



GR/IDIST
GROUPE INFECTIOLOGIE DERMATOLOGIQUE ET INFECTIONS
SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES

ACTUALITES BIBLIOGRAPHIQUE EN MALADIES INFECTIEUSES

Numéro 9 – Mars 2022

(Version longue)

Auteurs : Jonathan Krygier, Agathe Nouchi, Romain Blaizot, Clélia Vanhaecke, Charles Cassius, Florence Poizeau, Antoine Bertolotti pour le GrIDIST

Nombre de mots : 2843

Préambule : La veille bibliographique du GrIDIST a pour vocation d'apporter des nouveautés clinique, physiopathologique, diagnostique et thérapeutique sur les maladies infectieuses dermatologiques et vénériennes. Voici une sélection d'articles du 1^{ème} trimestre 2022.

Émergence d'un nouveau génotype de *Trichophyton mentagrophytes* résistant aux antifongiques

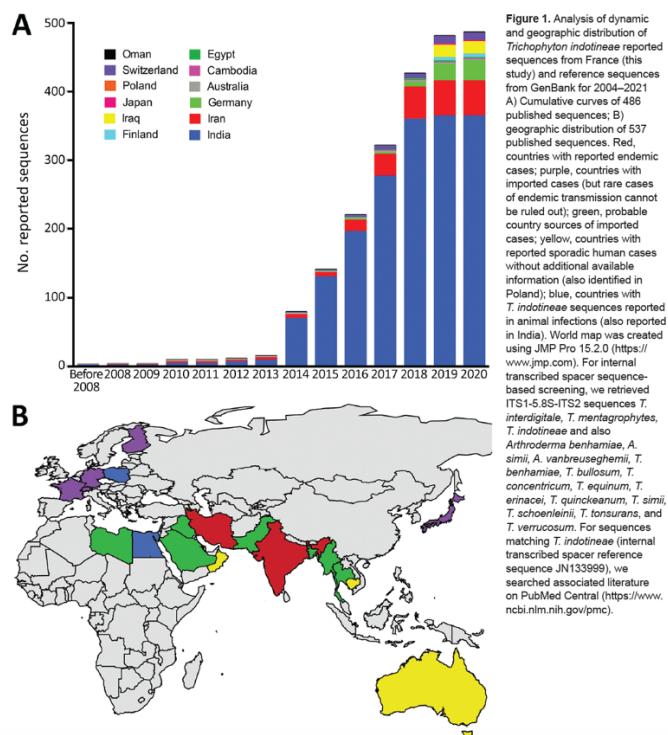
Depuis quelques années, des cas de dermatophytoses étendues résistantes à la terbinafine sont décrits essentiellement en Asie et plus récemment en Europe. Les caractéristiques mycologiques et moléculaires de ces dermatophytes ont amené à la création d'une nouvelle espèce, le *Trichophyton indotinae*. Cette espèce est endémique en Iran et dans le sous-continent indien. Elle est actuellement en dissémination mondiale depuis l'Asie via les flux migratoires. Deux équipes Françaises décrivent ces infections chez des patients revenant tous du sous-continent Indien.

Jabet et al. [1] ont décrit en France 10 patients atteints de dermatophytose cutanée à *Trichophyton indotinae*. Sur ces 10 patients, 8 avaient été traités par terbinafine orale, et la moitié n'a pas répondu ou a connu une rechute après cette cure de terbinafine. Le gène codant pour la squalène époxydase (la cible de la terbinafine,) des *Trichophyton indotinae* de ces non-répondeurs a été séquencé et des mutations par substitution (Phe397Leu et Leu393Ser) ont été mises en évidence semblant conférer la résistance à la terbinafine.

Dellièvre et al. [2] ont décrit 7 cas de dermatophytose cutanée profuse résistant à la terbinafine. Sur 2282 dermatophytoses vues en consultation en 2018-2019 à l'Hôpital Saint-Louis à Paris, 350 (15,3%) étaient dues à *T. mentagrophytes* ; parmi elles, 7 (2,0%) étaient résistantes à la terbinafine. À nouveau, des mutations dans le gène codant pour la squalène époxydase étaient retrouvées et le séquençage permettait d'identifier *T. indotinae*. Les patients étaient traités par itraconazole, mais un échec clinique et microbiologique était constaté chez 4 patients.

La mise en évidence de cette espèce en France est d'autant plus inquiétante qu'elle a été retrouvée en Allemagne chez un couple qui n'avait pas voyagé en pays d'endémie, ce qui alarme sur le risque de diffusion en Europe. De plus, si la transmission interhumaine du *Trichophyton indotinae* apparaît être largement majoritaire, sa détection chez des animaux accreditte l'hypothèse d'un réservoir animalier dont une transmission zoonotique n'est pas à exclure.

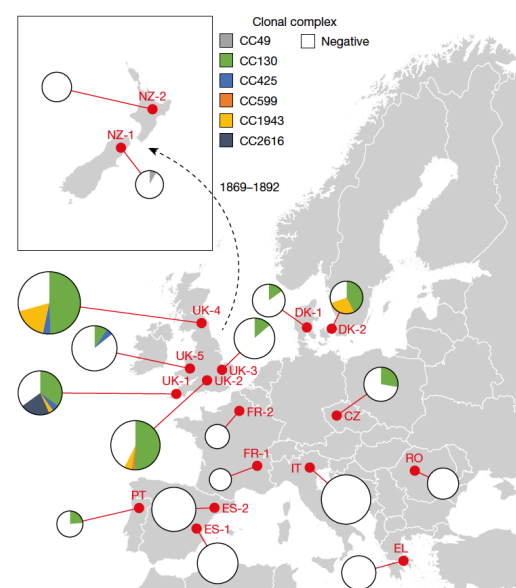
Les dermatologues et mycologues ne doivent donc pas méconnaître l'apparition en France de ces nouveaux dermatophytes résistant à la terbinafine. Il est fortement préconisé de réaliser un prélèvement mycologique avant tout traitement de dermatophytie, afin de les identifier pour en ralentir la progression en Europe.



La résistance à la méticilline a précédé l'arrivée des antibiotiques

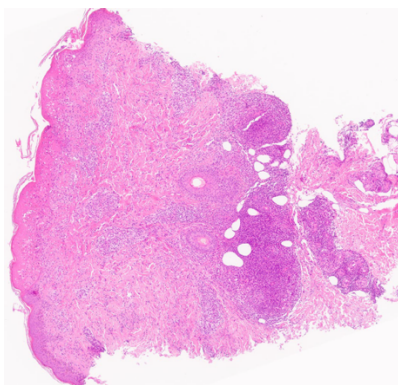
Le *Staphylocoque* résistant à la méticilline (SARM) est un enjeu de santé publique, responsable de 171 000 infections invasives chaque année en Europe. Il a été identifié en 1960, après l'introduction de la méticilline et représente le fer de lance de la lutte contre les infections aux germes dit multi résistants. La résistance aux betalactamines est médiée par les gènes *mecA* et *mecC* qui codent pour des protéines de transport PBP2a et PBP2c. Larsen et al. [3] ont étudié les différents clones du gène *mecC* au sein des SARM (SARM*mecC*) de hérissons en Europe et Nouvelle Zélande. La prévalence des SARM*mecC* était importante en Angleterre, République tchèque et Danemark (50% des prélèvements d'hérisson) et nulle en France, Grèce, Italie, Roumaine et Espagne. Les auteurs identifiaient chez les hérissons la présence d'un dermatophyte, le *Trichophyton erinacei*, naturellement producteur de 2 betalactamines : une pénicilline G et un acide 6-penicillanique. La mise en culture du SARM en présence du *Trichophyton* a montré que la présence d'un gène *mecC* muté diminuait la sensibilité du SARM aux antibiotiques produits par le *Trichophyton*. L'étude phylogénétique des SARM*mecC* a permis d'estimer la présence d'un clone de SARM*mecC* (CC1943) dès le début du 19^{ième} siècle, soit bien avant l'utilisation des betalactamines. L'utilisation des antibiotiques a ensuite contribué à l'émergence de variants résistants, à partir des mutants existants, avec des mutations différentes. Enfin les auteurs démontrent que la dissémination de ces SARM*mecC* reste localisé chez les hérissons et dans les quelques cas humains rapportés.

Cet impressionnant travail met en lumière l'importance d'avoir un point de vue global dit « one health » dans la lutte contre l'antibiorésistance, prenant ainsi en compte les écosystèmes animaux, naturels et humains.



Eruption de PLEVA-like associée à une infection à SARS-CoV-2.

De nombreuses manifestations cutanées satellites du SARS-CoV-2 ont été décrites. Dans cette étude, Gianotti et al. [4] rapportaient 10 cas d'éruption papulo-purpurique, évoquant un pityriasis lichénoïde varioliforme aigu (PLEVA) apparu entre mai et décembre 2020. L'âge médian était de 10,2 ans. La présentation clinique comportait des papules purpuriques de 2 à 6 mm, évoluant pas poussées de lésions nécrotiques et crouteuses mimant ainsi un PLEVA. Ces lésions touchaient majoritairement le tronc. Les lésions cutanées régressaient spontanément en 8,8 semaines en moyenne. Des signes tels que de la fièvre, une asthénie, des arthralgies, des céphalées ou de la toux étaient retrouvés chez 6 patients. Trois PCR SARS-CoV-2 naso-pharyngée étaient positives parmi les 8 réalisées. L'ensemble des autres explorations biologiques étaient normales ou négatives. L'histologie montrait un infiltrat lymphocytaire accompagné dans 5 cas d'une dermatose de l'interface, de nécroses kératinocytaires avec un infiltrat marqué autour des annexes ecclines. L'immunomarquage anti SARS-CoV-2 nucléocapside montrait un marquage de la glande ecclrine.



Recommandations européennes pour la prise en charge des infections à *Mycoplasma genitalium*

Le *Mycoplasma genitalium* (MG) est responsable de 10 à 36% des infections génitales masculines (non gonocoque (NG) non chlamydia (CT)). Il est également rapporté dans les cervicites et inflammations pelviennes chroniques. Jensen et al. [5] rapportent ici les dernières recommandations européennes 2021 de prise en charge de cette infection.

Quand rechercher le MG ?

- Homme: en cas d'urétrite/d'orchépididymite si patient < 50 ans / anorectite si NG et CT négatifs,
- Femme : Cervicite/métrorragies/anorectite si NG et CT négatifs/dysurie non expliquée,
- Dépistage des femmes enceintes avant un avortement mécanique (Grade 2B).

Il est recommandé de tester les partenaires des personnes dépistées MG+

Comment rechercher le MG ?

- PCR sur premier jet d'urine chez l'homme et auto test vaginal chez la femme,
- PCR sur prélèvement rectal si symptômes et recherche de chlamydia et gonocoque négative,
- Pas de testing pharyngé (Grade 1D).

Tous les prélèvements positifs à MG doivent être suivis d'une recherche de résistance aux macrolides (Grade 1B)

Comment traiter le MG ?

- Infection non compliquée à MG sensible aux macrolides : Azithromycine 500 mg J1 puis 250 mg/j de J2 à J4 (Grade 1B) ou Josacine 500 mg 3 fois par jour pendant 10 jours (Grade 2C). En 2^{ème} intention si persistance : Moxifloxacine 400 mg/j pendant 7 jours,
- Infection non compliquée à MG résistant aux macrolides : Moxifloxacine 400 mg/j pendant 7 jours (Grade 1B),
- En 3^{ème} intention si échec Moxifloxacine : Pristinamycine 4 g/j pendant 10 jours / Minocycline ou Doxycycline 100 mg x 2 par jours pendant 14 jours,
- Infection compliquée : Moxifloxacine 400 mg/j pendant 14 jours.

Quelles sont les mesures associées

- Les partenaires doivent être traités avec le même traitement que le cas index,
- Les autres IST doivent être dépistées,
- Rapports sexuels protégés jusqu'au test de contrôle,
- Un test de contrôle de guérison doit être réalisé, au minimum 3 semaines après le traitement.

Certains auteurs rapportent des troubles de la fertilité en lien avec le MG. D'autres équipes proposent un traitement par azithromycine 1g J1 puis 500mg J2 et J3. La résistance à la moxifloxacine est rapportée jusqu'à 30% des souches, notamment en Asie du Sud-Est. Elle grimpe progressivement aussi en France. Le dépistage du MG chez des cas seulement symptomatiques est étroitement lié à la crainte de l'utilisation trop large des fluoroquinolones en médecine ambulatoire et ainsi de voir l'émergence de bactéries multirésistantes. L'antibiorésistance semble selon certaines équipes différentes selon le genre et le type de sexualité questionnant, entre autres, sur le dépistage des femmes asymptomatiques en âge de procréer.

La méthodologie employée pour la réalisation de ces recommandations ne sont pas explicitées. Elles semblent s'apparenter davantage à un avis d'expert. Certains des auteurs présentent des liens d'intérêts.

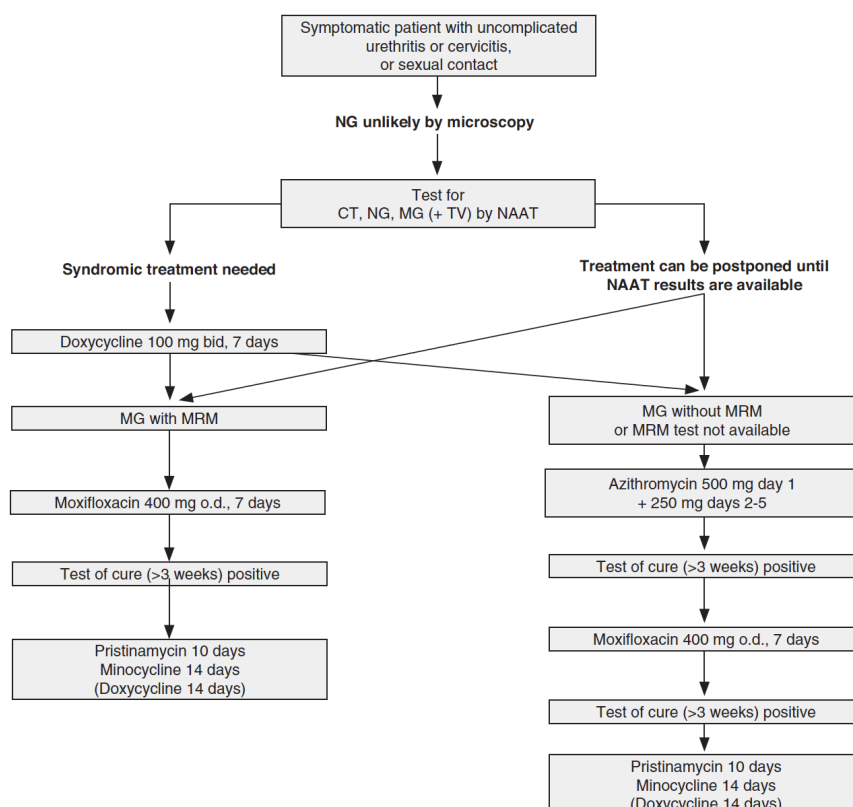


Figure 1 Summary of *Mycoplasma genitalium* diagnosis and treatment. NG, *Neisseria gonorrhoeae*; CT, *Chlamydia trachomatis*; MG, *Mycoplasma genitalium*; TV, *Trichomonas vaginalis*; NAAT, nucleic acid amplification test; MRM, macrolide resistance mutation.

Efficacité et tolérance du vaccin quadrivalent contre l'HPV chez les hommes, données à long terme.

L'efficacité du vaccin quadrivalent contre l'HPV chez les jeunes garçons a été bien démontrée pour la prévention des infections aux HPV oncogènes 6.11 16 et 18. Goldstone et al. [6] rapportaient ici l'efficacité à plus de 10 ans de l'essai randomisé multicentrique évaluant l'efficacité du vaccin quadrivalent versus placebo chez des hommes hétérosexuels entre 16 et 23 ans et chez des homosexuels masculins (HSH) entre 16 et 26 ans. Un examen clinique annuel était réalisé, une cytologie anale pour les HSH, éventuellement complétée par une biopsie des zones suspectes avec génotypage HPV. Les hommes ayant été dans le groupe placebo initial ont eu accès à la vaccination à la fin de la période d'étude (groupe catch up). Sur les 4065 participants à l'étude initiale, 1373 ont réalisés l'ensemble du suivi au long cours, 709 du groupe vacciné et 664 du groupe catch up. La durée médiane de suivi dans le groupe vacciné était de 10 ans après la première dose et de 5.2 ans dans le groupe catch up. L'incidence des condylomes ou autres lésions génitales HPV induites était de 0 dans le groupe vacciné au cours du suivi au long cours vs 137 et 140 cas/10 000 personnes/an dans le groupe placebo initial. Chez les HSH l'incidence des néoplasies anales intraépithéliales était de 20 vs 906/10 000 personnes/an. Dans le groupe catch up, il n'y a pas de nouvelles lésions génitales HPV induites et une incidence de néoplasie intra épithéliale anale plus faible (101.3 cas/10000 personnes/an vs 886 lors de la période initiale de l'étude avant la vaccination de ce groupe). Au cours du suivi, aucun cas de néoplasie anale de haut grade intraépithéliale n'a été rapporté dans le groupe vacciné et 5 cas dans le groupe catch up. Aucun effet indésirable sévère n'a été rapporté en lien avec le vaccin. *Cette extension des données confirme l'efficacité du vaccin HPV chez les jeunes garçons. Elle plaide en faveur d'une vaccination chez les hommes ayant déjà rencontré l'HPV au vu des données sur le groupe « catch up ».*

Recherche de toxine de diphtérie : y penser même en absence de voyage

Selon les recommandations OMS, la présence de toxine en cas d'isolation de *Corynebactérie* ne doit être recherchée qu'en cas de voyage récent en zone peu vaccinée. Dans certains pays où *C. diphteriae* est de plus en plus fréquemment isolée sur des prélèvements cutanés ou pulmonaires, certains cas toxinogènes pourraient passer inaperçus. Marshall et al. [7] ont mené une étude rétrospective de toutes les souches de *C. diphteriae* isolées entre 2010 et 2019 au Canada. Une recherche de toxine était systématiquement conduite en cas de prélèvement positif et une enquête autour du cas menée en cas de présence de toxine.

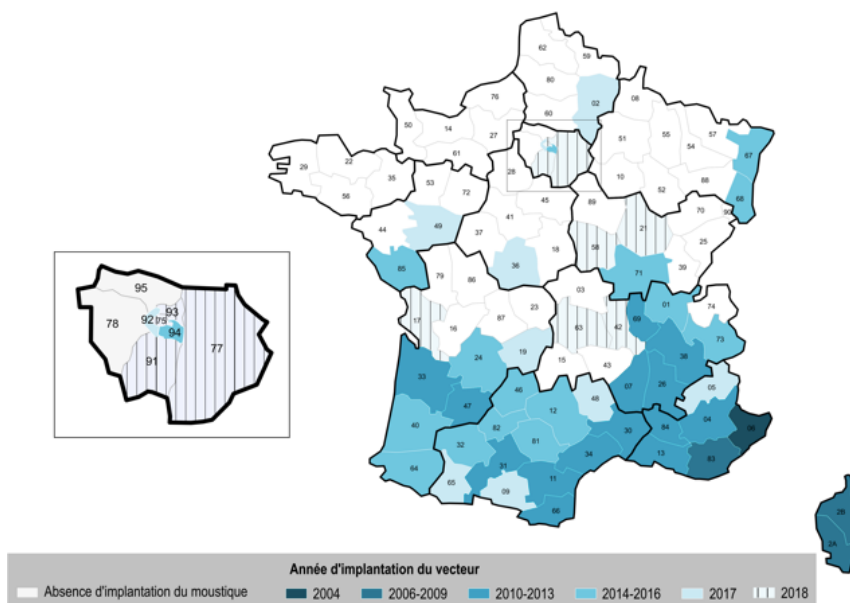
Au total, 145 échantillons revenaient positifs à *C. diphteriae*, dont 82,4% d'échantillons cutanés. Parmi ces souches, 4,9% étaient toxinogènes (7 cas). Aucun cas de diphtérie respiratoire n'était rapporté, mais trois cas de diphtérie cutanée toxinogène étaient détectés entre 2017 et 2019, les enquêtes épidémiologiques n'étant réalisées que depuis 2017. Dans les trois cas, le statut vaccinal était à jour et aucun voyage n'était rapporté dans les six mois précédents. Il s'agissait à chaque fois d'une plaie surinfectée, avec dans un cas une co-infection par *S. aureus* et *S. pyogenes*. L'enquête autour des trois cas retrouvant une colonisation asymptomatique dans les contacts de deux d'entre eux (9/35 et 6/41), pour la plupart respiratoires.

*Cette étude illustre un risque, faible mais peut-être sous-estimé, de formes cutanées toxinogènes de diphtérie, en dehors de tout voyage en zone d'endémie. Auparavant, le dernier cas autochtone en Amérique du Nord remontait à 1972. La découverte d'un cas de diphtérie cutanée justifie un envoi de la souche pour recherche de toxine en centre de référence, une sérothérapie en cas de toxine positive et un dépistage des cas contacts. Attention toutefois, dans cet article, les auteurs considèrent comme diphtérie cutanée certaines atteintes polymicrobiennes. Il s'agit d'une confusion fréquente dans la littérature. Une diphtérie cutanée au sens dermatologique du terme est une atteinte monomicrobienne, découlant d'un syndrome toxinique, sans la présence d'autres germes pathogènes comme *S. aureus* et présentant classiquement (mais pas toujours) une pseudo-membrane grisâtre sur l'ulcère.*

La dengue peut déclencher des accidents cardio-vasculaires graves

Wei et al. [8] ont conduit une étude populationnelle afin d'estimer le risque d'accidents cardio-vasculaires déclenchés par la dengue à partir de la base médico-administrative de Taïwan. Un design « self-controlled case-series » était utilisé. L'analyse principale comparait l'incidence d'événements cardio-vasculaires dans la semaine suivant le début de l'infection (période « à risque ») à l'incidence d'événements cardio-vasculaires survenus entre un an avant et un an après l'infection (à l'exclusion de la période « à risque »). Entre 2009 et 2015, 65 906 patients avaient eu la dengue; parmi eux, 1 247

avaient eu un accident cardiovasculaire entre 1 an avant et 1 an après la dengue. Le risque était significativement plus élevé dans la semaine suivant le début de l'infection : le ratio de taux d'incidence était de 10,9 intervalle de confiance à 95% (IC₉₅ 6,8-17,5) pour les AVC hémorragiques, 15,6 (IC₉₅ 12,4-19,5) pour les AVC ischémiques, 13,5 (IC₉₅ 10,1-18,1) pour les syndromes coronariens aigus et 27,2 (IC₉₅ 22,7-32,7) pour les insuffisances cardiaques. Le risque diminuait rapidement la deuxième semaine et n'était plus significatif après 14 jours. Les accidents cardio-vasculaires étaient observés principalement chez des patients de plus de 60 ans (78,5%), mais l'effet déclencheur de la dengue était significatif même avant 40 ans. Ce risque pourrait être dû à l'effet direct du virus sur les cellules endothéliales et le tissu cardiaque, ou pourrait résulter de la réponse inflammatoire de l'hôte, comme le risque de syndrome coronarien aigu observé avec la grippe. *La dengue est transmise par un Aedes. L'Aedes albopictus est apparu en 2004 en France métropolitaine et il est implanté dans 51 départements en 2019. Seuls quelques épisodes de transmission en France métropolitaine ont pour l'instant été identifiés, mais le risque de diffusion de la dengue dans les pays occidentaux, à la population à plus fort risque cardiovasculaire que les habitants des zones d'endémie actuelle, pourrait rendre cette question essentielle. Elle sévit régulièrement dans plusieurs départements et régions d'outre-mer.*



Département et année d'implantation du vecteur *Aedes albopictus* en France métropolitaine (source : Santé Publique France)

***Francisella salinarina* : un nouvel agent responsable de tularémie ulcéro-glandulaire**

Francisella tularensis est l'agent bien connu de la tularémie, notamment responsable chez l'Humain d'infections cutanées associant ulcération et adénopathie satellite. Les autres espèces de *Francisella* ne sont classiquement pas pathogènes pour l'Homme. Dans ce cas clinique, Hennebique et al. [9] rapportaient une première infection humaine à *Francisella salinarina*. Il s'agissait d'un homme de 76 ans, ayant reçu en 2017 un diagnostic de leucémie myélo-monocytaire aigue. Après une première cure de chimiothérapie par azacitidine et en contexte de prophylaxie antibiotique par cotrimoxazole sur une aplasie aigue fébrile, le patient développait des lésions ulcéro-croûteuses de deux doigts de la main gauche, associées à une adénopathie axillaire homolatérale. Les hémocultures aérobie retrouvaient un coccobacille gram-négatif, non identifiable en spectrométrie. La PCR 16S retrouvait une *Francisella spp.* Le traitement était modifié pour de la doxycycline 200mg/j puis du cotrimoxazole, permettant une apyrexie. La souche de *Francisella* était adressée au centre national



de référence. Après culture en gélose chocolat et PCR, un séquençage du génome complet identifiait *Francisella salinarum*. L'antibiogramme montrait une sensibilité à la doxycycline mais une résistance au cotrimoxazole. Cette espèce est connue pour causer des infections systémiques chez les poissons et a été détectée dans de l'eau salée ou saumâtre en Chine et aux États-Unis.

Les auteurs ne rapportent malheureusement pas de mode de contamination pour ce patient, qui ne présentait pas de lien évident avec des poissons ou l'eau salée. L'identification de souche de Francisella et la réalisation d'antibiogramme est important dans le traitement de ces formes particulières de tularémie, notamment chez les immunodéprimés.

Mélioïdoses importées par des sprays d'aromathérapie

La mélioïdose, provoquée par la bactérie *Burkholderia pseudomallei* est une infection associée à une exposition aquatique ou tellurique en zone tropicale. La contamination se fait par inhalation, ingestion ou passage percutané. Les manifestations cliniques sont multiples et incluent des abcès cutanés parfois afebriles ainsi que des pneumonies, infections urinaires, encéphalites et sepsis accompagnés ou non d'abcès organiques. La mélioïdose est rare en zone non-tropicale et le plus souvent liée à un voyage en Asie du Sud ou du Sud-Ouest. Gee et al. [10] ont rapporté 4 cas de mélioïdose sévères chez des américains sans notion de voyage récent. La même souche bactérienne était retrouvée chez tous ainsi que dans un diffuseur d'huiles essentielles, importé d'Inde et retrouvé chez l'un d'entre eux. Le diagnostic de mélioïdose repose sur la culture bactérienne d'échantillons prélevés au patient selon sa clinique (pus, sang, urines...). Les cultures par automates peuvent parfois initialement confondre le *Burkholderia pseudomallei* avec le *Chromobacterium violaceum*, l'*Ochrobactrum anthropi* ou avec d'autres espèces de burkholderia, d'aeromonas, d'acinetobacter ou de pseudomonas. Une telle première réponse ne doit donc pas exclure la possibilité de mélioïdose. Ce diagnostic ne doit pas non plus être exclu si le patient ne rapporte pas de voyage récent en zone endémique. Enfin, ce diagnostic est notamment à considérer chez un patient avec des symptômes aigus, en particulier, respiratoires ou neurologiques sans réponse à un traitement initial.

Méthodologie : Les articles décrits ont été identifiés par le groupe de veille bibliographique du GrIDIST à travers la lecture des articles parus au 1^{er} trimestre 2022 des revues suivantes (NEJM, LANCET infectious disease, LANCET, LANCET GLOBAL HEALTH, BJD, JAMA, JEADV, JAAD, STI, STD, CID, J Clinical microbiology et PNTD, INT J STD AIDS, OFID) et adressage d'experts. Tous les résumés des articles sélectionnés en première lecture sont accessibles sur le site du GrIDIST. Une sélection finale est proposée après discussion avec le référent de la section infectiologique des Annales de Dermatologie et Vénérologie dans cette revue.

Remerciements : Docteur Pascal Del-Giudice et Professeur Olivier Chosidow

Conflit d'intérêt : Les auteurs ne déclarent pas de conflit d'intérêt

Références :

- [1] Jabet A, Brun S, Normand A-C, Imbert S, Akhouni M, Dannaoui E, et al. Extensive Dermatophytosis Caused by Terbinafine-Resistant Trichophyton indotineae, France. Emerg Infect Dis 2022;28:229–33. <https://doi.org/10.3201/eid2801.210883>.
- [2] Dellièrre S, Joannard B, Benderdouche M, Mingui A, Gits-Muselli M, Hamane S, et al. Emergence of Difficult-to-Treat Tinea Corporis Caused by Trichophyton mentagrophytes Complex Isolates, Paris, France. Emerg Infect Dis 2022;28:224–8. <https://doi.org/10.3201/eid2801.210810>.
- [3] Larsen J, Raisen CL, Ba X, Sadgrove NJ, Padilla-González GF, Simmonds MSJ, et al. Emergence of methicillin resistance predates the clinical use of antibiotics. Nature 2022;602:135–41. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04265-w>.
- [4] Gianotti R, Restano L, Cutrone M, Colonna C, Fellegara G, Debernardi I, et al. Papulo-purpuric dermatitis of childhood: a distinct PLEVA-like eruption associated to SARS-CoV-2

- infection. Clinical, histopathological and immunohistochemical study of 10 cases. *Pediatr Dermatol* 2021;38:1185–90. <https://doi.org/10.1111/pde.14777>.
- [5] Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H, Wilson J, Unemo M. 2021 European guideline on the management of *Mycoplasma genitalium* infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022. <https://doi.org/10.1111/jdv.17972>.
- [6] Goldstone SE, Giuliano AR, Palefsky JM, Lazcano-Ponce E, Penny ME, Cabello RE, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent HPV vaccine in men: results of an open-label, long-term extension of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2022;22:413–25. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00327-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00327-3).
- [7] Marshall NC, Baxi M, MacDonald C, Jacobs A, Sikora CA, Tyrrell GJ. Ten Years of Diphtheria Toxin Testing and Toxigenic Cutaneous Diphtheria Investigations in Alberta, Canada: A Highly Vaccinated Population. *Open Forum Infect Dis* 2022;9:ofab414. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab414>.
- [8] Wei K-C, Sy C-L, Wang W-H, Wu C-L, Chang S-H, Huang Y-T. Major acute cardiovascular events after dengue infection-A population-based observational study. *PLoS Negl Trop Dis* 2022;16:e0010134. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010134>.
- [9] Hennebique A, Caspar Y, Maurin M, Boisset S, Pelloux I, Gallego-Hernanz MP, et al. Ulceroglandular Infection and Bacteremia Caused by *Francisella salinarum* in Immunocompromised Patient, France. *Emerg Infect Dis* 2022;28:465–7. <https://doi.org/10.3201/eid2802.211380>.
- [10] Gee JE, Bower WA, Kunkel A, Petras J, Gettings J, Bye M, et al. Multistate Outbreak of Melioidosis Associated with Imported Aromatherapy Spray. *N Engl J Med* 2022;386:861–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116130>.