



**HAL**  
open science

## DPTM - Physiopathologie animale et biothérapies du muscle et du système nerveux

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. DPTM - Physiopathologie animale et biothérapies du muscle et du système nerveux. 2011, ONIRIS - École nationale vétérinaire, agroalimentaire et de l'alimentation, Nantes Atlantique. hceres-02034601

**HAL Id: hceres-02034601**

**<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02034601v1>**

Submitted on 20 Feb 2019

**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.



agence d'évaluation de la recherche  
et de l'enseignement supérieur

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur  
l'unité :

Physiopathologie Animale et Pharmacologie

Fonctionnelle

sous tutelle des

établissements et organismes :

Ministère de l'Alimentation, de l'Agriculture et de la

Pêche

ONIRIS

Janvier 2011



agence d'évaluation de la recherche  
et de l'enseignement supérieur

Section des Unités de recherche

## Rapport de l'AERES sur l'unité :

Physiopathologie Animale et Pharmacologie

Fonctionnelle

sous tutelle des

établissements et organismes :

Ministère de l'Alimentation, de l'Agriculture et de la

Pêche

ONIRIS

Le Président de l'AERES

**Didier Houssin**

Section des unités  
de recherche

Le Directeur

**Pierre Glorieux**

Janvier 2011



## Unité

**Nom de l'unité :** Physiopathologie Animale et Pharmacologie  
Fonctionnelle

**Label demandé :** Unité rattachée au Ministère de l'Alimentation, de  
l'Agriculture et de la Pêche et à l'ONIRIS

**N° si renouvellement :** UPSP MA 5304

**Nom du directeur :** Jean-Claude DESFONTIS

## Membres du comité d'experts

**Président :**

M. Jean-Luc ELGHOZI, Université Paris Descartes Paris 5

**Experts :**

M. Yves JUILLIERE, Université de Nancy

M. Patrick LACOLLEY, Université de Nancy

M. François SCHELCHER, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse (membre de la CNECA)

## Représentants présents lors de la visite

**Délégué scientifique représentant de l'AERES :**

M. Bernard LEVY

**Représentant des établissements et organismes tutelles de l'unité :**

M. Alain CHAUVIN, ONIRIS



# Rapport

## 1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite :

La visite sur site a eu lieu le 25 janvier 2011 dans les locaux de l'unité de Pharmacologie et Toxicologie de l'Ecole Nationale Vétérinaire Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes Atlantique - ONIRIS. Compte tenu du statut de l'équipe, la discussion a commencé par un éclaircissement sur les missions précises de l'unité et les demandes tutellaires, avec une information du directeur et du représentant de la tutelle ONIRIS. Le directeur a exposé ses résultats, son projet et sa stratégie. Les experts ont obtenu, de tout le personnel de l'équipe et de son directeur, tous les renseignements demandés. Le directeur souhaite le renouvellement de son unité labellisée par le ministère de l'agriculture et de la pêche, sous le même statut d'unité propre, au sein d'ONIRIS.

Les réunions avec les personnels de l'unité ont été correctement organisées et aucune difficulté n'est apparue. Le personnel s'est montré solidaire de son directeur.

- Historique et localisation géographique de l'unité et description synthétique de son domaine et de ses activités :

L'Unité de Physiopathologie Animale et Pharmacologie Fonctionnelle a été labellisée Unité Propre Soutien de Programme (UPSP 5304) en 2001 par le Ministère de l'Agriculture à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes (ENVN) avec un renouvellement en 2004 et 2008. Elle est localisée à l'Ecole Nationale Vétérinaire Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes Atlantique (Oniris), Grand Etablissement issu de la fusion de l'ENVN et de l'ENTIAA depuis le 1er Janvier 2010. Elle travaille dans le domaine de la recherche thérapeutique en physiopathologie cardiovasculaire humaine et animale. Elle étudie, plus particulièrement, le rôle des sous-types de récepteurs bêta-adrénergiques dans deux modèles physiopathologiques d'affections cardiovasculaires, l'hypertension artérielle essentielle et la fourbure équine.

- Equipe de Direction :

Le directeur de l'unité est M. Jean Claude DESFONTIS



- Effectifs de l'unité :

	Dans le bilan	Dans le projet (ETP)
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	5	7 (5.2)
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	1	1 (0.2)
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	1	1 (0.5)
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	4	3 (3)
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)		
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	5	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	3	4

## 2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global sur l'unité :

L'unité est présentée comme une seule équipe. La recherche présentée est pertinente en terme physiopathologique dans le domaine cardio-vasculaire. Cette équipe est apparue soudée et motivée ce qui explique des résultats de bonne qualité. L'impact de ces recherches reste faible mais l'unité souhaite intégrer à moyen terme une structure plus large qui permettrait de multiplier les angles d'analyse et augmenter le niveau de publication.

La recherche est effectuée dans deux directions. Le premier sujet de pharmacologie expérimentale classique concerne la réactivité artérielle de plusieurs territoires (aorte, artères du train postérieur) du rat. Cette approche a permis de différencier les réponses relaxantes à différents bêtabloquants. La distinction entre les sous-types de récepteurs bêta-adrénergiques (bêta3, bêta1 de faible affinité, bêta2) est un sujet pertinent. L'approche choisie est limitée à l'analyse in vitro de segments d'artères ou à des mesures de pression artérielle sans que la dimension biochimique ne soit abordée. La différence qui existe entre les rats hypertendus et les rats normotendus est aujourd'hui moins originale que l'intérêt des bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque. Le comité a souligné que ces techniques parfaitement maîtrisées par le laboratoire restent applicables à des sujets plus actuels.

Le deuxième sujet est la fourbure équine, véritable enjeu de santé vétérinaire qui handicape définitivement les chevaux dans les suites d'infections notamment (coliques par exemple). Cette boiterie résulte d'une nécrose partielle du sabot qui aboutit à son éclatement du fait que l'appui de la troisième phalange fend le sabot concerné en descendant vers la sole. Le rôle des endotoxines et la réactivité vasculaire des veines digitales ainsi que l'approche thérapeutique en font un sujet porteur et original, avec de surcroît un complément fourni par l'imagerie. Ce sujet semble idéal pour une école vétérinaire équipée pour l'étude des gros animaux avec tout le plateau technique et les infrastructures nécessaires (stalles, box d'examen, salle d'anesthésie et de réveil capitonnée, bloc opératoire avec table inclinable pour la chirurgie équine, matériel de monitoring). Plusieurs personnes de l'équipe sont bien formées au domaine équin et c'est incontestablement un point fort de l'équipe. Ce projet d'étude des chevaux fourbus manque encore de résultats, l'analyse se limitant encore à l'étude des sabots de chevaux sains.



- **Points forts et opportunités :**

Le premier sujet de recherche sur la réactivité vasculaire du rat a abouti à une distinction des effets des différents bêtabloquants selon les territoires. Cette unité a contribué à montrer que les récepteurs bêta4 étaient en réalité des récepteurs bêta1 de faible affinité ce qui a fait l'objet d'un commentaire paru dans le *British Journal of Pharmacology* à la suite d'une des publications de l'unité. La bonne connaissance des sous-types de récepteurs bêta-adrénérgiques, les techniques de réactivité vasculaire in vitro, de perfusion de train postérieur, de mesure tensionnelle par télémetrie chez le rat, d'analyse des relations dose-effet fort bien modélisées constituent un atout même si le thème de l'hypertension artérielle est apparu moins original que celui de l'insuffisance cardiaque.

La fourbure équine est un sujet d'étude réservé à quelques équipes mais cela est probablement dû au fait que les moyens requis ne sont disponibles que dans ces rares centres équipés pour l'étude du gros animal. La force de cette équipe est son implantation à l'École Vétérinaire de Nantes qui constitue un pôle d'attraction notoire dans ce domaine de recherche de la santé du gros animal. D'une façon plus large il concerne l'ischémie vasculaire, l'infectiologie, l'immunologie, les récepteurs vasculaires, l'imagerie et l'anatomie vasculaire et il serait un intéressant point de convergence de ces intérêts. Le fait que peu d'équipes s'y intéressent ne diminue pas l'intérêt du sujet. L'originalité intéressera pour sûr les journaux de circulation non vétérinaires bénéficiant d'impacts élevés.

- **Points à améliorer et risques :**

Alors même que l'équipe est soudée et que l'unité est en grande partie autofinancée grâce à la formation continue en expérimentation animale, il reste des points à améliorer, qui tiennent aux conditions de fonctionnement de la structure mais aussi aux sujets. La poursuite de l'expérimentation vasculaire chez les rats hypertendus est d'un intérêt limité si elle n'est pas couplée à des études biochimiques (binding par exemple) ou à des études génétiques. Le sujet de l'insuffisance cardiaque pourrait être préféré à celui de l'hypertension artérielle mais ce changement prendrait du temps. Rapprocher cette unité des autres unités d'Oniris sur le site ou un rapprochement avec l'Institut du Thorax (INSERM U915) dirigé dans le futur par Hervé Le Marec semblent envisageables dès aujourd'hui. La recommandation du comité est que ce rapprochement se fasse vite, dans les deux ans idéalement plutôt que de le laisser entrevoir pour une prochaine évaluation. Ce rapprochement a déjà existé par le passé et les liens doivent être renoués. Certes l'apport de cette unité à l'U915 en terme de méthodes ne serait pas majeur mais comme on l'a déjà souligné l'unité a ce potentiel de modèles animaux (cheval, chien, porc) et de compétence chirurgicale. Ce potentiel est unique et devrait être mieux valorisé.

Le personnel de recherche est composé d'enseignants-chercheurs qui sont peu intervenus dans la discussion générale. Le directeur de l'unité a montré une maîtrise de son unité. Les interventions de l'ancien directeur ont été très précises et constructives. Un Ingénieur de recherches a montré son implication dans la plupart des recherches effectuées et à venir. Il est souhaitable que d'autres enseignants-chercheurs ou ingénieurs deviennent responsables individuellement d'un projet. En effet l'unité est jeune, entourée de doctorants et d'étudiants et on pourrait voir émerger une personnalité de chercheur temps-plein ou imaginer la venue de post-doctorants, ce qui n'est pas le cas aujourd'hui.

L'autofinancement a pour inconvénient que la demande de contrats (avec évaluation) s'en trouve moins active. La recherche de partenaires, de collaborations, enrichirait cette soumission de projets multidisciplinaires qui ont pour avantage, du fait de la compétition, d'aider aussi les demandeurs à se situer sur la scène de la recherche. Dans le cas présent ces confrontations ne sont pas nombreuses. Cette dynamique permettrait des publications d'impact plus élevé.

- **Recommandations :**

Les points précédents peuvent être repris de manière synthétique.

Un sujet centré sur le gros animal (fourbure équine) est une spécificité locale et doit être au centre de la problématique de recherche des années à venir. Les premiers résultats prouvent la faisabilité et la pertinence de cette recherche.

Le projet gagnerait à l'implication des unités d'Oniris (ministère de l'agriculture) voisines qui peuvent apporter des connaissances aidant à étoffer les approches de la maladie équine. Cette implication peut se faire rapidement en recensant les unités concernées motivées pour faire de ce sujet un thème majeur et fédérateur d'Oniris et aboutir à un traitement de cette grave affection.

Selon le directeur de l'unité, un rapprochement avec l'Institut du Thorax (INSERM U915) au début du prochain contrat est aujourd'hui envisageable et la recommandation du comité est que ce rapprochement soit opéré dans les deux ans.



Les membres du comité recommandent que les enseignants-chercheurs soient responsables individuellement d'un projet.

La soumission de projets multidisciplinaires devrait être renforcée pour aider les demandeurs à se situer sur la scène internationale. Cette dynamique permettrait des publications d'impact plus élevé.

- Données de production :

(cf. [http://www.aeres-evaluation.fr/IMG/pdf/Criteres\\_Identification\\_Ensgts-Chercheurs.pdf](http://www.aeres-evaluation.fr/IMG/pdf/Criteres_Identification_Ensgts-Chercheurs.pdf))

A1 : Nombre de publiants parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	8/8
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	3/4
A3 : Taux de producteurs de l'unité $[A1/(N1+N2)]$	8/8
A4 : Nombre d'HDR soutenues	0
A5 : Nombre de thèses soutenues	3

### 3 • Appréciations détaillées :

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

La production scientifique reste faible. L'analyse bibliométrique indique pour le quadriennal 6 publications à comité de lecture concernant la thématique de l'unité (IF moyen 2,0), 23 publications à comité de lecture liées à des collaborations des membres de l'unité. Ces articles ont concerné des expérimentations réalisées chez les chiens ou les cochons.

On peut néanmoins constater une progression en comparaison du précédent contrat quadriennal. Les citations de ces articles ont aussi progressé mais restent à un niveau faible (moins de 200 citations). Il faut tempérer cette remarque par le faible impact des publications parues dans les journaux vétérinaires. L'étude des récepteurs bêta-adrénergiques garde tout son intérêt et reste applicable à d'autres pathologies que l'hypertension artérielle, par exemple l'insuffisance cardiaque.

Les publications sur la fourbure équine ne sont pas encore 'visibles' et ce thème qui démarre a donné lieu à une publication dans American Journal of Veterinary Research. Ce thème de l'unité est original et promis à devenir le thème majeur voire unique de l'unité. Le rôle central de cette unité pourrait fédérer d'autres compétences si le sujet progresse correctement ce qui est possible car toutes les compétences humaines et matérielles se trouvent réunies sur le site.

Dans le domaine des thèses il y a eu 3 thèses d'université soutenues en 4 ans et 5 sont en cours avec une soutenance en 2011. La durée des thèses est élevée (4 ou 5 ans).

Pour ce qui concerne les relations contractuelles il faut souligner que l'unité fonctionne plutôt en circuit fermé ce qui s'explique en partie par l'autofinancement. Il n'empêche que l'expertise des membres de l'unité est recherchée ce qui explique les collaborations individuelles.



- **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'unité de recherche dans son environnement :**

L'unité est connue pour son expertise dans le domaine de l'expérimentation sur le gros animal. Autrement dit les expérimentations sur les chiens, cochons, chevaux et bovins reviennent en partie à cette équipe, incluse dans le tissu d'unités de recherche et les plates-formes d'Oniris. Cette unité gagnerait à être plus connue et il ne nous a pas été présenté son implication dans les activités des autres unités du site fait actuellement défaut. Il serait logique que des liens existent entre cette unité et les nombreuses plates-formes offertes par le site et présentées sur le site d'Oniris.

De même les collaborations avec l'extérieur ne sont pas centrales ce qui n'empêche pas l'obtention d'un PNR (programme national de recherche) INSERM Cardiovasculaire en 2008 et d'une subvention de la SFHTA. Les Pays de Loire soutiennent l'unité.

- **Appréciation sur la gouvernance et la vie de l'unité :**

Le directeur de l'unité a montré qu'il savait encadrer le personnel. Ses membres ont exprimé leur satisfaction de travailler dans cette unité au cours des discussions organisées en son absence. L'ancien directeur qui a exercé d'importantes fonctions à l'Ecole Vétérinaire est intervenu sur des points de recherche et a soutenu son action en confirmant les choix stratégiques de recherche.

Les initiatives scientifiques se discutent de façon hebdomadaire et les directeurs de thèse sont très présents auprès des doctorants.

Les expérimentations se font dans les règles et les cahiers de laboratoires sont bien tenus. Les procédures expérimentales sont bien rédigées, on sent en filigrane l'expérience d'un laboratoire consacrant deux mois par an à former les gens à l'expérimentation animale. Cette dernière activité joue un rôle majeur dans le fonctionnement de l'unité qui s'y est totalement dévouée, avec en retour une source de financement majeur servant notamment à payer le personnel.

Ce sujet de la formation et de l'enseignement amène à évoquer la contribution des membres à la formation des étudiants vétérinaires (3 membres de l'unité sont responsables d'UV). Il est dit sans que cela soit détaillé que plusieurs membres de l'unité sont sollicités en licence et en master.

- **Appréciation sur la stratégie scientifique et le projet :**

On ne peut que souhaiter des rapprochements voire une intégration dans une structure plus vaste et équipée dans les domaines de biologie et de génétique non explorés par l'unité et on a déjà évoqué le souhait pour les deux ans qui viennent d'une intégration dans l'U915. Il faut en somme que la structure bouge rapidement pour lui donner un nouveau souffle qui doit débiter par un recentrage thématique. Le choix de mettre ou non en sommeil l'expérimentation chez le rat a été fait par de nombreuses équipes depuis déjà plusieurs années et celles-ci ont changé de modèle. Les équipes d'hypertension se sont souvent tournées vers la souris pour la génétique mais ce n'est pas ce qui est souhaité ici puisque la force de l'unité est le gros animal.

Il nous a été expliqué que peu d'équipes s'intéressaient à la fourbure équine. Là encore il serait utile de s'ouvrir vers ces équipes afin que les recherches s'orientent vers des voies complémentaires. Ceci s'est déjà fait dans d'autres domaines à leurs débuts (groupe baroréflexe et variabilité, club NO etc.). Le Directeur de l'unité a indiqué que la fourbure, parce que c'est un sujet peu étudié aujourd'hui, ne pouvait intéresser les grandes revues scientifiques. Le comité pense au contraire que si le sujet est original il devrait intéresser ces journaux. Une étude bien faite, impliquant des approches variées, sur le sujet de la circulation du sabot et la fourbure équine retiendrait l'attention des lecteurs des journaux de circulation tout comme elle a passionné les membres du comité. Mais il faudrait alors concentrer les efforts sur ce sujet et nouer les collaborations.

Cette orientation générerait des besoins matériels et par là même des recherches de crédits, plus faciles à obtenir pour des programmes collaboratifs. Ce projet de la fourbure annoncé comme un sujet majeur de santé équine pourrait devenir un sujet phare si le directeur consent à recentrer son équipe pour éviter une dispersion thématique et hiérarchiser les priorités, quitte à mettre en sommeil certains sujets. Le bénéfice d'un tel pari peut être plus important que la poursuite d'un axe de recherche moins original et moins porteur dans sa forme actuelle (sujet du rat hypertendu).



Intitulé UR / équipe	C1	C2	C3	C4	Note globale
PHYSIOPATHOLOGIE ANIMALE ET PHARMACOLOGIE FONCTIONNELLE	B	B	A	B	B

**C1** Qualité scientifique et production

**C2** Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement

**C3** Gouvernance et vie du laboratoire

**C4** Stratégie et projet scientifique



**Statistiques de notes globales par domaines scientifiques**  
(État au 06/05/2011)

**Sciences du Vivant et Environnement**

Note globale	SVE1_LS1_LS2	SVE1_LS3	SVE1_LS4	SVE1_LS5	SVE1_LS6	SVE1_LS7	SVE2_LS3 *	SVE2_LS8 *	SVE2_LS9 *	Total
A+	7	3	1	4	7	6		2		30
A	27	1	13	20	21	26	2	12	23	145
B	6	1	6	2	8	23	3	3	6	58
C	1					4				5
Non noté	1									1
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>5</b>	<b>20</b>	<b>26</b>	<b>36</b>	<b>59</b>	<b>5</b>	<b>17</b>	<b>29</b>	<b>239</b>
A+	16,7%	60,0%	5,0%	15,4%	19,4%	10,2%		11,8%		12,6%
A	64,3%	20,0%	65,0%	76,9%	58,3%	44,1%	40,0%	70,6%	79,3%	60,7%
B	14,3%	20,0%	30,0%	7,7%	22,2%	39,0%	60,0%	17,6%	20,7%	24,3%
C	2,4%					6,8%				2,1%
Non noté	2,4%									0,4%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

\* les résultats SVE2 ne sont pas définitifs au 06/05/2011.

**Intitulés des domaines scientifiques**

**Sciences du Vivant et Environnement**

- **SVE1 Biologie, santé**
  - SVE1\_LS1 Biologie moléculaire, Biologie structurale, Biochimie
  - SVE1\_LS2 Génétique, Génomique, Bioinformatique, Biologie des systèmes
  - SVE1\_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement animal
  - SVE1\_LS4 Physiologie, Physiopathologie, Endocrinologie
  - SVE1\_LS5 Neurosciences
  - SVE1\_LS6 Immunologie, Infectiologie
  - SVE1\_LS7 Recherche clinique, Santé publique
- **SVE2 Ecologie, environnement**
  - SVE2\_LS8 Evolution, Ecologie, Biologie de l'environnement
  - SVE2\_LS9 Sciences et technologies du vivant, Biotechnologie
  - SVE2\_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement végétal

Nantes, le 6 Avril 2011

L'ensemble des membres de l'Unité remercie les membres du Comité de visite pour le travail d'évaluation effectué.

Nous souhaitons apporter quelques éléments de réponse aux remarques et aux différentes recommandations rédigées par le comité :

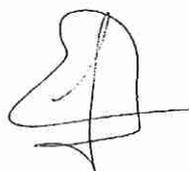
Comme l'a souligné le comité, la production scientifique de l'Unité reste encore faible et d'impact limité. Avec le rapprochement vers l'Unité Inserm 915 « Institut du Thorax », l'opportunité nous est donnée de démultiplier notre capacité de recherche et notre valorisation tant qualitative que quantitative. Nous remercions le comité de son encouragement à intégrer rapidement cette brillante Unité Inserm, avec laquelle nous collaborons depuis de nombreuses années, grâce à notre expertise et notre compétence uniques en matière de modèles des gros animaux, et qui travaille sur des thématiques proches des nôtres dans le domaine cardiovasculaire et respiratoire.

Concernant la remarque sur la longue durée des thèses d'Université soutenues dans notre Unité (4 ou 5 ans), nous souhaitons préciser que toutes ces thèses ont été réalisées par des doctorants qui exerçaient simultanément une activité professionnelle à temps plein (2 Assistant d'Enseignement et de Recherche Contractuel [AERC], 1 Professeur certifié [PCEN] et 1 Assistant-Ingénieur).

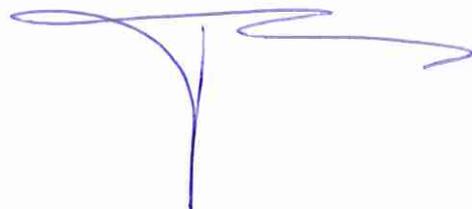
Concernant la stratégie thématique de l'Unité, nous prenons acte des recommandations du comité avec le développement des approches biochimiques et moléculaires et le renforcement thématique vers l'insuffisance cardiaque, notamment avec le modèle original d'auto-immunité que nous avons mis en place.

Comme le comité nous soutient dans notre choix thématique en médecine équine, nous misons sur l'arrivée des nouveaux enseignant-chercheurs de ce champ disciplinaire pour porter, développer les projets innovants et créer un réseau de collaborations internationales dans ce secteur peu développé.

Le Directeur de l'Unité  
Pr Jean-Claude Desfontis

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'JC Desfontis'.

Le Directeur Général d'Oniris  
Pr Pierre Saï

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'P Saï'.