualification d'accident du travail ;
- d'autre part, dans tous les autres cas, la charge de la preuve appartenant à la personne vaccinée, des incertitudes demeurent en jurisprudence sur la recevabilité des demandes de réparation, et une fin de non-recevoir est généralement émise par les juridictions à l'encontre des demandes de compensation. Il en résulte une impossibilité de satisfaire les demandes de réparation.

Cette situation est à l'origine d'une incompréhension telle que la commission considère que la mise en œuvre de la politique vaccinale dans son ensemble est fortement entravée aujourd'hui par le débat sur la reconnaissance et l'indemnisation d'effets secondaires allégués. La confusion et l'incertitude autour de ce débat ont atteint autant le public que nombre de professionnels de la santé, et sont un obstacle à la vaccination de sujets qui devraient l'être. Les associations représentant les patients semblent faire une dissociation dans leurs propos, d'une part, en reconnaissant les bienfaits de la vaccination, tout en poursuivant, d'autre part, leur demande quant au débat juridique sur les rares effets secondaires possibles. Dans l'intérêt du développement des politiques de santé publique, la commission considère « qu'il convient de dissocier les aspects scientifiques — l'établissement d'une association causale doit reposer sur des faits scientifiques établis, notamment épidémiologiques et physiopathologiques — et le champ juridique. » (https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/VHB_audition%20publique.PDF).

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE A EXAMINÉ LE 27 SEPTEMBRE 2011

Enfin, la Commission nationale de pharmacovigilance a examiné le 27 septembre 2011 les données de surveillance des vaccins contre le VHB concernant les affections démyélinisantes du système nerveux et d'autres pathologies, les données les plus récentes couvrant la période du 1^{er} janvier 2007 au 31 décembre 2010.

Le rapport conclut que « les données de pharmacovigilance ne confirment pas le signal pour ces trois types d'événements indésirables » (incluant les affections démyélinisantes du système nerveux dont la sclérose en plaques [SEP] est la plus connue). « Ces données sont cohérentes avec celles de la surveillance internationale et des études scientifiques réalisées :

- plusieurs centaines de millions de personnes dans le monde ont reçu le vaccin contre l'hépatite B sans qu'un signal particulier portant sur le risque de développer une sclérose en plaques ou d'autres maladies démyélinisantes du système nerveux n'apparaisse dans ces pays ;
- les différentes études épidémiologiques publiées ne permettent pas de retenir un lien entre la vaccination contre l'hépatite B et les effets indésirables surveillés. Pour ce qui concerne le signal concernant les affections démyélinisantes du système nerveux, les trois études épidémiologiques mises en place par l'Afssaps vont dans le même sens et sont concordantes avec les données internationales » (ansm.sante.fr/content/download/38801/509771/version/1/file/Bilan-VHB.pdf).

POURQUOI LA SOCIÉTÉ FRANCOPHONE DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES (SFSEP) A-T-ELLE DÉCIDÉ D'INITIER UN NOUVEAU TRAVAIL DE RECOMMANDATIONS EN 2017 ?

Les réticences à la vaccination persistent, tant auprès des patients que des professionnels de santé. Force est également de constater que l'ambivalence soulignée par les experts en 2004 sur l'analyse juridique des événements survenus après des vaccinations persiste et est un frein à la vaccination dans la population générale, mais surtout dans l'entourage familial des personnes souffrant de SEP.

L'arsenal thérapeutique destiné à lutter contre l'évolution de la SEP s'est considérablement enrichi et de nombreuses nouvelles thérapeutiques immunoactives sont aujourd'hui disponibles. Dans ce contexte, de nouvelles questions se posent, chez les patients exposés à ces nouveaux traitements, sur l'efficacité vaccinale, l'application la plus adaptée du calendrier vaccinal et la prévention des risques infectieux potentiels induits par ces traitements.

Des données importantes relatives à la vaccination d'autres catégories de patients atteints de maladies dysimmunitaires générant une immunodépression ont été acquises cette dernière décennie, autorisant un transfert et un partage d'expérience entre champs d'expertises.

Les données de la littérature se sont également enrichies, ce qui justifie en soi d'une mise à jour.

La méthodologie des études sur les vaccins permet rarement d'apporter un niveau de preuve élevé. Des essais randomisés ne sont envisageables en pratique que pour répondre à certaines questions, comme le risque de déclenchement d'une poussée après une vaccination ou l'évaluation de l'efficacité biologique d'un vaccin sous traitement immunoactif. En revanche, d'autres situations ne s'y prêtent pas, en particulier la question centrale de l'évaluation du risque de SEP après vaccination, où la détection d'une association faible à modérée, pour une maladie dont la prévalence est faible (1 pour 1000 environ), nécessiterait le suivi prospectif des cohortes de plusieurs dizaines, voire centaines de milliers de personnes exposées et non exposées aux vaccins.

Le choix méthodologique de formuler des recommandations par consensus formalisé (RAND) selon les recommandations

de la Haute Autorité de santé (https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodologique_cf_40_pages_2011-11-03_15-40-2_278.pdf) se justifie donc par l'abondance d'une littérature scientifique dont les limites méthodologiques ne permettent pas d'arriver simplement à une conclusion. Les recommandations proposées sont classées en grade A, B ou C (https://www.hassante.fr/portail/06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf).

Ces recommandations ont pour objectif de mettre à la disposition des différents acteurs du système de santé (professionnels, patients et usagers, décideurs) une synthèse rigoureuse de l'état de l'art et des données de la science destinée :

- à aider la prise de décision dans le choix des soins ;
- à harmoniser les pratiques ;
- à réduire les traitements et actes inutiles ou à risque.

Le but des recommandations de bonnes pratiques est d'améliorer la prise en charge des patients, et donc des soins qui leur sont apportés, objectif qui est au cœur des missions de la SFSEP [1]. Nous présentons dans cet article, sous forme de questions-réponses l'application pratique de ces recommandations.

RAPPEL DES QUESTIONS ET DES RECOMMANDATIONS 2019 DE LA SFSEP

Question 1 : les vaccins sont-ils associés à un risque accru de survenue d'une sclérose en plaques ?

Recommandations/ consensus

- Les vaccins de manière générale ne sont pas associés à un risque accru de survenue d'une sclérose en plaques ou d'un premier épisode démyélinisant du système nerveux central, y compris les vaccins contre l'hépatite B et le papillomavirus humain (grade B).

Question 2 : les vaccins sont-ils associés à un risque accru de déclenchement des poussées ? D'aggravation du handicap ?

Recommandations/ consensus

- 2a. Les vaccins de manière générale ne sont pas associés à un risque accru de survenue d'une poussée chez un patient ayant une SEP (grade B). Un risque accru de poussée après vaccination contre la fièvre jaune ne peut pas être exclu (grade C).
- 2b. Les vaccins contre la grippe et le BCG n'ont pas d'effet sur l'évolution du handicap à court terme (grade C). L'effet des autres vaccins sur le handicap n'a pas été étudié.

Question 3 : les vaccins sont-ils aussi efficaces chez les personnes atteintes de SEP que dans la population générale (indépendamment des traitements) ?

Recommandations/ consensus

- 3. Les données disponibles concernant l'efficacité des vaccins inactivés, chez les patients atteints de sclérose en plaques et sans traitement immunoactif, suggèrent qu'elle est similaire à la population générale, notamment pour les vaccins mono- et tri-valent contre la grippe (grade C). Aucune étude n'est disponible pour les vaccins vivants atténués.

Question 4 : les vaccins sont-ils efficaces chez des patients SEP exposés à des traitements immunoactifs ?

Recommandations/ consensus

- 4a. Interférons bêta : la réponse vaccinale contre la grippe des patients traités par interféron bêta n'est pas diminuée en comparaison aux sujets sains et aux SEP non traitées (grade B). La réponse vaccinale contre le méningocoque, le pneumocoque et diphtérie-tétanos des patients traités par interféron bêta n'est pas diminuée en comparaison aux sujets sains et aux SEP non traitées (grade C). Les autres vaccins n'ont pas été étudiés.
- 4b. Acétate de glatiramère : la réponse vaccinale contre la grippe des patients traités par acétate de glatiramère peut être diminuée en comparaison aux sujets sains et aux SEP non traitées (grade C). Les autres vaccins n'ont pas été étudiés.
- 4c. Diméthylfumarate : la réponse vaccinale pour les vaccins contre le méningocoque, le pneumocoque et diphtérie-tétanos des patients traités par diméthylfumarate semble comparable à celle des SEP traitées par interférons bêta (grade C). Il est conseillé d'appliquer les recommandations vaccinales pour les patients immunodéprimés (recommandation d'experts).
- 4d. Tériflunomide : la réponse vaccinale contre la grippe des patients traités par tériflunomide est diminuée en comparaison aux SEP traitées par interféron bêta (grade B). Les autres vaccins n'ont pas été étudiés. Il est conseillé d'appliquer les recommandations vaccinales pour les patients immunodéprimés (recommandation d'experts).
- 4e. Mitoxantrone : la réponse vaccinale contre la grippe des patients traités par mitoxantrone est

insuffisante en comparaison aux contrôles sains (grade C). Les autres vaccins n'ont pas été étudiés. Il est conseillé d'appliquer les recommandations vaccinales pour les patients immunodéprimés (recommandation d'experts).

- 4f. Natalizumab : la réponse vaccinale des patients traités par natalizumab semble diminuée pour la grippe, mais pas pour le tétanos, en comparaison aux contrôles sains (grade B). Les autres vaccins n'ont pas été étudiés. Il est conseillé d'appliquer les recommandations vaccinales pour les patients immunodéprimés (recommandation d'experts).
- 4g. Fingolimod : la réponse vaccinale des patients traités par fingolimod est diminuée en comparaison aux contrôles sains, aux SEP non traitées et traitées par interféron bêta (niveau B). Il est conseillé d'appliquer les recommandations vaccinales pour les patients immunodéprimés (recommandation d'experts).
- 4h. Alemtuzumab : les données sont insuffisantes pour étudier la réponse vaccinale des patients traités par alemtuzumab. Il est conseillé d'appliquer les recommandations vaccinales pour les patients immunodéprimés (recommandation d'experts).
- 4i. Ocrélizumab : la réponse vaccinale des patients traités par ocrélizumab est efficace mais diminuée à 12 semaines pour le tétanos, le pneumocoque et la grippe en comparaison aux SEP non traitées et traitées par interféron bêta (grade B). Il est conseillé d'appliquer les recommandations vaccinales pour les patients immunodéprimés (recommandation d'experts).
- 4j. Cladribine : aucun vaccin n'a été étudié chez les patients atteints de SEP traité par cladribine. Il est conseillé d'appliquer les recommandations vaccinales pour les patients immunodéprimés (recommandation d'experts).
- 4k : Cyclophosphamide : hors AMM. Aucun vaccin n'a été étudié chez les patients atteints de SEP traité par cyclophosphamide. Il est conseillé d'appliquer les recommandations vaccinales pour les patients immunodéprimés (recommandation d'experts).
- 4l. Méthotrexate : hors AMM. Aucun vaccin n'a été étudié chez les patients atteints de SEP traité par méthotrexate. La réponse vaccinale des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde traités par méthotrexate est satisfaisante. Il est conseillé d'appliquer les recommandations vaccinales pour les patients immunodéprimés (recommandation d'experts).
- 4m. Azathioprine/mycophénolate mofétil : hors AMM. Aucun vaccin n'a été étudié chez les patients atteints de SEP traité par azathioprine ou mycophénolate mofétil. Il est conseillé d'appliquer les recommandations vaccinales pour les patients immunodéprimés (recommandation d'experts).
- 4n. Rituximab et autres anti-CD20 : hors AMM. Il est conseillé d'appliquer les recommandations vaccinales pour les patients immunodéprimés (recommandation d'experts).

Question 5 : quelles modalités de prévention proposer aux patients atteints de sclérose en plaques ?

Recommandations/ consensus

- 5a. Le calendrier vaccinal de la population générale doit être appliqué à tout patient ayant une SEP sauf s'il existe une contre-indication spécifique (recommandation du Haut conseil de la santé publique, article L3111-1 du Code de la santé publique).
- 5b. Il est recommandé de mettre à jour le calendrier vaccinal le plus tôt possible après le diagnostic de SEP et avant toute instauration d'un traitement immunoactif (recommandation du Haut Conseil de la santé publique, article L3111-1 du Code de la santé publique).
- 5c. La vaccination contre la grippe saisonnière est recommandée chez les patients ayant une SEP, traités par immunosuppresseurs ou ayant un handicap important (ou ayant une autre raison où on recommande la vaccination anti-grippale), sauf en cas de contre-indication spécifique (recommandation du Haut conseil de la santé publique, article L3111-1 du Code de la santé publique). Pour tous les autres patients SEP, la vaccination contre la grippe saisonnière peut être proposée de manière annuelle (recommandation d'experts).
- 5d. Il n'y a pas de restriction vaccinale liée à la prise de traitements immunomodulateurs (interférons bêta et acétate de glatiramère) (grade B).
- 5e. Sous immunosuppresseurs ou en situation d'immunosuppression, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués. Les vaccins recommandés sont, d'une part, ceux du calendrier vaccinal en vigueur comme pour la population générale et, d'autre part, des vaccins spécifiquement recommandés dans le cadre de l'immunodépression (grippe et pneumocoque en particulier) (recommandation du Haut conseil de la santé publique, article L3111-1 du Code de la santé publique).
- 5f. Il est recommandé d'appliquer à l'entourage immédiat d'une personne immunodéprimé le calendrier vaccinal, la vaccination contre la grippe saisonnière par le vaccin inactivé et la vaccination contre la varicelle en cas de sérologie négative (recommandation du Haut conseil de la santé publique, article L3111-1 du Code de la santé publique).

Remerciements

Avec le soutien de la FFN, de la SFN, ANLLF, CNNHG, ARSEP, LFSEP et du groupe vaccins et prévention de la SPILF.
Nous remercions Florence Bouriot et Caroline Giroudon du service de documentation centrale des hospices civils de Lyon pour leur aide précieuse dans la recherche documentaire.

Nous remercions Nathalie Freynet et Patrice Briffaux (Affinités santé) pour leur aide logistique.

L'argumentaire complet en français et un diaporama sont disponibles en téléchargement libre sur sfsep.org/vaccinations.

Une application pratique SFSEP pour l'aide à la mise à jour des vaccinations pour les patients suivis pour une sclérose en plaques est téléchargeable gratuitement sur l'AppStore.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

ANNEXE 1. MON PATIENT A UN DIAGNOSTIC DE SEP ET N'EST PAS TRAITÉ. QUELLES SONT LES RECOMMANDATIONS CONCERNANT SES VACCINATIONS ?

La mise à jour du calendrier vaccinal est recommandée à l'ensemble de la population. Cette mise à jour du calendrier vaccinal est importante dès le début de la maladie du fait de la possibilité d'utilisation à court ou moyen terme de certains traitements immunoactifs nécessitant une mise à jour parfois rapide de ce calendrier ou qui peut la compromettre. **Une attention particulière sera portée : à la vaccination contre la varicelle (vaccin vivant atténué) et à la vaccination anti hépatite B selon la sérologie effectuée en début de maladie. Pour la rougeole en cas d'absence d'antécédent de la maladie : soit né avant 1980 non vaccinés, 1 dose de vaccin si pop à risque ; si nés > 1980, 2 injections sans contrôle sérologique avant ou après.**

Il est conseillé de vérifier l'immunité contre l'hépatite A chez des personnes ayant eu un antécédent d'ictère ou ayant séjourné ou habité en zone d'endémie. La vaccination contre l'hépatite A est conseillée chez les personnes qui seront sous immunosuppresseurs et qui seront amenés à voyager.

La vaccination annuelle contre la **grippe** est recommandée chez les patients non traités avec un handicap (*EDSS*>3.0) et peut être conseillée de manière annuelle chez les autres.

Il n'a pas été mis évidence de risque, notamment de poussée quant aux vaccinations chez les patients porteurs d'une SEP hormis peut être lors de la vaccination contre la fièvre jaune. Les vaccinations ou rappels doivent être faits à au moins 3 mois après un bolus de corticoïdes.

ANNEXE 2. MON PATIENT A UN DIAGNOSTIC DE SEP ET N'EST PAS TRAITÉ. COMMENT VÉRIFIER SON STATUT VACCINAL ?

Il est utile de **consulter le carnet de santé** où ont été consignées les vaccinations afin d'identifier les vaccinations à rattraper. Chez le patient chez qui un traitement immunosuppresseur est envisagé, il convient de porter une attention particulière à certains vaccins : ROR, VHB, VZV, hépatite A, et le pneumocoque selon les traitements. **Une vérification des sérologies** est à donc à faire pour :

- **rougeole** et **rubéole** si date de naissance < 1980 sans antécédent de rougeole, ou en l'absence d'information. S'il n'y a eu qu'une seule injection quand les patients sont nés après

1980, prévoir une seconde injection sans contrôle sérologique.

- pour l'**hépatite B** (sérologie complète)
- pour le **VZV**
- pour l'**hépatite A** chez des personnes ayant eu un antécédent d'ictère ou ayant séjourné ou habité en zone d'endémie.

ANNEXE 3. MON PATIENT A UN DIAGNOSTIC DE SEP ET EST TRAITÉ PAR IMMUNOMODULATEURS. QUELLES SONT LES RECOMMANDATIONS CONCERNANT SES VACCINATIONS ?

Les immunomodulateurs sont les interférons beta et l'acétate de glatiramère.

La réponse vaccinale sous ces traitements est généralement préservée. La vérification du statut vaccinal n'est pas influencée par le traitement en cours.

Il n'est pas recommandé de vacciner pendant une poussée de la maladie justifiant une corticothérapie fortes doses.

La mise à jour du calendrier vaccinal est recommandée à l'ensemble de la population. Cette mise à jour du calendrier vaccinal est importante dès le début de la maladie du fait de la possibilité d'utilisation à court ou moyen terme de certains traitements immunoactifs nécessitant une mise à jour parfois rapide de ce calendrier ou qui peut la compromettre. **Une attention particulière sera portée à la vaccination contre la varicelle et la rougeole (vaccin vivant atténué combiné rougeole- oreillons-rubéole) en cas d'absence d'antécédent et à la vaccination anti hépatite B.**

Il est conseillé de vérifier l'immunité contre l'**hépatite A** chez des personnes ayant eu un antécédent d'ictère ou ayant séjourné ou habité en zone d'endémie. La vaccination contre l'hépatite A est conseillée chez les personnes qui seront sous immunosuppresseurs et qui seront amenés à voyager

La vaccination annuelle contre la **grippe** saisonnière est recommandée chez les patients non traités avec un handicap (*EDSS*>3.0) et peut être conseillée chez les autres.

Il n'a pas été mis évidence de risque, notamment de poussée quant aux vaccinations chez les patients porteurs d'une SEP hormis peut-être lors de la vaccination anti fièvre jaune.

Il est important de délivrer l'information sur l'importance de la mise à jour des vaccinations de l'entourage.

ANNEXE 4. QUEL PATIENT SEP FAUT-IL CONSIDÉRER COMME IMMUNODÉPRIMÉ ET AVEC QUELLES CONSÉQUENCES ?

La SEP ne provoque pas directement d'immunodépression.

Les bolus de corticoïdes entraînent une immunodépression pendant 3 mois.

Les traitements immunomodulateurs (interféron et acétate de glatiramère) n'entraînent pas d'immunodépression.

Le tériflunomide par son mécanisme d'action sur la prolifération lymphocytaire et le diméthylfumarate par la lymphopénie parfois durable qu'il peut entraîner, doivent faire prendre en compte une potentielle d'immunosuppression.

Le natalizumab, le fingolimod, l'ocrelizumab, la mitoxantrone, l'alemtuzumab, la cladribine et hors AMM, le

cyclophosphamide, le rituximab, l'azathioprine, le mycophénolate mofétil, le méthotrexate sont à considérer comme immunosuppresseurs.

Les personnes immunodéprimées ne doivent pas recevoir de **vaccins vivants** (viraux ou bactériens) en raison du risque de survenue de maladie infectieuse vaccinale.

Si le patient a reçu un **vaccin vivant atténué**, il est nécessaire d'attendre au moins 1 mois (6 semaines pour l'ocrelizumab) avant de débuter une immunosuppression (6 semaines pour le vaccin anti-varicelleux).

L'administration de **vaccins inertes** et d'**immunoglobulines** peut être effectuée chez les personnes immunodéprimées selon les recommandations en vigueur car le risque d'effets indésirables n'augmente pas, a priori. Cependant, leur efficacité immunologique et clinique peut être diminuée chez la personne immunodéprimée et la capacité de développer une réponse immunitaire correcte dépend du type et de l'ancienneté de l'immunodépression.

Le **BCG** est contre-indiqué dans tous les cas et il n'existe aucune indication chez l'adulte.

Le rappel **diphtérie-tétanos-poliomyélite** doit être réalisé à 25, 45, 65 ans puis tous les 10 ans.

ANNEXE 5. UNE VACCINATION PEUT-ELLE DÉCLENCHER UNE POUSSÉE ?

Il n'y a pas d'arguments en faveur d'une association entre vaccinations et poussée de SEP. Ceci en particulier a été particulièrement bien étudié pour la grippe et pour le BCG.

Seul le vaccin contre la fièvre jaune, dans une étude isolée, bien documentée, mais de faible effectif, pourrait augmenter le risque de poussées.

Il n'y a pas d'aggravation du handicap après une vaccination contre la grippe ou le BCG, les deux seuls vaccins pour lesquels des données sont disponibles.

ANNEXE 6. MON PATIENT A UN DIAGNOSTIC DE SEP ET EST TRAITÉ PAR IMMUNOSUPPESSEURS. QUELLES SONT LES RECOMMANDATIONS CONCERNANT SES VACCINATIONS ?

Le natalizumab, le fingolimod, le tériflunomide, le diméthylfumarate, l'ocrelizumab, la mitoxantrone, l'alemtuzumab, la cladribine et hors AMM, le cyclophosphamide, le rituximab, l'azathioprine, le mycophénolate mofétil, le méthotrexate sont à considérer comme immunosuppresseurs.

La situation différera selon que la mise en route du traitement se doit d'être rapide ou si la situation clinique ne l'exige pas ou que le patient est déjà sous un traitement immunosuppresseur :

- **Seul le vaccin contre la fièvre jaune**, dans une étude isolée, bien documentée, mais de faible effectif, pourrait augmenter le risque de poussées.
- **Seul le vaccin contre la fièvre jaune**, dans une étude isolée, bien documentée, mais de faible effectif, pourrait augmenter le risque de poussées.

Si la situation clinique est **calme** et que le début de traitement peut être retardé, il convient de mettre à jour le calendrier vaccinal avec une attention particulière concernant les vaccins vivants atténués (Varicelle, ROR) s'ils ne sont pas contre

indiqués par une immunodépression préalable. Il faut respecter les délais de 4 à 6 semaines entre les deux vaccins puis 4 semaines avant la première administration de traitement).

Si la situation clinique nécessite, du fait de **son activité et son agressivité**, la mise à jour des vaccinations, elle dépendra de la molécule envisagée et du traitement déjà en cours.

Si un vaccin inerte doit être fait chez un patient sous immunosuppresseur, il pourra être fait à tout moment et ne nécessite pas de report de la perfusion.

Pour la vaccination anti-grippale, il est préférable de différer les perfusions de 2 à 4 semaines après la vaccination anti-grippale. Si le patient a reçu le traitement avant que le vaccin anti-grippal soit disponible, celui-ci doit être réalisé dès que disponible sans attendre que l'épidémie grippale soit installée.

Pour la vaccination contre le pneumocoque, Il n'existe pas actuellement de données permettant de recommander la pratique de revaccinations dès lors que le patient a bénéficié de la séquence de vaccination suivante : une vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué VPC13 puis une dose de vaccin polysidique non conjugué VPP23 2 mois après. Les **vaccins vivants atténués** sont contre-indiqués sous immunosuppresseurs à cause d'un risque de réversion de l'atténuation du virus ou de la bactérie liée au traitement. Une dose de Pneumovax peut être proposée à 5 ans sans caractère obligatoire chez les sujets à haut risque.

ANNEXE 7. MON PATIENT A UN DIAGNOSTIC DE SEP VA ÊTRE TRAITÉ PAR TERIFLUNOMIDE/ DIMETHYLFUMARATE/FINGOLIMOD/ MITOXANTRONE/CLADRIBINE. QUELLES SONT LES RECOMMANDATIONS CONCERNANT SES VACCINATIONS ?

Mise en route d'un traitement sans caractère d'urgence chez un patient naïf de traitement.

Mise à jour du **calendrier vaccinal** dans les 6 à 8 semaines avec une attention particulière concernant les vaccins vivants atténués (Varicelle, ROR) avant la mise en route du traitement. Le schéma vaccinal VZV allonge le délai à 3 mois.

Les **vaccins inertes** peuvent être réalisés mais leur efficacité peut être diminuée.

Le rattrapage de vaccination anti-méningocoque C (et dans certaines régions A, C, W, Y) est recommandée chez l'adulte de moins de 24 ans et chez le voyageur.

Une vaccination anti-pneumococcique est fortement recommandée avec en premier le Prevenar13 et en deuxième (à 8 semaines) le Pneumovax. Un rappel à 5 ans pour le pneumo23 est aussi conseillé chez les patients à haut risque.

La vaccination antigrippale est fortement recommandée.

Mise en route d'un traitement sans caractère d'urgence chez un patient sous immunomodulateur (IFN, AG) antérieurement

Idem, sans suspendre le traitement de fond.

Mise en route d'un traitement sans caractère d'urgence chez un patient sous immunosuppresseur antérieurement

Les vaccins vivants atténués seront ici contre indiqués.

La vaccination antigrippale nécessitera 1 injection annuelle dès que le vaccin est disponible.

La vaccination contre le VHB observe le même schéma qu'en population générale.

Mise en route d'un traitement avec caractère d'urgence

Il est impératif de vérifier le statut vaccinal et d'organiser les rappels nécessaires en fonction de l'administration et du mode d'action du produit. Il est possible de les effectuer après le début du traitement mais leur efficacité risque d'être diminuée. Il est recommandé également de maintenir les rappels **diph-térie-tétanos polio à 25, 45, 65 ans puis** tous les dix ans y compris chez l'adulte jeune.

La **vaccination de l'entourage** (grippe, VZV) de ces patients et des soignants les prenant en charge est particulièrement importante.

ANNEXE 8. MON PATIENT A UN DIAGNOSTIC DE SEP VA ÊTRE TRAITÉ PAR NATALIZUMAB. QUELLES SONT LES RECOMMANDATIONS CONCERNANT SES VACCINATIONS ?

Mise en route d'un traitement sans caractère d'urgence chez un patient naïf de traitement

Mise à jour du **calendrier vaccinal** dans les 6 à 8 semaines avec une attention particulière concernant les vaccins vivants atténués (Varicelle, ROR, fièvre jaune) avant la mise en route du traitement.

Le schéma vaccinal VZV allonge le délai à 3 mois.

Le rattrapage de vaccination anti-méningocoque C est recommandée chez l'adulte de moins de 24 ans et chez le voyageur.

Une vaccination antipneumococcique est fortement recommandée avec en premier le Prevenar13 et en deuxième (à 8 semaines) le Pneumovax. Un rappel à 5 ans pour le VPP23 est aussi envisageable chez les sujets à haut risque. La vaccination antigrippale annuelle est fortement recommandée

Les vaccins vivants atténués seront ici contre indiqués.

Il est recommandé également de maintenir les rappels **diph-térie-tétanos polio** tous les dix ans y compris chez l'adulte jeune.

La **vaccination de l'entourage** de ces patients et des soignants les prenant en charge est particulièrement importante.

ANNEXE 9. MON PATIENT A UN DIAGNOSTIC DE SEP VA ÊTRE TRAITÉ PAR OCRÉLIZUMAB/ ANTICD20. QUELLES SONT LES RECOMMANDATIONS CONCERNANT SES VACCINATIONS ?

Mise en route d'un traitement sans caractère d'urgence (>10 semaines) chez un patient naïf de traitement.

Mise à jour du **calendrier vaccinal** dans les 6 à 8 semaines avec une attention particulière concernant les vaccins vivants atténués (Varicelle, ROR, fièvre jaune) avant la mise en route du traitement.

Le schéma vaccinal VZV allonge le délai à 3 mois.

La vaccination contre l'hépatite B est recommandée pour les patients séronégatifs pour le VHB et avec facteurs de risque d'acquisition.

Le rattrapage de vaccination anti-méningocoque C est recommandée chez l'adulte de moins de 24 ans et chez le voyageur.

Une vaccination antipneumococcique est fortement recommandée avec en premier le Prevenar13 et en deuxième (à 8 semaines) le Pneumovax. Un rappel à 5 ans pour le VPP23 est aussi envisageable chez les sujets à haut risque.

La vaccination antigrippale est fortement recommandée.

Mise en route d'un traitement sans caractère d'urgence chez un patient sous immunomodulateur (IFN, AG) antérieurement

Idem, sans suspendre le traitement de fond.

Mise en route d'un traitement sans caractère d'urgence chez un patient sous immunosuppresseur antérieurement

Les vaccins vivants atténués seront ici contre indiqués.

Mise en route d'un traitement avec caractère d'urgence

Mise à jour du **calendrier vaccinal pour les vaccins inertes au moins 3 mois après la dernière perfusion et au moins un mois avant la prochaine** en contre indiquant les vaccins vivants atténués (Varicelle, ROR, fièvre jaune) du fait de la mise en route du traitement immunosuppresseur.

La vaccination antiVHB nécessitera un schéma vaccinal identique à celui de la population générale.

Le rattrapage de vaccination anti-méningocoque C est recommandée chez l'adulte de moins de 24 ans et chez le voyageur.

Une vaccination anti-pneumococcique est fortement recommandée avec le VPC13 au moins deux semaines avant de débiter le traitement. L'injection du VPP23 sera faite entre 15 jours et 1 mois avant la prochaine injection. Un rappel à 5 ans pour le VPP23 est aussi recommandé (au moins 3 mois après une injection et entre 15 jours et 1 mois avant la prochaine injection). La vaccination antigrippale annuelle est fortement recommandée.

Si le traitement par anti-CD20 est déjà commencé au moment de la vérification des vaccins : Se rapprocher le plus possible d'un délai de 6 mois après la dernière perfusion pour les vaccins inertes.

Laisser un délai de 1 mois après un VVA avant de débiter le traitement (6 semaines pour l'ocrelizumab). Laisser 15 jours après une vaccination par un vaccin inerte avant de faire une perfusion du traitement.

ANNEXE 10. PRATIQUES PROPOSÉES POUR LA VACCINATION DES PERSONNES ATTEINTES D'UNE MALADIE AUTO-IMMUNE OU INFLAMMATOIRE CHRONIQUE, À METTRE EN PLACE DÈS LE DÉBUT DE LEUR PRISE EN CHARGE

Le médecin traitant et le médecin spécialiste sont responsables de la bonne application des recommandations vaccinales chez ces patients.

Vérifier systématiquement le carnet de vaccination et effectuer les mises à jour nécessaires dès que possible, selon les recommandations du calendrier vaccinal en vigueur.

Vacciner tous les patients contre les infections à pneumocoque (avec le vaccin polysidique conjugué suivi du vaccin non conjugué) **et contre la grippe saisonnière** (avec le vaccin inactivé injectable, jamais avec le vaccin vivant administré par voie nasale).

Les vaccins inactivés peuvent être administrés sans restriction particulière.

Les vaccins vivants viraux (ROR, varicelle et fièvre jaune) font l'objet de contre-indications et de précautions particulières (voir infra). Le BCG est systématiquement contre-indiqué.

Avant de vacciner, s'assurer de la bonne tolérance des vaccinations antérieurement reçues, informer le patient et recueillir son consentement pour la vaccination

Après avoir vacciné, aucun suivi particulier n'est recommandé. Toutefois, si un effet indésirable grave ou inattendu est observé, il doit être déclaré aux services de pharmacovigilance (même s'il ne s'agit que d'une suspicion d'effet indésirable).

Les « **bolus** » de **corticoïdes** contre-indiquent l'administration d'un vaccin vivant durant les trois mois qui suivent.

Vaccination de l'entourage familial et des personnels de santé au contact d'un patient immunodéprimé : L'entourage immédiat est défini comme toute personne vivant sous le même toit ou susceptible d'assurer la garde (assistante maternelle, famille, garde-malade,...) et les personnels de santé susceptibles de les prendre en charge

ANNEXE 11. GROUPE FRANCE4MS (ORDRE ALPHABÉTIQUE POUR LA SFSEP)

Coordination : Christine Lebrun-Fréney (Nice), Sandra Vukusic (Lyon) et Jérôme De Seze (Strasbourg).

Lecteurs : Bertrand Bourre (Rouen), Olivier Casez (Grenoble), Jonathan Ciron (Toulouse), Mikael Cohen (Nice), Nicolas Collongues (Strasbourg), Charlotte Davenas (Lyon), Nathalie Derache (Caen), Anne Marie Guennoc (Tours), Nawal Hadhoum (Lille), Celine Louapre (Paris), Adil Maarouf (Marseille), Guillaume Mathey (Nancy), Laure Michel (Rennes), Elisabeth Maillart (Paris), Sophie Pittion (Nancy), Aurélie Ruet (Bordeaux), Sandrine Wiertlewski (Nantes).
Coordinateurs : Xavier Ayrignac (Montpellier), Caroline Bensa (Paris), Emmanuelle Le page (Rennes), Jean-Christophe Ouallet (Bordeaux), Eric Thouvenot (Nimes), Helene Zephir (Lille)

Cotuteurs : Bertrand Audoin (Marseille), Eric Berger (Besancon), Patricia Bernady (Bayonne), David Brassat (Toulouse), Bruno Brochet (Bordeaux), Philippe Cabre (Fort de France), Jean Philippe Camdessanché (Saint-Étienne), Marc Coustans (Saint-Malo), Marc Debouverie (Nancy), Gilles Edan (Rennes), Ziyad Elias (Toulon), Jean Marc Faucheux (Agens), Olivier Gout (Paris), Patrick Hautecoeur (Lomme), Olivier Heinzlef (Poissy-Saint Germain), Pierre Labauge (Montpellier), David Laplaud (Nantes), Emmanuelle Leray (Rennes), Laurent Magy (Limoges), Claude Mekies (Toulouse), Marc Merienne (Saint Malo), Thibaut Moreau (Dijon), Caroline Papeix (Paris), Evelyne Planque (Epinal), Jean Pelletier (Marseille), Audrey Rico-Lamy (Marseille), Bruno Stankoff (Paris), Patricia Tourniaire (Avignon), Patrick Vermersch (Lille).

Validation : Victor Abadie (Chalon), Abdullatif Alkhedr (Amiens), Florence Ader (Lyon), Catherine Achour (Metz), Hael Alchaar (Nice), Frédéric Andreux (Bourges), Géraldine Androdiat (Lyon), Laurence Gignoux (Lyon), Roxane Arjmand (Dijon), Dominique Audry (Chalon sur Saone), Dominique Aufauvre (Clermont-ferrand), Charles Autreaux (Lille), Marc Bailbe (Montpellier), Michel Benazet (Toulouse), Djamel Bensmail (Garches), Yann Bertagna (Bastia), Damien Biotti (Toulouse), Anne Blanchard-Dauphin (Lille), Julien Bonenfant (Rennes), Mikael Bonnan (Pau), Bernard Bonnemain (Nantes), Florent Borgel (Grenoble), Elisabeth Botelho-Nevers (Saint-Étienne), Ségolène Boucly (Bagnole), Clémence Boutière (Marseille), Pierre Branger (Caen), Saskia Bresch (Nice), Véronique Breuil (Nice), Hélène Brugeilles (Paris), Pierre Bugnon (Dijon), Clarisse Carra-Dalière (Montpellier), Jean-Marie Chamouard

(Paris), Bénédicte Chassande (Orleans), Pauline Chataignier (Brive), Mohamed Chbicheb (Narbonne), Amandine Chenet (Nantes), Pierre Clavelou (Clermont-ferrand), Renato Colamarino (Vichy), Irène Coman (Bobigny), Patrick-René Corail (Martinique), Sylvie Courtois (Mulhouse), Alain Creange (Créteil), Eric Creisson (Toulouse), Nathalie Daluzeau (Lisieux), Jérôme de Seze (Strasbourg), Raphael Depaz (Paris), Lucas Divio (Dijon), Xavier Douay (Lille), Cécile Dulau (Bordeaux), Françoise Durand-Dubief (Lyon), Ombeline Fagniez (Poissy), Marc Faucher (Bruges), Manuella Fournier (Nice), Marc Frenay (Nice), Amandine Gagneux-Brunon (Saint-Étienne), Philippe Gaida (Bordeaux), Paola Galli (Martinique), Philippe Gallien (Rennes), Joel Gaudelus (Paris), Dominique Gault (Strasbourg), Annick Gayou (Talence), Margaux Genevray (Rennes), Arnaud Gentil (Dijon), Julien Gere (Chambery), Marianne Giroux (Valenciennes), Pascale Givron (Clermont-ferrand), Jérôme Grimaud (Chartres), Anne-Marie Guennoc (Tours), Marie Jaeger (Grenoble), Séverine Jeannin (Martinique), Laurent Kremer (Strasbourg), Arnaud Kwiatkowski (Lomme), Céline Labeyrie (Kremlin Bicetre), Sylvain Lachaud (Cannes), Isabelle Laffont (Montpellier), Caroline Lanctin-Garcia (Nantes), Julien Lannoy (Lille), Livia Lanotte (Strasbourg), Dominique Latombe (Lyon), Michel Lauxerois (Clermont-ferrand), Pascal Lejeune (La roche sur Yon), Philippe Lejoyeux (Bourg-en-bresse), Benjamin Lemonnier (Breteville), Catherine Lubetzki (Paris), Catherine-Marie Loche (Créteil), Berro Mada (Caen), Eric Manchon (Gonesse), Romain Marignier (Lyon), Philippe Marque (Toulouse), Aude Maurousset (Tours), André-Michel Milor (Limoges), Xavier Moisset (Clermont-ferrand), Alexis Montcuquet (Limoges), Nathalie Morel (Annecy), Mohsen Moussa (Limoges), Jean-Pierre Naudillon (Bordeaux), Marie Normand (Toulouse), Pascal Olive (Martinique), Olivier Outterycq (Lille), Clément Pacault (Grenoble), Ivania Patry (Fontenay sous bois), Delphine Peaureaux (Toulouse), Bertrand Pichon (Paris), Marie-Caroline Pouget (Lyon), Valérie Pourcher (Paris), Caroline Radot (Hyères), Isabelle Robert (Rennes), Fanny Rocher (Nice), Alexis Ruet (Caen), Claude Saint-Val (Paris), Jean-Yves Salle (Limoges), Anne Salmon (Rennes), Eric Sartori (Lorient), Stéphane Schaeffer (Caen), Frédéric Taithe (Clermont-ferrand), Christophe Tizon (Villeneuve Saint-Georges), Ayman Tourbah (Reims), Mathieu Vaillant (Grenoble), Simon Vidil (Setes), Abir Wahab (Créteil), Marie-Hélène Warter

(Strasbourg), Basile Wittwer (Metz), Benjamin Wiplosz (Paris), Christophe Zaenker (Strasbourg). **Fiches pratiques** : Olivier Casez (Grenoble), Mikael Cohen (Nice), Christine Lebrun-Frény (Nice), Guillaume Mathey (Nancy), Valérie Pourcher (Paris), Audrey Rico-Lamy (Marseille), Sandra Vukusic (Lyon).

ANNEXE 12. MATÉRIEL COMPLÉMENTAIRE

Le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <https://doi.org/10.1016/j.praneu.2019.10.001>.

POUR EN SAVOIR PLUS

- [1] Lebrun C, Vukusic S, pour le groupe SFSEP et SPILF FRANCE4MS. Argumentaires des recommandations « Vaccinations et SEP ». [Disponible sur : SFSEP.org].
- [2] Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdes V, Vukusic S, for the Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001;344: 319–326.
- [3] Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2018. Ministère de la Santé. [Disponible sur : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf].
- [4] Club rhumatismes et inflammations (CRI). Fiches pratiques et recommandations. [Disponible sur : www.cri-net.com/].
- [5] Haut conseil de la santé publique. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques : recommandations (rapport). [6] <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>
- [7] Lebrun C, Vukusic S pour France4MS et la SFSEP. Immunization and multiple sclerosis: recommendations from the French Multiple Sclerosis Society. *Rev Neurol*. 2019. [Article sous presse].
- [8] Rutschmann OT, McCrory DC, Matchar DB. Immunization panel of the multiple sclerosis council for clinical practice guidelines. Immunization and MS: a summary of published evidence and recommendations. *Neurology*. 2002;59:1837–1843.
- [9] Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations. Haut Conseil de la Santé Publique. 2014.[10] <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>