

Acceptabilité et sécurité des injections multiples

Le présent document est une version largement adaptée par les soins de l'Organisation panaméricaine de la Santé pour la Région des Amériques ; il est tiré de la version originale du document préparé par le sous-groupe de communication du groupe de gestion des vaccinations (IMG, de son sigle en anglais) à l'appui de l'objectif 2 du Plan stratégique pour l'éradication de la poliomyélite et la phase finale 2013-2018.

Pour en savoir plus sur l'introduction du VPI, le retrait du VPO et le renforcement du programme de vaccination systématique, voir : www.paho.org/inmunización/polio



Organisation
Panaméricaine
de la Santé



Organisation
mondiale de la Santé
BUREAU RÉGIONAL DES
Amériques

Introduction

Dans le monde entier, on se rapproche de plus en plus d'une éradication effective de la poliomyélite. Au cours des 30 dernières années, des efforts constants ont été déployés pour réaliser des vaccinations en masse et atteindre une couverture large et homogène et ainsi concrétiser cet objectif. Grâce à de multiples interventions et à la mobilisation sociale de millions de personnes, depuis 1991, la Région des Amériques a réussi à stopper la circulation du poliovirus ; il est toutefois nécessaire de consentir un dernier effort pour que les enfants du monde entier soient exempts de cette maladie qui cause la mort et une incapacité grave.

Selon toutes les indications, le virus sauvage de la poliomyélite de type 2 a été éradiqué de la planète mais les virus de type 2 liés au vaccin antipoliomyélitique oral continuent de provoquer des flambées sporadiques de poliovirus circulant dérivé du vaccin (PCDVc) dans certains pays et des cas de poliomyélite paralytique associée au vaccin (PPAV). Par conséquent, la composante de type 2 du vaccin antipoliomyélitique oral (VPO) représente un risque plus qu'un avantage et entrave les efforts consentis à l'échelle mondiale pour éradiquer la maladie.

En janvier 2013, le Comité exécutif de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a approuvé les objectifs, les buts et le calendrier du Plan stratégique pour l'éradication de la poliomyélite et la phase finale 2013-2018. Le plan comprend quatre objectifs :

1. détection des poliovirus et interruption de leur transmission
1. renforcement des systèmes de vaccination et **retrait du VPO**
2. confinement des poliovirus et certification de l'interruption de leur transmission
3. planification de la transmission des acquis de la lutte contre la poliomyélite.

Engagé dans la réduction maximale des risques dérivés du retrait du VPO, le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE), qui conseille l'OMS en matière de vaccination, a recommandé à tous les pays d'interrompre progressivement l'administration du VPO de type 2 tout en introduisant, avant la fin 2015, au moins une dose du vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI) dans leurs programmes de vaccination systématique.

L'introduction du VPI dans ces programmes trouve son fondement dans les prémisses suivantes :

- elle contribuera à la phase finale de l'éradication de la poliomyélite
- elle réduira les risques associés au retrait du VPO
- elle maintiendra l'immunité contre le virus de la poliomyélite de type 2 tandis que le VPO sera retiré du marché mondial.

Le Groupe consultatif technique (GCT) sur les maladies évitables par la vaccination recommande, dans l'idéal, que les pays administrent le VPI lors des premier et deuxième contacts vaccinaux, suivi de deux ou trois doses de vaccin antipoliomyélitique oral. Si un pays décide d'introduire une seule dose de VPI, il doit l'administrer lors du premier contact vaccinal, puis administrer trois ou quatre doses de VPO, comme l'illustre le tableau suivant :

Calendrier séquentiel recommandé par le GCT pour l'introduction du vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI)

Calendrier	Admin. initiale		Rappel		
	1 ^{er}	2 ^e	3 ^e	1 ^{er}	2 ^e
Première option	VPI	VPI	VPO	VPO	VPO
Autre possibilité	VPI	VPO	VPO	VPO	VPO

Comment faire savoir qu'un nouveau vaccin injectable sera introduit dans le programme de vaccination systématique ?

Il faut concevoir et mettre en œuvre, en même temps que l'on prépare et met en marche l'introduction du VPI, une stratégie de communication et de mobilisation sociale visant les publics internes et externes.

Pour introduire le VPI, il faut garantir que la population (surtout les parents et les personnes s'occupant de nouveau-nés) reçoive une information adéquate au moment opportun de sorte qu'elle cherche à obtenir des soins de santé et facilite la vaccination des enfants.

Il est tout aussi important que la stratégie de communication tienne compte du public interne (professionnels, agents et promoteurs de santé) en tant que cible primordiale de ses objectifs et de ses ressources.

Les personnels de santé sont les premiers promoteurs de la vaccination ; leur rôle en tant qu'élément qui porte les parents ou aidants à s'informer et à accepter la vaccination de leurs enfants est primordial.

En l'absence d'une information opportune et adéquate, il est possible que les parents ou aidants ne comprennent pas pourquoi leurs enfants auraient besoin d'un autre vaccin antipoliomyélitique et qu'ils s'inquiètent de l'administration de plusieurs injections lors d'une même visite.

Il est indéniable que la peur des piqûres est très courante et répandue dans la société ; on sait aussi que la peur des aiguilles et des injections atteint les enfants et leurs parents sur un plan d'égalité.

Malgré l'absence de contre-indications à l'administration de vaccins simultanément ou dans la même extrémité (à condition que les injections soient séparées de 2,5 cm ou d'un pouce), les mères et les personnels soignants se préoccupent de plus en plus de la douleur infligée à l'enfant et des éventuelles réactions localisées.

Il est donc de plus en plus nécessaire d'engager un processus de communication sociale adéquat et de diffuser certaines pratiques pour réduire la douleur durant la vaccination car, de plus en plus, plusieurs vaccins doivent être administrés simultanément.

Comment administrer des injections multiples ?

Lorsqu'il est nécessaire d'administrer trois injections à un nourrisson durant la même visite, les deux premiers vaccins sont administrés dans un muscle, à une distance minimale de 2,5 cm entre les sites d'injection, et le troisième vaccin est administré dans l'autre muscle.

Les programmes de vaccination qui prévoient des injections multiples lors de la même visite s'appuient sur des informations de sécurité et d'efficacité produites sur plusieurs années, avant et après leur autorisation, y compris sur des études concernant l'administration de vaccins en parallèle.

Avantages de la vaccination multiple

L'administration de plusieurs vaccins à un enfant durant la même visite présente trois avantages importants :

1. **Protection des enfants** : si l'on vaccine les enfants aussitôt que possible, on les protège au cours des premiers mois de la vie, lorsqu'ils sont les plus vulnérables. Souvent, les maladies sont plus graves chez les nourrissons.
2. **Moins de visites de vaccination** : l'administration simultanée de vaccins signifie, pour les parents ou aidants, une économie de temps et une réduction des visites répétées à l'établissement sanitaire pour les besoins de la vaccination.

3. **Efficacité accrue** : les prestataires de services de santé peuvent fournir des services plus efficaces et en fournir d'autres si l'on réduit le temps consacré à l'administration de vaccins.
4. **Mayor eficiencia**: Los proveedores de atención sanitaria pueden prestar más eficientemente sus servicios y brindar otros servicios de salud si se reduce el tiempo que dedican a aplicar vacunas.

Dans de nombreux pays, les enfants reçoivent de multiples vaccins injectables qui sont administrés simultanément

À l'échelle planétaire, la majeure partie des pays à revenus moyens et élevés administrent de multiples vaccins injectables depuis plus de dix ans et ce, sans aucun effet indésirable sur les nourrissons ou les programmes de vaccination dans ces pays. Les données issues de ces pays corroborent les recommandations formulées sur la sécurité et l'acceptation des injections multiples. Par exemple, aux États-Unis d'Amérique, les nourrissons reçoivent souvent au moins trois injections à chacune des visites au cours desquelles ils reçoivent la primo-vaccination.

Avec l'introduction du vaccin antipneumococcique et, dernièrement, du VPI, plus de pays ont commencé à introduire des doses multiples dans leur programme de vaccination systématique. Ainsi, en Afrique du Sud, c'est ce qui se passe depuis 2009 et, au Brésil, cela fait plus de 2 ans que l'on administre trois injections simultanées.

Étude de cas : le Brésil

Au Brésil, la stratégie de communication visant les personnels soignants, les associations professionnelles, les personnalités influentes et les parents comprenait des matériels et des messages centrés sur la sécurité des injections multiples. Un an après l'introduction du vaccin, les preuves étaient irréfutables : l'acceptation généralisée des injections multiples s'est traduite par une couverture du VPI (plus de 90 %) proche de celle du vaccin triple contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (DTC).

À l'échelle nationale, la surveillance des réactions indésirables après la vaccination a démontré que les injections multiples sont bien tolérées et ne sont pas accompagnées d'un plus grand nombre de réactions indésirables (en particulier la fièvre, des convulsions ou des épisodes d'hypotonie et d'hyporéactivité). vulsiones o episodios de hipotonía e hiporreactividad).

Les questions courantes des professionnels de la santé, des parents et des aidants au sujet des injections multiples

En général, l'administration de plusieurs vaccins ou d'injections simultanées suscite des questions ou des inquiétudes chez les professionnels de la santé et les chefs de famille.

Les questions et inquiétudes qui reviennent le plus souvent sur ce sujet sont :

- une préoccupation quant à la douleur que ressentira l'enfant durant la vaccination, exprimée comme suit : « L'enfant ressentira-t-il plus de douleur ou d'inconfort ? »
- une confiance à l'égard de l'efficacité du vaccin, exprimée comme suit : « Les vaccins multiples seront-ils aussi efficaces que lors d'une administration séparée ? »
- une préoccupation quant aux effets indésirables, exprimée comme suit : « Est-ce qu'il y a plus de chances que l'enfant ait une réaction indésirable ? »

En conséquence, les responsables des programmes de vaccination doivent être prêts à fournir des informations sur ces inquiétudes et questions ; quant aux professionnels de la santé, ils doivent être prêts et en mesure de répondre aux questions que poseront les parents ou aidants sur les vaccins multiples. Le présent document aidera les responsables des programmes de vaccination et les prestataires à répondre aux questions les plus courantes.

Les professionnels de la santé ont une influence décisive sur l'acceptation des vaccins par les parents et les aidants

Les travaux de recherche et les données issues de l'expérience ont démontré que les recommandations formulées par un professionnel de santé à l'intention des parents et aidants sont très importantes pour ce qui est de l'administration de vaccins multiples. Il est certain que les parents seront favorables à ce que leurs enfants reçoivent des injections multiples lors d'une visite à l'établissement sanitaire si la personne qui administre le vaccin le recommande avec enthousiasme et est en mesure de répondre précisément à leurs questions et de dissiper leurs inquiétudes ayant trait à la sécurité et à l'efficacité de la vaccination multiple.

L'enfant ressentira-t-il plus de douleur ou d'inconfort durant la vaccination en cas d'injections multiples ?

Les personnels de santé doivent reconnaître qu'en effet, il est probable que les enfants aient un peu plus mal ou ressentent plus d'inconfort lorsqu'ils reçoivent des injections multiples. Toutefois, il faut leur rappeler que ces malaises dus à la vaccination sont passagers et que même une seule injection peut aussi causer douleur ou inconfort ; par

il faut leur rappeler que ces malaises dus à la vaccination sont passagers et que même une seule injection peut aussi causer douleur ou inconfort ; par conséquent, l'enfant remarquera rarement la douleur ou les troubles causés par les autres injections.

conséquent, l'enfant remarquera rarement la douleur ou les troubles causés par les autres injections. Si l'on administre des vaccins inscrits au programme de vaccination en les répartissant sur des visites plus nombreuses, les enfants auront plus d'occasions de ressentir la douleur ou l'inconfort qui accompagnent habituellement la vaccination.

Comment faire en sorte que les parents acceptent que leurs enfants reçoivent deux ou plusieurs injections durant la même visite de vaccination ?

Les personnels soignants peuvent faire trois choses pour que les parents coopèrent davantage et soient plus disposés à ce que leurs enfants reçoivent deux ou plusieurs doses de vaccin en une visite :

- 1. Manifester leur soutien :** pour gagner la confiance et une acceptation accrue de la part des parents ou aidants, il est indispensable que les personnels soignants soutiennent ou approuvent de manière explicite l'administration d'injections multiples.
- 2. Répondre clairement aux questions :** les personnels soignants doivent être capables de répondre convenablement aux questions et préoccupations exprimées par les parents ou aidants au sujet de la sécurité des injections multiples, de l'efficacité des vaccins et des troubles ou douleurs ressentis par l'enfant.
- 3. Réduire au minimum la douleur pendant la vaccination :** les personnels soignants doivent adopter des mesures appropriées pour causer le moins de douleur possible lors de l'administration du vaccin.

Il importe de rappeler que si plus de visites pour la vaccination sont nécessaires, les enfants auront plus d'expériences stressantes et douloureuses. En plus, lorsque les vaccinations sont espacées, le chef de famille ou l'aidant est obligé de prévoir plus de rendez-vous dans l'établissement de santé et y amener l'enfant à plusieurs reprises, ce qui complique aussi les choses. En cas de rendez-vous manqué pour quelque motif que ce soit, les nourrissons sont exposés à diverses maladies dangereuses.

Que peuvent faire les personnels soignants pour réduire au minimum la douleur occasionnée par des injections multiples lors de la vaccination ?

Les personnels soignants peuvent suivre certaines procédures pour réduire au minimum la douleur résultant de l'administration d'injections multiples. Selon les études menées en la matière, les procédures ci-après contribuent à cet objectif :

1. maintenir l'enfant en position assise pour recevoir les injections ou demander à un soignant de le tenir dans ses bras pendant l'administration du vaccin
2. exercer une pression à côté du site de l'injection avant d'administrer le vaccin et pendant l'injection
3. administrer d'abord le vaccin le moins douloureux en cas d'administration de deux vaccins injectables en une seule visite au service de vaccination ou cabinet médical

4. administrer une injection intramusculaire rapide, sans inspirer
5. allaiter le nourrisson durant et après l'administration du vaccin ou lui donner des liquides sucrés
6. employer des techniques distractives.

Comment réduire le risque de réactions localisées et d'abcès après la vaccination ?

Si l'on suit les recommandations suivantes, on peut réduire considérablement les éventuelles erreurs dues au programme et, par conséquent, conserver la confiance des parents à l'égard de la vaccination :

1. employer des seringues stériles
2. administrer le vaccin correctement : vérifier la date de péremption du flacon, conserver les vaccins à la température adéquate et éviter de les congeler
3. appliquer la technique de l'injection correcte et veiller à espacer les sites d'injection d'au moins 2,5 cm (1 pouce)
4. ne pas masser le site après l'injection.

Les enfants peuvent-ils recevoir deux ou trois vaccins injectables en une même visite ou consultation médicale sans risque ?

Oui. Les enfants sont vaccinés lorsqu'ils sont jeunes, lorsqu'ils sont plus susceptibles de contracter la poliomyélite, la diphtérie, la coqueluche et des infections à l'*Haemophilus influenzae* et aux pneumocoques. Les programmes de vaccination comprenant des injections multiples en une même visite s'appuient sur des informations de sécurité et d'efficacité obtenues durant plusieurs années, avant et après l'approbation de ce protocole, y compris des études sur l'administration de vaccins en parallèle.

Le système immunitaire d'un nourrisson est tout à fait prêt à réagir face aux quantités minuscules d'antigènes affaiblis ou morts (bactéries et virus) transmis par les vaccins. Toutefois, si le nouveau-né est exposé aux maladies sans être vacciné, son système immunitaire peut ne pas être en mesure de les combattre.

Ne serait-il pas plus sûr de répartir les vaccins entre plusieurs visites ou consultations médicales ?

Non. Le fait de séparer les vaccinations et de les espacer expose les nourrissons plus longtemps. De plus, les données scientifiques disponibles indiquent que l'administration simultanée de vaccins multiples n'a aucun effet indésirable sur le système immunitaire des enfants sains. On a réalisé de nombreuses études pour comprendre les effets de l'administration de diverses combinaisons de vaccins simultanément : elles ont révélé que les vaccins qui sont recommandés sont aussi efficaces lorsqu'ils sont administrés en parallèle que lorsqu'ils le sont séparément.

On a réalisé de nombreuses études pour comprendre les effets de l'administration de diverses combinaisons de vaccins simultanément : elles ont révélé que les vaccins qui sont recommandés sont aussi efficaces lorsqu'ils sont administrés en parallèle que lorsqu'ils le sont séparément.

Le VPI est-il efficace et sûr lorsqu'il est administré simultanément avec d'autres vaccins ?

Oui. Il est aussi efficace lorsqu'il est administré seul que lorsqu'il l'est en même temps que d'autres vaccins. Le VPI ne compromet pas une bonne réponse immunitaire aux autres vaccins ; le fait de l'administrer en même temps que d'autres vaccins est aussi sûr que le fait d'administrer ces mêmes vaccins sans le VPI.

Peut-on administrer le VPI durant la même visite, conjointement avec les vaccins DTC/pentavalent, antipneumococcique conjugué ou antirotavirus ?

Oui. Le VPI peut être administré avec les autres vaccins qui sont souvent administrés aux nourrissons au cours des visites de vaccination systématique. Le VPI peut être administré conjointement avec le DTC ou le pentavalent, le vaccin contre l'*Haemophilus influenzae de type b*, le vaccin contre l'hépatite B, le vaccin contre le rotavirus et le vaccin antipneumococcique conjugué.

Existe-t-il des preuves que l'injection simultanée de certains vaccins peut accroître le risque de réactions indésirables ?

Dans la majorité des cas, les injections multiples ne font encourir aucun risque accru de réactions indésirables. Toutefois, une étude publiée récemment a conclu que l'administration simultanée du vaccin antipneumococcique conjugué (PCV13) et du vaccin antigrippal trivalent constitué de virus inactivés a causé une incidence accrue de fièvre chez les enfants de moins de 12 mois et des crises de convulsions fébriles chez les enfants âgés de 1 à 2 ans. Il convient de confronter ces risques à celui de contracter l'une de ces maladies si l'on décide de reporter la vaccination.

Aux États-Unis par exemple, pays où l'étude citée a été menée, le groupe consultatif national sur les vaccins continue de recommander la vaccination simultanée.

Comme indiqué précédemment, de nombreuses études ont prouvé que le fait d'ajouter l'administration du VPI n'augmente pas l'incidence de fortes réactions indésirables.

Le fait d'administrer tant de vaccins à un enfant en très bas âge n'aurait-il pas pour effet d'accabler le système immunitaire d'un nourrisson et de l'affaiblir à un point tel qu'il cesse de fonctionner convenablement ?

Il n'existe aucune indication que les vaccins pour enfants qui sont recommandés auraient pour effet de « surcharger » le système immunitaire. En revanche, dès leur naissance, les nouveau-nés et nourrissons sont exposés chaque jour à de nombreux virus et bactéries. Les aliments qu'ils consomment introduisent de nouvelles bactéries dans leur organisme ; leurs bouches et narines abritent de nombreuses bactéries et lorsqu'un nourrisson porte sa main ou d'autres objets à la bouche plusieurs fois en l'espace d'une heure à peine, il expose son système immunitaire à encore plus

Comme indiqué précédemment, de nombreuses études ont prouvé que le fait d'ajouter l'administration du VPI n'augmente pas l'incidence de fortes réactions indésirables.

d'antigènes. Lorsqu'un enfant contracte un rhume, il s'expose à une quantité de 4 à 10 antigènes et les infections bactériennes de la gorge et des amygdales (par exemple la pharyngo-amygdalite à streptocoque) entraînent une exposition à environ 25 ou 30 antigènes.

Le rapport *Adverse Events Associated with Childhood Vaccines* (Effets indésirables associés aux vaccins pour enfants), publié en 1994 par l'Institut de médecine des États-Unis, établit ce qui suit : « Face à ces événements normaux, il semble peu probable que le nombre d'antigènes contenus dans les vaccins pour enfants (...) puissent représenter une surcharge considérable pour le système immunitaire et aboutir à une immunodépression. »

Bibliographie

Frequently Asked Questions about Multiple Vaccinations and the Immune System. Vaccine Safety website: <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Vaccines/multiplevaccines.html>

Children's Hospital of Philadelphia. Too many vaccines? What you should know. Philadelphie : Children's Hospital of Philadelphia. Disponible sur : <http://www.chop.edu/service/vaccine-education-center/vaccine-safety/vaccines-and-immune-system.html>. Consulté le 6 janvier 2015.

Kolasa K, Bisgard KM, Prevots DR, Desai SN, Dibling K. Parental attitudes toward multiple poliovirus injections following a provider recommendation. *Public Health Rep.* 2001;116(4):282-8. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1497352/>. Consulté le 6 janvier 2015.

Offit PA, Quarles J, Gerber MA, Hackett CJ, Marcuse EK, Kollman TR, et al. Addressing parents' concerns: Do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? *Pediatrics.* 2002;109(1):124-9. Disponible sur : <http://pediatrics.aappublications.org/content/109/1/124.full>. Consulté le 6 janvier 2015.

Organisation panaméricaine de la Santé. La réduction de la douleur lors de les injections des vaccins et le risque de réactions locales et des abcès. *Bulletin d'immunisation.* 2013; 35(3):1-6. Disponible sur : http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=28068&Itemid=&lang=fr. Consulté le 6 janvier 2015.

Organisation panaméricaine de la Santé. Guía Práctica: introducción de la vacuna inactivada contra la poliomielitis (IPV). Washington, D.C.: OPS ; 2014. Disponible sur : http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=27708&Itemid=270&lang=es. Consulté le 6 janvier 2015.

Organisation panaméricaine de la Santé. Les questions sur la vaccination que les professionnels des soins de santé posent le plus souvent. *Bulletin d'immunisation.* 2010 (32/4): 7. Disponible sur : <http://www2.paho.org/hq/dmdocuments/2011/>

[SNF3204.pdf](#). Consulté le 6 janvier 2015. [TNT: what is the difference between this reference and the one cited at the end?]

Ramsay DS, Lewis M. Developmental change in infant cortisol and behavioral response to inoculation. *Child Develop.* 1994;65:1491-1502. Disponible sur : <http://www.jstor.org/stable/1131513>. Consulté le 6 janvier 2015.

Siegrist CA. Neonatal and early life vaccinology. *Vaccine.* 2001;19(25-26): 3331-46. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11348697>. Consulté le 6 janvier 2015.

Stockwell MS, Broder K, LaRussa P, Lewis P, Fernandez N, Sharma D, et al. Risk of fever after pediatric trivalent inactivated influenza vaccine and 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *J Am Med Assoc Pediatr.* 2014;186(3):211-9. Disponible sur : <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1809378>. Consulté le 6 janvier 2015.

Taddio A, Ilersich AL, Ipp M, Kikuta A, Shah V, HELPinKIDS Team. Physical interventions and injection techniques for reducing injection pain during routine childhood immunizations: systematic review of randomized controlled trials and quasi-randomized controlled trials. *Clin Ther.* 2009; 31(Suppl 2):S48-76. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19781436>. Consulté le 6 janvier 2015.

Taddio A, Appleton M, Bortolussi R, Chamber C, Dubey V, Halperin S, et al. Reducing the pain of childhood vaccination: an evidence-based clinical practice guideline. *Can Med Assoc J.* 2010;182(18). Disponible sur : <http://www.cmaj.ca/content/182/18/E843.full>. Consulté le 6 janvier 2015.

U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Frequently asked questions about multiple vaccinations and the immune system. Vaccine Safety website. s.f. Disponible sur : <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Vaccines/multiplevaccines.html>. Consulté le 6 janvier 2015.

Organisation mondiale de la Santé. Immunization in practice. A practical resource guide for healthcare workers. Geneva: WHO; 2004.

« Les questions sur la vaccination que les professionnels des soins de santé posent le plus souvent ». Bulletin d'immunisation. Août 2010 ; Vol. XXXII. No 4 (p. 7) et www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/D/vacc_admin.pdf .