



HAL
open science

Integrated control of gastrointestinal parasitism of grazing small ruminants in the humid tropics

Maurice Mahieu, Nathalie Mandonnet, Carine Marie-Magdeleine, Maryline
Boval, Audrey Fanchone, Rémy R. Arquet

► **To cite this version:**

Maurice Mahieu, Nathalie Mandonnet, Carine Marie-Magdeleine, Maryline Boval, Audrey Fanchone, et al.. Integrated control of gastrointestinal parasitism of grazing small ruminants in the humid tropics. 47. Annual meeting CFCS, Caribbean Food Crops Society (CFCS). INT., Jul 2011, Bridgtown, Barbados. hal-02745404

HAL Id: hal-02745404

<https://hal.inrae.fr/hal-02745404>

Submitted on 3 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Integrated Control of gastrointestinal parasitism of grazing small ruminants in the humid tropics.

Maurice MAHIEU¹, Nathalie MANDONNET¹, Carine MARIE-MAGDELEINE¹, Maryline BOVAL¹, Audrey FANCHONE¹, Rémy ARQUET²

¹UR 143 - INRA-URZ, domaine Duclos, 97170 Petit Bourg ²UE 1294 - INRA-PTEA, Gardel, 97160 le Moule
Corresponding author: maurice.mahieu@antilles.inra.fr

ABSTRACT:

Small ruminants in the humid tropics are strongly affected by gastrointestinal parasitism, with losses exceeding 50% of the production potential. Weather conditions (temperatures around 25°C, range 15-35°C, high humidity) allow rapid development of parasitic nematodes during most of the year (about one week from the egg to the infective larva). The high stocking rate allowed by the forage production (up to 100 goats of 15-20 kg per ha), results in a high level of recontamination. Routine administration of anthelmintic drugs has led the selection of parasite populations resistant to most drugs used. The sustainability of small ruminant therefore requires the adoption of integrated control methods designed to reduce the probability of parasite development at every stage of their life cycle. This may be achieved by a combination of: 1) reducing the rate of installation and reproduction of adult worms through the selection of resistant hosts, a food protein supply meeting the animal needs, the use of anthelmintic properties of forage resources, 2) decreasing the level of infestation of pastures through the reduction of the hatching and development rate of free-living stages of parasites, the design of the rotational grazing according to the survival duration of infective larvae, the association of herbivores susceptible to different parasites and 3) preserving the efficacy of latest available anthelmintics through targeted drenching (i.e. FAMACHA© method) coupled with comprehensive management of pest populations (weaned and adult small ruminants grazing the same paddocks in a "leader-follower" design). These methods should be adapted to each farmer constraints. Their interest will be illustrated by some examples.

KEYWORDS:

Gastrointestinal nematodes; sheep; goat; cattle; targeted drenching; grazing design; mixed grazing

INTRODUCTION

Aux Antilles françaises comme dans toutes les zones tropicales humides le parasitisme des petits ruminants au pâturage est dû principalement aux nématodes gastro-intestinaux (NGI) *Haemonchus contortus*, hématophage de la caillette, puis *Trichostrongylus colubriformis* localisé dans le duodénum, et enfin *Oesophagostomum columbianum* du côlon. Le niveau d'infestation parasitaire des élevages de petits ruminants est tel que plus des trois quarts de la mortalité avant le sevrage (soit environ 40 % pour les caprins) sont liés aux NGI (Aumont *et al.*, 1997).

Depuis les années 1960, le contrôle des nématodes repose quasi exclusivement sur l'emploi systématique de médicaments anthelminthiques. Cette pratique a conduit à la sélection et à la diffusion de souches de NGI résistant à une, puis deux et parfois trois familles d'anthelminthiques (Jabbar *et al.*, 2006). Dans les cas extrêmes, ceci a conduit à l'abandon de l'élevage de petits ruminants (Blake and Coles, 2007). De plus, la prise de conscience grandissante des risques liés à l'utilisation de médicaments (atteintes à l'environnement, résidus dans les produits alimentaires) incite à une diminution de l'utilisation des anthelminthiques de synthèse. Enfin, dans de nombreux pays "du Sud", la faible disponibilité des anthelminthiques, leur coût relatif élevé, les possibles contrefaçons dont sont victimes les éleveurs rendent nécessaire l'adoption de nouvelles méthodes de contrôle du parasitisme. Il apparaît donc crucial de mettre au point et diffuser de nouvelles méthodes de contrôle des NGI qui diminuent l'utilisation des anthelminthiques et en préservent l'efficacité à moyen et, si possible, à long terme. La conceptualisation des systèmes de contrôle intégré traduit l'abandon d'une logique de chimio-prévention au profit d'une gestion raisonnée des équilibres entre les populations d'hôtes et de parasites. Elle nécessite la mobilisation des connaissances sur les interactions hôte-parasite et sur l'épidémiologie des nématodes gastro-intestinaux, pour chaque système d'élevage.

1. FACTEURS MODULANT LES RELATIONS HÔTES-PARASITES

1.1. FACTEURS INDIVIDUELS

L'âge et le passé immunitaire font que les jeunes, les animaux primo-infestés sont plus sensibles à l'infestation, en raison du temps nécessaire à la maturation du système immunitaire et au montage d'une réponse efficace à l'infestation (Colditz *et al.*, 1996).

Le stade physiologique intervient en raison de changements de priorité dans l'allocation de l'énergie et des acides aminés vers les fonctions de reproduction aux dépens des fonctions immunitaires et de maintenance des tissus lésés par les parasites, au moins dans les cas de nutrition infra-optimale (Adams and Liu, 2003). Les systèmes de régulation hormonale qui se mettent en place au cours du développement modulent l'allocation des ressources entre les fonctions de croissance et de défense immunitaire, et les mâles en croissance sont plus sensibles aux NGI que les femelles (Klein, 2004).

D'une manière générale, une sous-alimentation, surtout protéique, peut entraîner un affaiblissement des mécanismes de défense. *A contrario*, une alimentation suffisante permettrait l'expression du potentiel génétique de l'animal, jusque dans ses dimensions de lutte contre des agresseurs comme les NGI (Kyriazakis and Houdijk, 2006).

Enfin, quel que soit le niveau des facteurs précités, il existe des différences d'origine génétique dans les capacités individuelles d'une part à s'opposer à l'installation, limiter la fertilité ou la durée de vie des parasites (résistance), d'autre part à produire malgré l'infestation (résilience) (Mandonnet *et al.*, 2006).

Le niveau de pathogénicité peut aussi être le reflet de la coévolution de l'hôte et du parasite, un hôte résistant à un type de parasite peut s'avérer plus sensible ou moins résilient à des espèces ou même à des souches parasitaires allopatriques, avec lesquelles il n'a pas été confronté au cours de son évolution (Jackson and Tinsley, 2005).

1.2. FACTEURS ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Le niveau d'infestation des hôtes dépend du nombre de larves de NGI ingérées au pâturage, qui dépend lui-même du nombre d'œufs déposés par unité de surface ou par kg de MS de fourrage, c'est-à-dire du chargement et du niveau d'infestation des hôtes ayant contribué à la contamination, et du taux de développement puis de survie des larves (Aumont *et al.*, 1991). Ce taux de développement et de survie des œufs en larves infestantes peut être affecté par :

- le niveau des réserves stockées dans les œufs, liées aux conditions de vie des parasites femelles,
- les conditions d'alimentation des stades larvaires, fonction de la densité des œufs dans les fèces, et de la composition des fèces ((Marie-Magdeleine, 2009)),
- les conditions environnementales, en particulier température, humidité, rayonnement solaire (Berbigier *et al.*; 1990, van Dijk *et al.*, 2009),
- l'activité d'organismes susceptibles de les détruire tels que virus, bactéries, champignons nématophages (Chandrawathani *et al.*, 2002), vers, arthropodes coprophages, prédateurs divers (Waghorn *et al.*, 2002; d'Alexis *et al.*, 2009).

1.3. PARTICULARITÉS ÉPIDÉMIOLOGIQUES DES TROPIQUES HUMIDES

Avec une température moyenne d'environ 25°C et des extrêmes compris entre 15 et 35°C, les œufs de NGI déposés avec les fèces se développent en larves infestantes (L3) en une semaine environ, avant de se disperser dans la strate herbacée. Les populations de L3 retrouvées dans l'herbe sont maximales 2 à 3 semaines après le dépôt des fèces avant de diminuer rapidement sous l'effet des rayonnements solaires et de l'épuisement de leurs réserves énergétiques (Aumont *et al.*, 1991). Au bout de 6 à 7 semaines les populations larvaires du pâturage tombent sous le seuil de détection, ce qui permet d'envisager les rotations de pâturage comme un moyen de contrôle. Malheureusement le rythme de croissance des fourrages tropicaux et la diminution rapide de leur valeur alimentaire sont tels que dans la pratique le schéma de rotation est basé sur un système à cinq parcelles équivalentes exploitée pendant une semaine après 4 semaines de repousse, ce qui ne suffit pas à réduire le risque parasitaire à un niveau acceptable pour des animaux sensibles comme des femelles autour de la mise-bas ou des jeunes autour du sevrage. Par ailleurs, la probabilité des pluies même pendant les périodes sèches, la forte hygrométrie, la faible variabilité des températures, l'irrigation des pâtures, expliquent la permanence du risque d'infestation tout au long de l'année. Enfin, la production fourragère est importante et permet des chargements très élevés, de l'ordre de 20 à 50 chèvres ou 10-25 brebis suitées / ha (Alexandre *et al.*, 1997; Mahieu *et al.*, 1997a), d'où une recontamination importante des pâtures.

2. ÉLÉMENTS D'UN SYSTÈME DE CONTRÔLE INTÉGRÉ DES NGI

Un système de contrôle intégré des NGI peut être défini comme la mise en œuvre d'un ensemble de techniques visant à renforcer les capacités de résilience et de résistance de l'hôte, à limiter le nombre de parasites installés et à diminuer la probabilité de rencontre hôte parasite. Le choix des éléments constitutifs dépend de leur impact relatif, mais aussi de leur disponibilité, des possibilités économiques et organisationnelles de leur mise en œuvre, et de leur acceptabilité par les éleveurs.

2.1. RENFORCEMENT DES DÉFENSES DE L'HÔTE

2.1.1. Amélioration génétique

La sélection sur des critères de résistance aux NGI nécessite une organisation pérenne des éleveurs et le soutien durable de techniciens et d'ingénieurs pour mettre en place le recueil des informations utiles, leur analyse, et leur retour sous forme opérationnelle dans les élevages impliqués. Nombre de pays tropicaux ne disposent pas de ce type de soutien. Cependant, le gain possible est important à moyen et long terme (Eady *et al.*, 2003). Un programme de sélection des caprins Créoles de Guadeloupe incluant des critères de résistance aux NGI est en phase de mise en place (De la Chevrotière *et al.*, 2009). L'utilisation des races locales, qui ont été soumises depuis longtemps à la sélection naturelle par les parasites locaux, représente un atout en termes de lutte intégrée contre les NGI, par rapport à un recours aux races "améliorées" plus fragiles (Baker *et al.*, 2003).

2.1.2. Vaccins

Il existe des vaccins expérimentaux contre *H. contortus*, et contre d'autres espèces de NGI, mais aucun vaccin commercial n'est efficace contre les infestations pluri-spécifiques qui sont la règle en zone tropicale. Compte tenu de ces difficultés (Vercruysse *et al.*, 2004), il n'est pas envisageable d'utiliser la vaccination dans un programme de contrôle intégré du parasitisme.

2.1.3. Alimentation

D'autres méthodes visent à renforcer les capacités de défense immunitaire des animaux, via une alimentation non limitante, en particulier en protéines (Coop and Kyriazakis, 2001; Bambou *et al.*, 2008). La complémentation par des sources alimentaires riches en métabolites secondaires (tanins, acides aminés non protéiques, etc.) peut réduire les effets du parasitisme par les NGI (Marie-Magdeleine, 2009). Ces méthodes de supplémentation alimentaire sont à la portée des éleveurs, qu'ils fassent appel à des produits de l'agro-industrie ou à des ressources locales de protéines ou de métabolites bioactifs, comme des arbres fourragers ou des co-produits de récolte (Nguyen *et al.*, 2005).

2.2. CONTRÔLE BIOLOGIQUE DES STADES LARVAIRES

Les champignons nématophages pourraient être utilisés pour réduire la contamination larvaire des pâtures. Cela nécessite en amont une industrialisation de la production de spores et de son incorporation à un complément alimentaire distribué quotidiennement (Chandrawathani *et al.*, 2002). Ce n'est envisageable que si un marché solvable de taille suffisante existe, ce qui exclut la plupart des pays où l'élevage ne génère que de faibles revenus, de même que ceux où la population de ruminants est trop faible.

De même, la manipulation des populations autochtones de coprophages n'est pas opérationnelle à grande échelle, et dans tous les cas, l'introduction d'espèces allochtones potentiellement invasives présente des risques qui doivent être évalués de manière approfondie avant toute mise en œuvre.

2.3. TRAITEMENTS CIBLÉS

Parmi les techniques qui peuvent être mises en place de façon autonome dans chaque élevage, les traitements ciblés visent à réduire de façon significative l'usage des anthelminthiques pour préserver leur efficacité future. Ils se basent sur le diagnostic individuel de la capacité à surmonter l'infestation par les NGI. Seuls les animaux fortement affectés sont traités par anthelminthique, les animaux non traités jouant le rôle de refuge permettant le maintien d'une population de NGI majoritairement porteurs d'allèles de sensibilité aux médicaments utilisés (Van Wyk, 2001). Une des plus connues est la méthode Famacha[®] (Bath *et al.*, 1996) de traitement piloté par diagnostic de l'anémie provoquée par *H. contortus*. Cette méthode est applicable partout où cette espèce est la cause principale d'anémie, et elle ne nécessite qu'une formation initiale des éleveurs. D'autres méthodes reposent sur l'analyse des symptômes plus frustes provoqués par des associations de NGI non hématophages. Basées sur des chutes anormales de croissance (Besier, 2005), ou sur un indice de consistance des fèces (Broughan and Wall, 2007). Elles sont à la fois plus difficiles à calibrer et à mettre en œuvre que la méthode Famacha[®]. Enfin, l'identification de sous-groupes d'animaux susceptibles d'être les plus fortement infestés, comme les chèvres à fort potentiel laitier (Hoste *et al.*, 2002), ou les jeunes autour du sevrage, peut permettre d'effectuer des

traitements ciblés efficaces en terme de constitution de refuge. Dans des conditions d'élevage intensif en Guadeloupe, cette méthode permet de ne traiter que 20 % environ de la population parasitaire présentes chez les chèvres adultes, ce qui doit pérenniser l'efficacité des anthelminthiques actuels dans les troupeaux de reproductrices (Mahieu *et al.*, 2007), sous réserve que tout les animaux du troupeau partagent la même population parasitaire, en pâturant simultanément ou successivement les mêmes parcelles.

2.4. ASSOCIATIONS D'ESPÈCES AU PÂTURAGE

Une des voies pour diminuer l'impact du parasitisme au pâturage consiste à diminuer le chargement des animaux sensibles aux NGI, pour diminuer la taille des populations de L3 et donc le niveau de recontamination. Cependant il faut que le pâturage soit exploité par une charge animale suffisante, faute de quoi l'embroussaillage est rapide.

Les bovins et les petits ruminants ne sont généralement pas sensibles aux mêmes NGI, bien que les ovins puissent héberger des *Cooperia* de bovins (Giudici *et al.*, 1999), et que des bovins puissent héberger quelques *Haemonchus contortus*, mieux adaptés aux petits ruminants (Jacquie *et al.*, 1998). De fait, l'association d'ovins et de bovins se traduit par une diminution du niveau parasitaire des ovins et une augmentation de leurs performances de production (Mahieu *et al.*, 1997b).

CONCLUSION

Les connaissances acquises sur l'épidémiologie des parasites et leurs interactions avec leurs hôtes permettent de proposer des éléments d'un système de contrôle intégré pour la zone tropicale humide qui s'affranchirait au moins partiellement du recours aux anthelminthiques de synthèse, et par là augmente leur durée de vie potentielle, et permet d'en limiter les effets sur la qualité des produits animaux et sur l'environnement. Les résultats partiels déjà obtenus permettent d'espérer un niveau d'efficacité correct, en termes de contrôle des parasites et de performances de production, grâce à une meilleure utilisation des ressources animales et végétales.

RÉFÉRENCES

- Adams NR and Liu SM 2003. Principles of nutrient partitioning for wool, growth and reproduction: implications for nematode parasitism. *Australian Journal of Experimental Agriculture* 43, 1399-1407.
- Alexandre G, Aumont G, Fleury J, Coppry O, Mulciba P and Nezos A 1997. Production semi-intensive au pâturage de caprins à viande en zone tropicale humide: le cas des cabris créoles sur pangola (*Digitaria decumbens*) en Guadeloupe. Rapport de la commission ovine et Caprine de l'INRA, mai 1995. *INRA Productions Animales* 10, 43-53.
- Aumont G, Gruner L and Berbigier P 1991. Dynamique des populations des stades infestants de strongles gastro-intestinaux des petits ruminants en milieu tropical humide. Conséquences sur la gestion des pâturages. *Revue d'Elevage et de Médecine Veterinaire des Pays Tropicaux spécial*, 123-131.
- Aumont G, Pouillot R, Simon R, Hostache G, Barre N and Varo H 1997. Parasitisme digestif des petits ruminants dans les Antilles françaises. Rapport de la commission ovine et Caprine de l'INRA, mai 1995. *INRA Productions Animales* 10, 79-89.
- Baker RL, Nagda S, Rodriguez-Zas SL, Southey BR, Audho JO, Aduda EO and Thorpe W 2003. Resistance and resilience to gastro-intestinal nematode parasites and relationships with productivity of Red Maasai, Dorper and Red Maasai x Dorper crossbred lambs in the sub-humid tropics. *Animal Science* 76, 119-136.
- Bambou JC, De la Chevrotière C, Arquet R, Gonzalez Garcia E, Mahieu M, Archimède H, Alexandre G and Mandonnet M 2008. Genetic evaluation of resistance to strongyles in Creoles kids is affected by protein supplementation. In 9th International Conference on Goats, Querataro MEXICO, p. 469.
- Bath GF, Malan FS and Van Wyk JA 1996. The "FAMACHA" ovine anaemia guide to assist with the control of haemonchosis. In 7th annual congress of the livestock health and production group of the South African Veterinary Association, Port Elizabeth, pp. 152-156.
- Berbigier P, Gruner L, Mambrini M and Sophie SA 1990. Faecal water content and egg survival of goat gastro-intestinal strongyles under dry tropical conditions in Guadeloupe. *Parasitology Research* 76, 379-385.
- Besier RB 2005. Electronic sheep handling technology for targeted treatment of *Trichostrongylus* and *Ostertagia* in Australia. In 4th international workshop "Novel Approaches to the Control of Helminth Parasites of Livestock", Universidad Autonoma de Yucatan Merida, Yucatan, Mexico, p. 16.
- Blake N and Coles G 2007. Flock cull due to anthelmintic-resistant nematodes. *Veterinary Record* 161, 36.
- Broughan JM and Wall R 2007. Faecal soiling and gastrointestinal helminth infection in lambs. *International Journal for Parasitology* 37, 1255-1268.
- Chandrawathani P, Jamnah O, Waller PJ, Høglund J, Larsen M and Zahari WM 2002. Nematophagous fungi as a biological control agent for nematode parasites of small ruminants in Malaysia: a special emphasis on *Duddingtonia flagrans*. *Veterinary Research* 33, 685-696.
- Colditz IG, Watson DL, Gray GD and Eady SJ 1996. Some relationships between age, immune responsiveness and resistance

- to parasites in ruminants. *International Journal for Parasitology* 26, 869-877.
- Coop RL and Kyriazakis I 2001. Influence of host nutrition on the development and consequences of nematode parasitism in ruminants. *Trends in Parasitology* 17, 325-330.
- d'Alexis S, Loranger-Merciris G, Mahieu M and Boval M 2009. Influence of earthworms on development of the free-living stages of gastrointestinal nematodes in goat faeces. *Veterinary Parasitology* 163, 171-174.
- De la Chevrotière C, Bambou JC, Arquet R, Jaquot M and Mandonnet N 2009. La sélection génétique pour la maîtrise des strongyloses : cas particulier de la chèvre Créole de Guadeloupe. In 16ème Rencontres Recherches Ruminants, Paris (France), pp. 269-272.
- Eady SJ, Woolaston RR and Barger IA 2003. Comparison of genetic and nongenetic strategies for control of gastrointestinal nematodes of sheep. *Livestock Production Science* 81, 11-23.
- Giudici C, Aumont G, Mahieu M, Saulai M and Cabaret J 1999. Changes in gastro-intestinal parasites species diversity in lambs under mixed grazing on irrigated pastures in the tropics (French West Indies). *Veterinary Research* 30, 573-581.
- Hoste H, Chartier C, Lefrileux Y, Goudeau C, Broqua C, Pors I, Bergeaud JP and Dorchies P 2002. Targeted application of anthelmintics to control trichostrongylosis in dairy goats: result from a 2-year survey in farms. *Veterinary Parasitology* 110, 101-108.
- Jabbar A, Iqbal Z, Kerboeuf D, Muhammad G, Khan MN and Afaq M 2006. Anthelmintic resistance: The state of play revisited. *Life Sciences* 79, 2413-2431.
- Jackson JA and Tinsley RC 2005. Geographic and within-population structure in variable resistance to parasite species and strains in a vertebrate host. *International Journal for Parasitology* 35, 29-37.
- Jacquet P, Cabaret J, Thiam E and Cheikh D 1998. Experimental and natural *Haemonchus* spp. cross infections of domestic ruminants in Sahelian West Africa. *Annals of the New York Academy of Sciences* 849, 465-469.
- Klein SL 2004. Hormonal and immunological mechanisms mediating sex differences in parasite infection. *Parasite Immunology* 26, 247-264.
- Kyriazakis I and Houdijk JGM 2006. Immunonutrition: Nutritional control of parasites. *Small Ruminant Research* 62, 79-82.
- Mahieu M, Aumont G and Alexandre G 1997a. Elevage intensif des ovins tropicaux à la Martinique. Rapport de la commission ovine et Caprine de l'INRA, mai 1995. *INRA Productions Animales* 10, 21-32.
- Mahieu M, Arquet R, Kandassamy T, Mandonnet N and Hoste H 2007. Evaluation of targeted drenching using Famacha(c) method in Creole goat: reduction of anthelmintic use, and effects on kid production and pasture contamination. *Veterinary Parasitology* 146, 135-147.
- Mahieu M, Aumont G, Michaux Y, Alexandre G, Archimède H, Boval M and Theriez M 1997b. L'association d'ovins et de bovins sur prairies irriguées en Martinique (F.W.I.). Rapport de la commission ovine et Caprine de l'INRA, mai 1995. *INRA Productions Animales* 10, 55-66.
- Mandonnet N, Menendez-Buxadera A, Arquet R, Mahieu M, Bachand M and Aumont G 2006. Genetic variability in resistance to gastrointestinal strongyles during early lactation in Creole goats. *Animal Science* 82, 283-287.
- Marie-Magdeleine C 2009. Etude de ressources végétales tropicales pour un usage anthelminthique en élevage de ruminants. Université des Antilles et de la Guyane.
- Nguyen TM, Binh VD and Orskov ER 2005. Effect of foliages containing condensed tannins and on gastrointestinal parasites. *Animal Feed Science and Technology* 121, 77-87.
- Van Dijk J, Louw MDEd, Kalis LPA and Morgan ER 2009. Ultraviolet light increases mortality of nematode larvae and can explain patterns of larval availability at pasture. *International Journal for Parasitology* 39, 1151-1156.
- Van Wyk JA 2001. Refugia - overlooked as perhaps the most potent factor concerning the development of anthelmintic resistance. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research* 68, 55-67.
- Vercruysse J, Knox DP, Schetters TPM and Willadsen P 2004. Veterinary parasitic vaccines: pitfalls and future directions. *Trends in Parasitology* 20, 488-492.
- Waghorn TS, Leathwick DM, Chen LY, Gray RAJ and Skipp RA 2002. Influence of nematophagous fungi, earthworms and dung burial on development of the free-living stages of *Ostertagia* (*Teladorsagia*) *circumcincta* in New Zealand. *Veterinary Parasitology* 104, 119-129.