

STRATEGIE STATISTIQUE DU LABORATOIRE D'ECOPATHOLOGIE*

Françoise LESOURRET (1) et B. FAYE (1)

RESUME : Le traitement des données d'enquêtes épidémiologiques relatives à la vache laitière est situé dans le cadre des analyses exploratoires. Des stratégies de dépouillement sont proposées, qui suivent les principes de ces analyses, au travers d'exemples de problèmes méthodologiques (diversité des facteurs explicatifs des maladies, dualité de l'objet de recherche -individu/troupeau, prise en compte du temps comme dimension de variation des phénomènes étudiés). Des modèles de représentation adaptés à ces stratégies sont évoqués, notamment l'analyse des correspondances avec variables instrumentales, dont l'application à l'explication d'un profil de qualité bactériologique du lait est détaillée.

SUMMARY : The data processing of ecopathological surveys on dairy cows is presented in the framework of exploratory analyses. Processing strategies fitting in with these analyses are proposed, through examples of methodological problems (diversity of explanatory factors, duality of the research object - cow/herd, consideration of time as a major variation axis). Models adapted to these strategies are displayed, with emphasis on correspondence analysis with instrumental variables applied to the explanation of milk bacteriology.

*
* *

La recherche en écopathologie s'appuie sur des études en situation réelle réalisées par l'intermédiaire d'enquêtes, dont la succession permet l'investigation progressive des relations entre un ensemble de paramètres et un ou plusieurs événements pathologiques. L'enquête ne s'appuie ni sur la provocation d'évènements à étudier, ni sur la maîtrise des facteurs de variation connus et/ou indésirables. En conséquence, les outils statistiques couramment utilisés dans le cadre expérimental (analyses de la variance) ne paraissent pas toujours adaptés. La recherche en écopathologie doit donc être particulièrement à l'écoute des méthodes nouvelles de traitement de données en plein développement.

(1) INRA, CNRZ de Theix, Laboratoire d'Ecopathologie, 63122 Saint Genès Champanelle, France.

* Texte de l'exposé présenté lors de la réunion du 27 mars 1991.

CADRE GENERAL DE LA RECHERCHE EN ECOPATHOLOGIE A L'INRA

Les enquêtes écopathologiques réalisées par le laboratoire d'écopathologie concernent essentiellement la vache laitière. La durée des observations est de 4 années afin de disposer d'un échantillon suffisant d'individus ayant commencé et terminé leur vie productive pendant ce laps de temps : les vaches laitières sont en effet réformées en moyenne en France, après 3 lactations.

L'enquête écopathologique continue (EEPC/1978-1982) intéressait 82 élevages laitiers en provenance de 7 départements français très différents dans leur système de production dominant. Les informations étaient collectées en priorité à l'échelle de l'élevage et seulement 25 % des animaux étaient soumis à des mesures individuelles (profils métaboliques, coproscopie, sérologie...) en fonction du rythme saisonnier. La pathologie considérée dans cette étude n'était pas représentée par une maladie ou un syndrome particulier, mais par la "pathologie globale" c'est-à-dire l'ensemble des troubles sanitaires survenant dans l'exploitation. Les objectifs de l'E.E.P.C. [Barnouin, 1980] étaient :

- D'établir la hiérarchie des fréquences des maladies d'élevage,
- D'étudier l'évolution des maladies dans l'espace et le temps,
- De mettre en évidence des associations pathologiques,
- De mettre en évidence les facteurs de risque des maladies majeures.

L'enquête écopathologique Bretagne (E.E.P.B./1986-1991) concerne 47 élevages laitiers intensifiés tous situés dans 3 départements bretons. Certaines informations sont recueillies à l'échelle du troupeau, mais la priorité est accordée aux mesures individuelles (profils métaboliques, notes, alimentation, événements sanitaires...) réalisées en fonction du rythme physiologique propre. La pathologie est ciblée dans la période du péri-partum, phase de fragilité maximale de la vache laitière. Les grands objectifs de l'E.E.P.B. [Faye et al., 1989] sont :

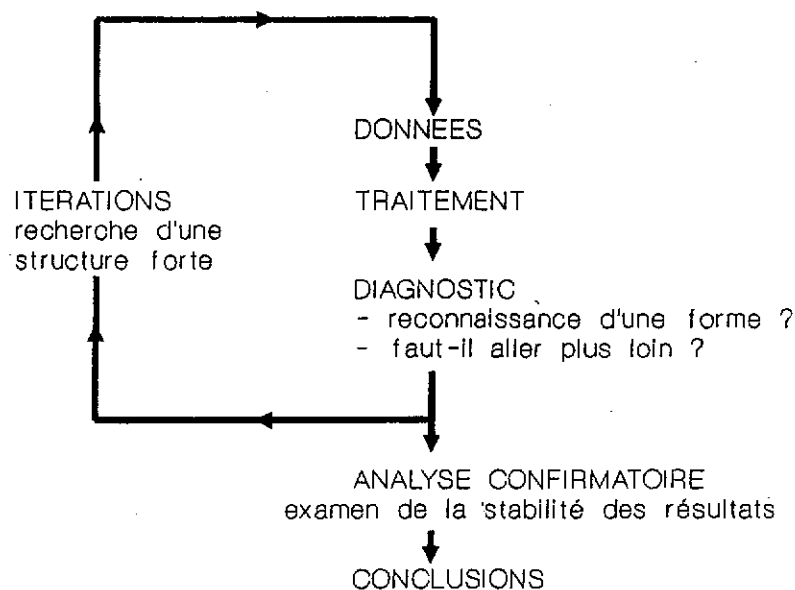
- L'étude des facteurs de risque des maladies du péri-partum,
- La caractérisation des animaux à risque.

Ces deux études présentent des objectifs de même nature, à savoir la reconnaissance de structures au sein d'un système complexe d'information structuré par le temps, et contenant de performances sanitaires, des performances zootechniques, l'ensemble des paramètres de l'environnement géoclimatique et technico-économique.

Le traitement des données appartient, compte-tenu de cette nature d'objectifs, à la famille des analyses exploratoires. L'E.E.P.B. peut en outre profiter de l'existence du nouveau paradigme statistique de Mallows et Tukey [1982 ; cf aussi Hommes, 1985] qui marie analyse exploratoire et analyse confirmatoire. Les différentes étapes de cette stratégie sont schématisées à la figure 1. L'étape de traitement proprement dite se décompose en plusieurs phases :

- Présentation (description) des données,
- Reconnaissance de configurations,
- Explication des configurations (formulation d'hypothèses).

Figure 1 : Analyse exploratoire et analyse confirmatoire
[d'après Mallows et Tukey, 1982 ; Holmes, 1985].



Ces phases sont réalisées grâce à quelques principes majeurs :

- Décomposition et simplification de l'information à traiter,
- Ajustement (choix de modèles),
- Structuration en escalade (une image précise de la structure n'est souvent obtenue qu'au prix d'itérations successives).

Ces principes majeurs seront illustrés de manière implicite dans les lignes qui suivent, où nous présentons des exemples de problèmes méthodologiques, de démarches et d'outils afférents issus de nos études (E.E.P.C. : traitements réalisés : E.E.P.B. : réflexions sur le traitement ou traitements préliminaires). Nous évoquerons en outre l'analyse confirmatoire à propos de l'E.E.P.B.

PROBLEMES METHODOLOGIQUES, DEMARCHES ET OUTILS

COMPLEXITE, NIVEAUX D'ECHELLE ET NATURE DES FACTEURS EXPLICATIFS

Deux types d'objectifs méthodologiques peuvent être facilement identifiés dans les deux enquêtes, indépendamment de l'unité statistique concernée qui peut être l'individu ou l'élevage :

1. L'explication d'une performance unique, sanitaire (maladie, paramètre métabolique...) ou zootechnique (les interrelations entre performances sanitaires et performances zootechniques sont un objet d'étude implicite, comme dans beaucoup d'investigations épidémiologiques sur les vaches laitières) ;

2. L'explication d'un ensemble de performances sanitaires (associations pathologiques, profil métabolique, profil de qualité bactériologique du lait).

Explication est pris au sens large ici : il s'agit de la confrontation à des variables concomitantes qui peuvent être, en particulier, l'espace ou le temps.

Dans les cas 1 et 2 , il s'agit souvent de réduire la multiplicité et la redondance des facteurs explicatifs, dans un souci de simplification, avant le choix de modèles pour l'ajustement. A cet égard, les outils graphiques sont d'un grand intérêt [Weihs et Schmidli, 1990] ; des logiciels comme S, SYSTAT ou SYGRAPH permettent de réaliser très facilement des matrices de graphiques bivariés.

Un autre problème commun aux deux cas est le positionnement de l'objet de recherche : individu ou troupeau ? S'il s'agit de l'individu et que la variable à expliquer est l'occurrence d'une maladie (cas 1), l'ensemble des variables explicatives comprend généralement des facteurs individuels stricts (génétiques, comportementaux), des facteurs individuels qui sont l'expression conjointe d'aptitudes individuelles et de pratiques d'élevage (par exemple la production laitière, fortement modelée par l'alimentation), et des "facteurs troupeau" (pratiques d'élevage) qui peuvent être réduits à leur plus simple expression (appartenance à un numéro d'élevage) ou diversement décrits (facteurs bruts, appartenance à un type de pratiques). A ce niveau, contrairement à de nombreuses études épidémiologiques, nous ne privilégions pas l'effet des facteurs individuels, et notre but est moins de contrôler l'effet troupeau [Curtis et al., 1988] que de juger des effets propres respectifs des facteurs individuels et des pratiques d'élevage ; cette optique peut d'ailleurs nécessiter les mêmes techniques d'ajustement. En conséquence, un descripteur "numéro d'élevage" nous paraît largement insuffisant. Une stratégie possible consiste (i) à réduire l'espace des pratiques d'élevage en un petit nombre de dimensions utiles (en utilisant, *in fine*, la confrontation avec la fréquence des maladies dans les élevages, ce qui permet au passage de s'intéresser à l'élevage comme objet de recherche) ; (ii) à confronter par modèle, l'occurrence individuelle de la maladie à l'ensemble des facteurs explicatifs individuels et des facteurs collectifs "utiles".

La prise en compte du temps comme dimension de variation, qu'il s'agisse du temps réel ou du temps physiologique (rangs et stades de lactation), est un sujet de préoccupation. Dans l'E.E.P.C. ont été réalisées des modélisations de courbes [évolution de phénomènes unidimensionnels : Faye et Fayet, 1986] et des études par sous-tableaux indicés par le temps (cf ci-après). Cette prise en compte conduit souvent à décomposer l'information pour éviter une trop grande complexité. Ainsi, le principe de l'étude par rangs de lactation séparés, qui a été utilisé dans l'E.E.P.C. [Barnouin et Karaman, 1986] sera repris dans l'E.E.P.B. pour nombre de projets.

CHOIX DES MODELES DE REPRESENTATION

Nous avons éprouvé une variété de modèles classiques pour le dépouillement de l'E.E.P.C., à la mesure de la diversité des objectifs. Ainsi, ont été utilisés :

- Dans le cadre des objectifs de type 1

- Pour comparer des groupes, les tests de t, χ^2 , U, d'égalité des proportions [Barnouin et al., 1983 ; Brochart et al., 1984] ;

- Pour discriminer des groupes (deux ou plusieurs), différents types d'analyse discriminante : pas à pas, bayésienne, barycentrique [Faye et al., 1986a ; Barnouin et Chassage, 1990] ;
- Pour des régressions au sens général, des analyses de variance [régression sur variables qualitatives : Faye et al., 1986], des régressions linéaires multiples [régression sur variables quantitatives : Faye et al., 1986b], des régressions "graphiques" par l'analyse des correspondances [Faye et Lescourret, 1989] ;
- Dans le cadre des objectifs de type 2
 - Des calculs de risque relatif adaptés à la notion de quotient d'association pathologique [Faye et al., 1986c] ;
 - Pour identifier des associations pathologiques au niveau de l'élevage, ou pour réduire l'espace des pratiques (cf ci-dessus), des analyses multivariées [méthodes d'ordination et de groupement : Faye et Lescourret, 1989].

Dans le cadre des analyses multivariées, nous avons commencé dès l'E.E.P.C. à utiliser des méthodes tenant compte d'une structure concomitante au tableau de données :

- Etude de sous-tableaux indicés par le temps pour étudier l'évolution temporelle de typologies d'élevage [Faye et Brochart, 1986],
- Structuration en groupes homogènes des descripteurs des pratiques avec pondération des groupes, dans le cadre de typologies d'élevage [Faye et Grelet, 1991].

Ces méthodes sont particulièrement adaptées aux objectifs de type 2, où l'information à traiter peut être représentée sous la forme d'un cube de données (individus statistiques - variables à expliquer - variables concomitantes). Elles recouvrent l'analyse conjointe de tableaux [indiqués par le temps par exemple : Lavit, 1988 ; Thioulouse et Chessel, 1987 ; Kroonenberg, 1989 ; voir aussi Escoufier et Pagès, 1988], la prise en compte et l'élimination d'effets simples [espace-temps : Dolédec et Chessel, 1989], et l'explication d'un tableau par un autre : famille des A.C.P.V.I. [analyse en composantes principales avec variables instrumentales : Escoufier et Holmes, 1988 ; Sabatier et al., 1989], qui donnent lieu à l'exploration du tableau de données dans des sous-espaces bien identifiés [ter Braak, 1988 ; Escoufier et Holmes, 1988 ; Sabatier et al., 1989 ; Yoccoz et Chessel, 1988]. Nous donnons ci-dessous un exemple d'application, dans le cadre de l'E.E.P.B. d'une de ces analyses, l'A.F.C.V.I. analyse factorielle des correspondances avec variables instrumentales, qui est l'A.F.C. d'un nuage projeté -par régression- dans un espace de variables instrumentales [ter Braak, 1986 ; Chessel et al., 1987]. Le traitement a été réalisé avec le logiciel BIOMECCO [Lebreton et al., 1987].

Cet exemple concerne l'analyse d'un tableau X de 181 lactations appartenant toutes à des individus différents, décrites par des notes d'abondance pour 5 germes pathogènes qui forment un profil de qualité bactériologique du lait. Les germes sont :

- ST, *Staphylococcus aureus*
- UB, *Streptococcus uberis*
- AC, autres *Streptococcus* spp. pathogènes mineurs
- AS, autres *Staphylococcus* spp. pathogènes mineurs
- AB, autres *Bacillus* spp. (autres que *cereus*).

Ce tableau, traité comme un tableau de notes, est confronté à un tableau P qui contient, pour les mêmes individus statistiques, un ensemble de variables qualitatives et quantitatives, ce mélange étant permis par l'A.F.C.V.I. Ces variables sont des facteurs potentiellement explicatifs des différences interindividuelles de profil de qualité bactériologique du lait :

- L'année de prélèvement de l'échantillon de lait (2 modalités, AN1 = 1981 et AN2 = 1982),
- L'appartenance à une exploitation agricole (EXP avec 6 modalités, EX1 à EX6),
- Une note de malpropreté de l'animal, variant de 0 à 100, traitée comme une quantité (SAL),
- Le nombre de mammites survenues dans un intervalle de 6 semaines encadrant le prélèvement de lait (MAM),
- Le nombre de métrites survenues dans la même période.

N.B. Cet essai n'est pas fondé sur des hypothèses de travail élaborées, et n'a qu'une visée démonstrative.

Dans une première étape, nous avons réalisé une A.F.C.V.I. mettant en jeu les tableaux X et P. Le rapport de la trace de l'A.F.C.V.I. à la trace de l'A.F.C. du tableau X (qui s'interprète comme un R^2) est de 0,18 ; les rapports des premières corrélations canoniques A.F.C.V.I./A.F.C. (qui s'interprètent comme des coefficients de corrélation) sont 0,57 et 0,41. Ces valeurs indiquent un pouvoir modéré du tableau P à rendre compte de la structure du tableau X [Lebreton et al., 1988]. Le cercle des corrélations entre les variables de P et les deux premiers facteurs de l'A.F.C.V.I. F1 et F2, et les rapports de corrélation qui mesurent la dispersion des modalités des variables qualitatives sur les facteurs, permettent d'interpréter F1 comme un axe de propreté croissante et F2 comme un axe "exploitation" (figures 2 et 3, sur lesquelles on observe une forte structuration des individus selon ces critères). La projection des valeurs des variables à expliquer dans ce premier plan de l'A.F.C.V.I. montre, selon les cas, une réponse à ces facteurs (AB semble cantonné aux exploitations 1 et 2 et aux individus malpropres) ou aucune réponse (AS ; figure 4).

Dans une seconde étape, nous avons considéré que les seules variables explicatives pertinentes étaient l'appartenance des individus aux exploitations (tableau disjonctif A) et la note de malpropreté (tableau B). Pour juger de l'effet exploitation conditionnellement à l'effet de la malpropreté, nous avons réalisé une A.F.C.V.I. mettant en jeu le tableau X et le tableau des résidus de la régression de A sur B, pondérée par les poids des lignes du tableau X. Il s'agit donc d'une analyse A/B, ou encore $(A+B) \cap \perp B$ [ter Braak, 1988 ; Yoccoz et Chessel, 1988].

Les paramètres décrivant la pertinence du tableau des variables explicatives à rendre compte de la structure du tableau X sont naturellement plus faibles que précédemment : 0,11 pour le rapport de la trace de l'A.F.C.V.I. à la trace de l'A.F.C. du tableau X ; 0,46 et 0,38 pour les rapports des premières corrélations canoniques A.F.C.V.I./A.F.C. La structuration des individus selon les exploitations sur le premier plan de l'A.F.C.V.I. est très forte (figure 5).

Figure 2 : Plan F1*F2 de l'AFCVI des tableaux X et P : projection des individus, identifiés par des numéros d'ordre arbitraires, et des germes (1), cercle des corrélations variables de P-facteurs et rapports de corrélation variables qualitatives (2).

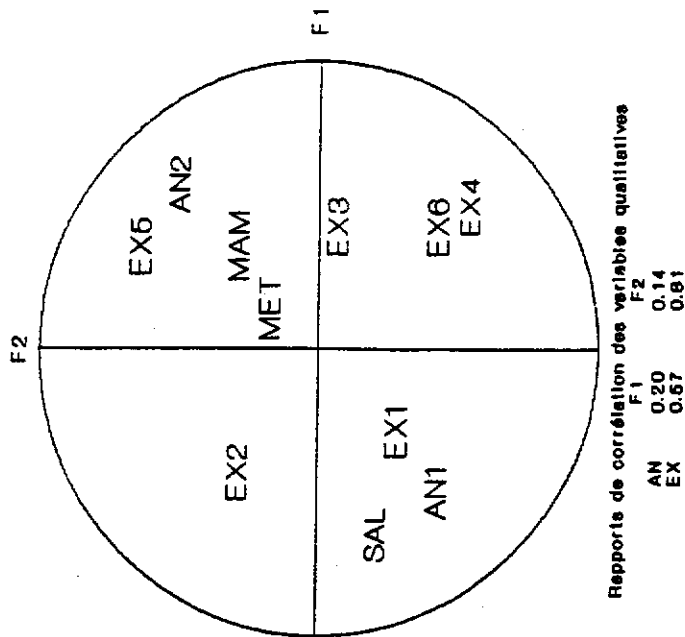
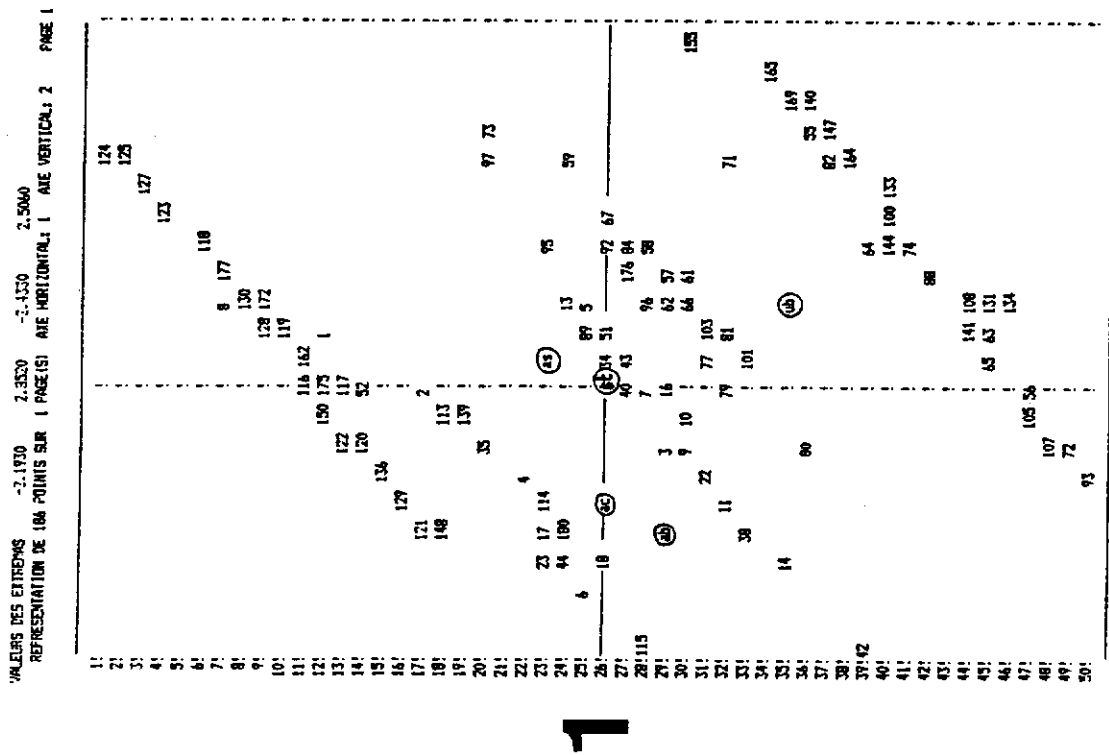


Figure 3 : Plan F1*F2 de l'AFCVI des tableaux X et P : projection des modalités de la variable "exploitation" (1) et des valeurs de la variable "malpropreté" (2).

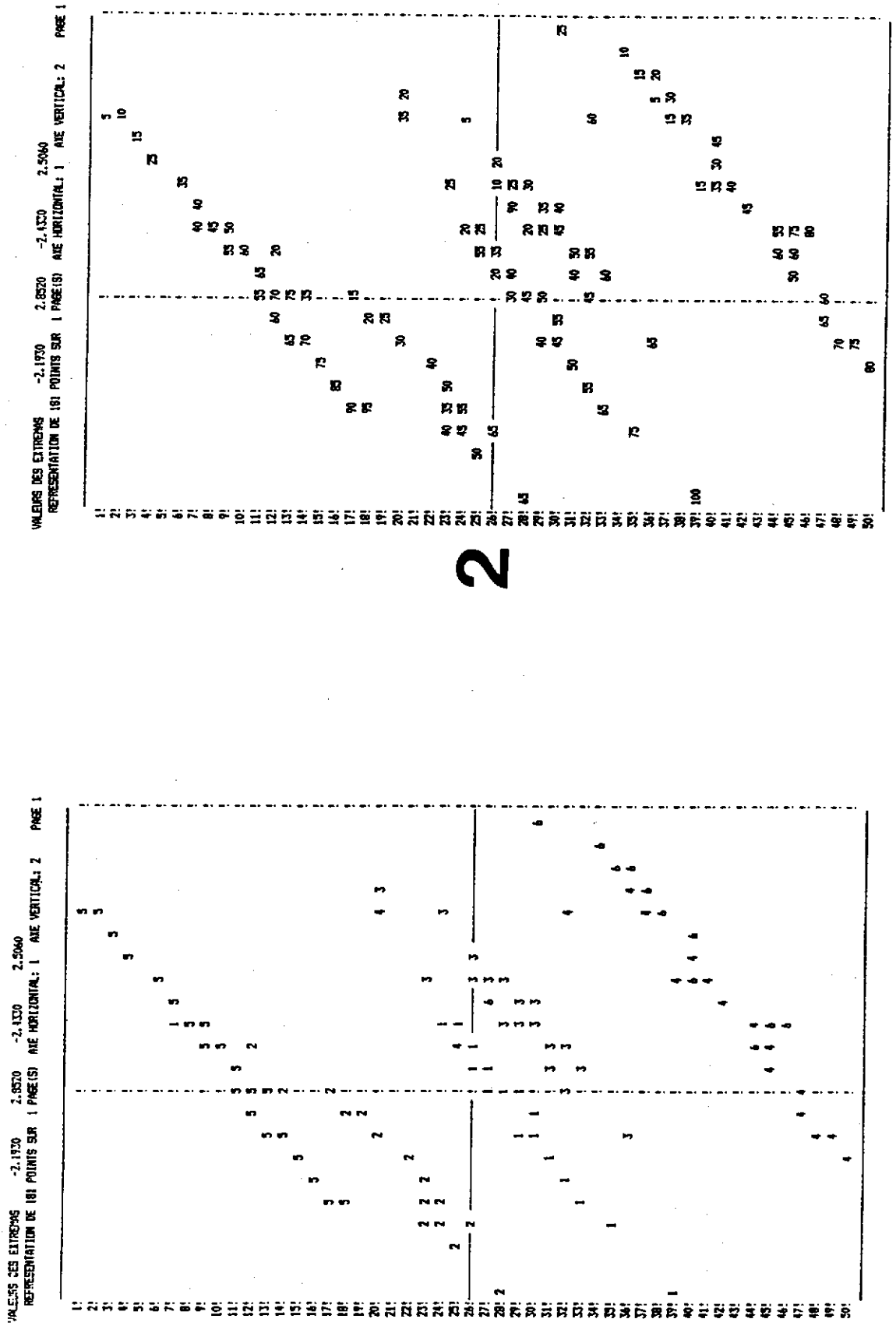


Figure 4 : Plan F1*F2 de l'AFCVI des tableaux X et P : projection de deux variables à expliquer en présence (ronds noirs) - absence (ronds blancs) : AB (autres bacilles ; 1) et AS (autres staphylocoques ; 2).

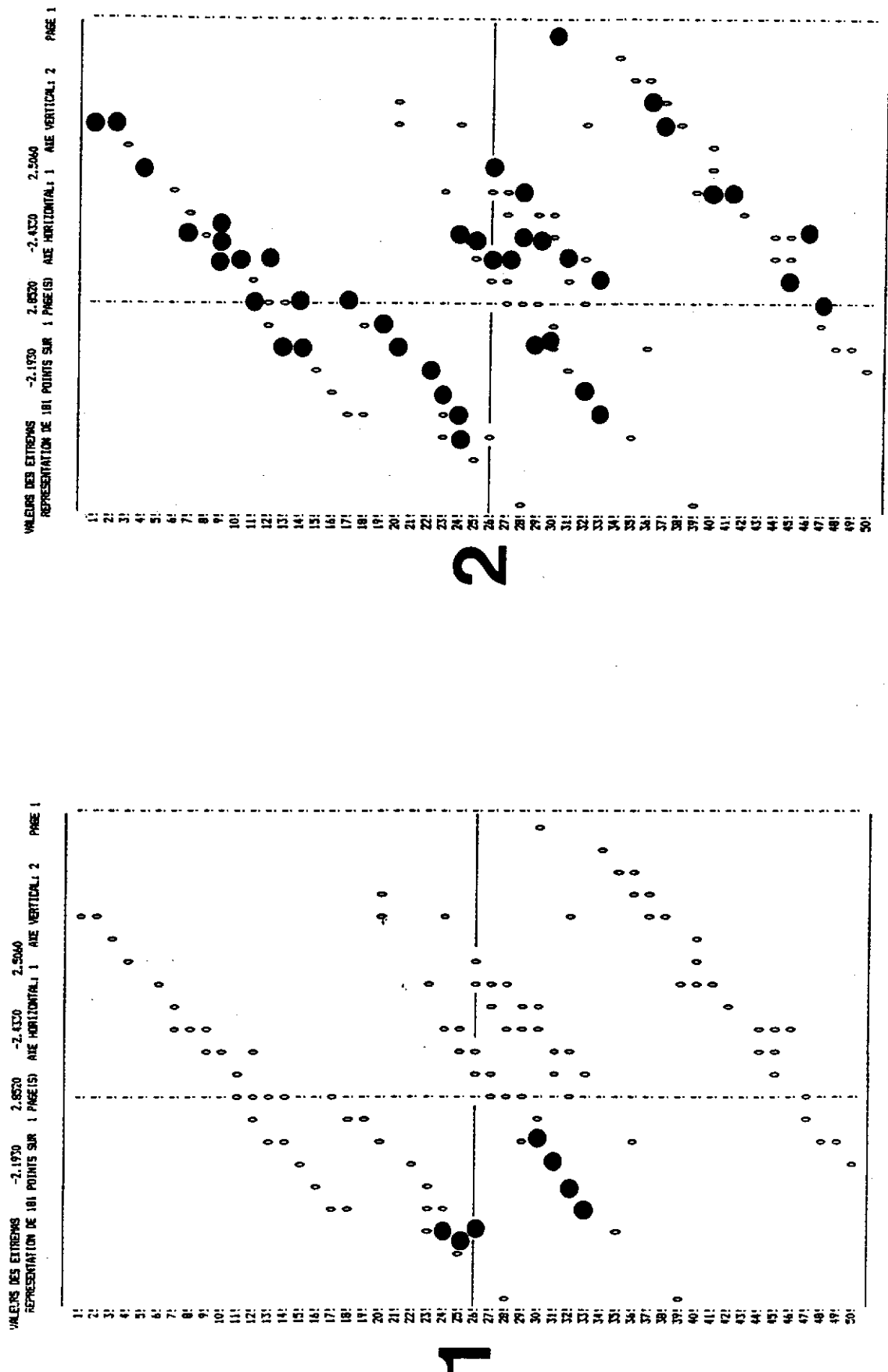
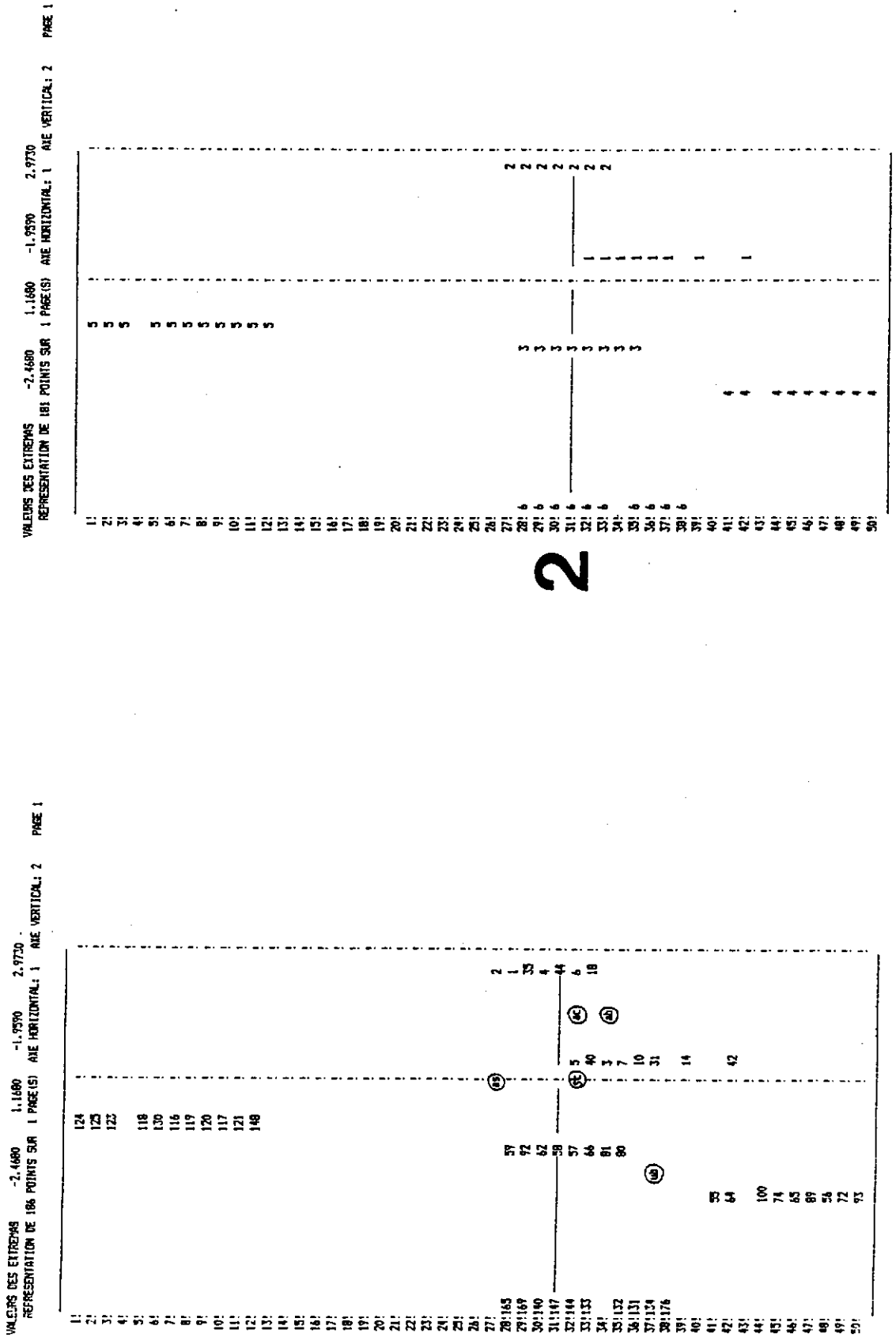


Figure 5 : Plan F1*F2 de l'AFCVI des tableaux X et A/B (variable "exploitation" conditionnellement à "malpropreté") :
 projection des modalités de la variable "exploitation" (2).



PROJETS D'ANALYSE CONFIRMATOIRE POUR L'E.E.P.B.

Nous projetons, dans le cadre des analyses multivariées qui seront utilisées dans le dépouillement de l'E.E.P.B., et selon les suggestions de Holmes [1985] :

- D'examiner la stabilité interne des résultats, qui renvoie à la notion d'optimalité de la représentation (par des techniques de type validation croisée),
- D'examiner la stabilité externe des résultats, qui renvoie à la notion d'inférence (par des techniques de type bootstrap).

Ces examens supposent de nombreuses analyses, dont les résultats peuvent être comparés graphiquement [Weihs et Schmidli, 1990] ou par des méthodes comme STATIS [Lavit, 1988]. La disponibilité de logiciels comme S devrait faciliter la mise en oeuvre de telles analyses confirmatoires.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- BARNOUIN J.- Enquête éco-pathologique continue en élevages-observatoires chez les ruminants : objectifs et stratégies. *Ann. Rech. Vét.*, 1980, 11, 341-350.
- BARNOUIN J., PACCARD P., FAYET J.C., BROCHART M. et BOUVIER A.- Enquête éco-pathologique continue : 2. Typologie d'élevages de vaches laitières à bonne et à mauvaise fertilité. *Ann. Rech. Vét.*, 1983, 14, 253-254.
- BARNOUIN J. et KARAMAN Z.- Enquête éco-pathologique continue : 9. Influence du niveau de production sur la pathologie de la vache laitière. *Ann. Rech. Vét.*, 1986, 17, 331-346.
- BARNOUIN J. and CHASSAGNE M.- Components of the diet in the dry period as risk factors for placental retention in French dairy herds. *Prev. Vet. Med.*, 1990, 8, 231-240.
- BROCHART M., BARNOUIN J. et FAYET J.C.- Les mammites dans l'enquête éco-pathologique continue en élevages-observatoires. *Bull. Group. Tech. Vét.*, 1984, 5, 7-24.
- CHESEL D., LEBRETON J.D. et YOCCOZ N.- Propriétés de l'analyse canonique des correspondances : une illustration en hydrobiologie. *R.S.A.*, 1987, 35, 55-72.
- CURTIS C.R., MAURITSEN R.H., SALMAN M.D. and ERB H.N.- The enigma of herd : a comparison of different models to account for group effects in multivariable analysis. In : J.F. Agger e P. willeberg (Eds), *Proceedings of the 5th International Symposium on Veterinary Epidemiology and Economics*, 1988, Kandrup, Copenhagen, 4 p.
- DOLEDEC S. et CHESEL D.- Rythmes saisonniers et composantes stationnelles en milieu aquatique. II. Prise en compte et élimination d'effets dans un tableau faunistique. *Oecol. Gener.*, 1989, 10, 207-232.
- ESCOFIER B. et PAGES J.- *Analyses factorielles simples et multiples*, 1988, Dunod, Paris.

- ESCOUFIER Y. et HOLMES S.- Décomposition de la variabilité dans les analyses exploratoires : un exemple d'analyse en composantes principales en présence de variables qualitatives concomitantes. Doc. Int. Polycop., 1988, 16 p. + annexes.
- FAYE B. et BROCHART M.- Enquête éco-pathologique continue : 8. Approche épidémiologique des mammites *post-partum* chez la vache laitière : étude descriptive et typologique des élevages. Ann., Rech. Vét., 1986, 17, 297-311.
- FAYE B. et FAYET J.C.- Enquête éco-pathologique continue : 11. Evolution des fréquences pathologiques en élevage bovin laitier en fonction du stade de lactation. Ann. Rech. Vét., 1986, 17, 247-255.
- FAYE B., FAYET J.C., BROCHART M., BARNOUIN J. et PACCARD P.- Enquête éco-pathologique continue : 4. Mise en évidence des associations pathologiques en élevage bovin laitier : données d'élevage. Ann. Rech. Vét., 1986b., 17, 257-264.
- FAYE B., FAYET J.C., BROCHART M., BARNOUIN J. et PACCARD P.- Enquête éco-pathologique continue : 5. Mise en évidence des associations pathologiques en élevage bovin laitier : données individuelles. Ann. Rech. Vét., 1986c., 17, 265-286.
- FAYE B., GENEST M., FAYET J.C., BARNOUIN J. et CHARCONAC J.P.- Enquête éco-pathologique continue : 8. Approche épidémiologique des mammites *post-partum* chez la vache laitière : paramètres biochimiques discriminants. Ann. Rech. Vét., 1986a, 17, 313-320.
- FAYE B. et LESCOURRET F.- Environmental factors associated with lameness in dairy cattle. Prev. Vet. Med., 1989, 7, 267-287.
- FAYE B., BARNOUIN J. et LESCOURRET F.- Objectifs principaux et stratégie de l'enquête éco-pathologique Bretagne sur la vache laitière. Epidémiol. Santé anim., 1989, 15, 23-31.
- FAYE B. et GRELET Y.- Profils sanitaires en élevage bovin laitier : mise en relation avec une typologie d'exploitation. Etudes et Recherches, 1991, sous presse.
- FAYET J.C., GENEST M., CHACORNAC J.P., CHONION N., FAYE B., BARNOUIN J., PACCARD P., CHASSAGNE M. et BROCHART M.- Enquête éco-pathologique continue : 6. Influence de facteurs zootechniques et spatio-temporels sur quelques variables biochimiques chez les vaches laitières. Ann. Rech. Vét., 1986, 17, 215-223.
- HOLMES S.- Outils informatiques pour l'évaluation de la pertinence d'un résultat en analyse des données. Thèse 3ème cycle, 1985, USTL Montpellier.
- KROONENBERG P.M.- The analysis of multiple tables in factorial ecology. III. Three-mode principal component analysis : "Analyse triadique complète". Oecol. Gener., 1989, 10, 245-256.
- LAVIT C.- Analyse conjointe de tableaux quantitatifs. Masson, 1988, Paris.
- LEBRETON J.D., ROUX M., BACOU A.M. et BANCO G.- Biomeco., 1987, CEPE-CNRS Montpellier.
- LEBRETON J.D., CHESEL D., RICHARDOT-COULET M. et YOCCOZ N.- L'analyse des relations espèces-milieu par l'analyse canonique des correspondances. II. Variables de milieu qualitatives. Oecol. Gener., 1988, 9, 53-67.

- MALLOWS C.L. and TUKEY J.W.- An overview of techniques of data analysis, emphasizing its exploratory aspects. In : J. Tiago de Oliveira et B. Epstein (Eds), *Some recent advances in statistics*. Academic Press, London, 1982, 111-172.
- SABATIER R., LEBRETON J.D. and CHESSEL D.- Principal component analysis with instrumental variables as a tool for modelling composition data. In : R. Coppi et S. Bolasio (Eds), *Multiway data analysis*. Elsevier, North Holland, 1989, 341-352.
- ter BRAAK C.J.F.- Canonical correspondence analysis : a new eigenvector technique for multivariate direct gradient analysis. *Ecology*, 1986, 67, 1167-1179.
- ter BRAAK C.J.F.- Partial canonical correspondence analysis. In : H.H. Bock (Ed), *Classification and related methods of data analysis*. Elsevier, North Holland, 1988, 551-558.
- THIOULOUSE J. et CHESSEL D.- Les analyses multitableaux en écologie factorielle. I. De la typologie d'état à la typologie de fonctionnement par l'analyse triadique. *Oecol. Gener.*, 1987, 463-480.
- WEIHS C. and SCHMIDLI H.- OMEGA (Online Multivariate Exploratory Graphical Analysis) : routine searching for structure. *Stat. Sci.*, 1990, 5, 175-226.
- YOCCOZ N. et CHESSEL D.- Ordination sous contraintes de relevés d'avifaune : élimination d'effets dans un plan d'observation à deux facteurs. *C.R. Acad. Sci. Paris*, 1988, 307, 189-194.