



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Exavir : mise en place et évaluation de l'acquisition de compétences en pharmacologie expérimentale par des étudiants en pharmacie

Exavir: Implementation and evaluation of experimental pharmacology skills acquisition by pharmacy students

Clara Bourreau^{a,b,c}, Tristan Chevrier^d,
Thomas Desserrey^d, Nathalie Lusson^d,
Flavien Bessagnet^{c,e},
Sébastien Faure^{b,c}, Samuel Legeay^{b,c,*}

^a CRCI2NA, Inserm U1307, CNRS UMR6075, Nantes université, 44007 Nantes, France

^b MINT, université d'Angers, SFR-ICAT, Inserm U1066, CNRS 6021, 49033 Angers, France

^c Département de pharmacie, faculté de santé, université d'Angers, 16, boulevard Daviers, 49045 Angers, France

^d Lab'UA, BU Belle Beille, université d'Angers, 5, rue Le Nôtre, 49045 Angers, France

^e MITOVASC, CNRS UMR 6015, Inserm U1083, université d'Angers, Angers, France

Reçu le 24 janvier 2024 ; accepté le 31 mars 2024

HIGHLIGHTS

- Exavir est une nouvelle plateforme évolutive d'expérimentation animale virtuelle développée par l'université d'Angers.
- L'utilisation d'Exavir, en complément de TP en expérimentation animale dans les cursus universitaires, contribue à l'amélioration de l'acquisition de compétences par les étudiants.
- Exavir donne la possibilité d'adapter tous les TP réalisés sur animaux ou organes d'animaux dans les domaines de la physiologie, de la pharmacologie et de la toxicologie.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : samuel.legeay@univ-angers.fr (S. Legeay).

<https://doi.org/10.1016/j.pharma.2024.03.008>

0003-4509/© 2024 Académie Nationale de Pharmacie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Pour citer cet article : C. Bourreau, T. Chevrier, T. Desserrey et al., Exavir : mise en place et évaluation de l'acquisition de compétences en pharmacologie expérimentale par des étudiants en pharmacie, Annales Pharmaceutiques Françaises, <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2024.03.008>

MOTS CLÉS

Expérimentation animale virtuelle ;
Travaux pratiques ;
Innovation pédagogique ;
Acquisition de compétences ;
Physiologie ;
Pharmacologie ;
Toxicologie

Résumé Avec l'évolution de la réglementation européenne et française de l'expérimentation animale dans l'enseignement supérieur, prenant davantage en compte le bien-être animal, l'université d'Angers a développé un logiciel d'expérimentation animale virtuelle : Exavir. Utilisé pour les travaux pratiques (TP) de physiologie, de pharmacologie et de toxicologie en cursus Santé, sciences et à l'IUT, Exavir offre la possibilité de simuler différentes expériences à visée pédagogique in vivo ou ex vivo. Grâce à un fonctionnement original intégrant des jeux sérieux avec différents scénarii, les étudiants gagnent en autonomie et deviennent directement acteurs de leur apprentissage. De plus, par un développement collaboratif et participatif, Exavir favorise les partenariats interuniversitaires et l'émergence de pédagogies innovantes. Une étude pilote hybride basée sur un échantillon de 22 étudiants réalisée au département pharmacie de la faculté de santé indique qu'Exavir permet d'améliorer l'acquisition de compétences pédagogiques tant dans le domaine de la physiologie que de la pharmacologie, par les étudiants en comparaison à des TP d'expérimentation uniquement sur organes animaux. Ces résultats encourageants démontrent pour la première fois les avantages pédagogiques d'Exavir et confirment l'intérêt de développer une telle plateforme. Dans ce contexte, il apparaît qu'Exavir ouvre également la possibilité d'adapter les TP proposés au sein des universités et ainsi répondre à l'évolution des questions éthiques des prochaines décennies.

© 2024 Académie Nationale de Pharmacie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Virtual animal experimentation;
Practical work;
Pedagogical innovation;
Skills acquisition;
Physiology;
Pharmacology;
Toxicology

Summary With the evolution of European and French regulations on animal experimentation in higher education, taking greater account of animal welfare, the University of Angers has developed a virtual animal experimentation software named Exavir. Used for practical work (PW) in physiology, pharmacology and toxicology in the Health, Sciences, and engineering curricula, Exavir can be used to simulate various experiments for teaching purposes, in vivo or ex vivo. Thanks to an original approach integrating serious games with different scenarios, students gain autonomy and become directly involved in their learning. In addition, Exavir's collaborative and participative development approach fosters inter-university partnerships and the emergence of innovative teaching methods. A hybrid pilot study carried out on a sample of 22 students in the Pharmacy Department of the Faculty of Health showed that Exavir improved students' acquisition of teaching skills in both physiology and pharmacology, compared with practical work only based on animal organs. These encouraging results demonstrate for the first time the pedagogical advantages of Exavir and confirm the interest in developing such a platform. In this context, it appears that Exavir also opens up the possibility of adapting the practical work offered within universities, and thus responding to the changing ethical issues of the coming decades.

© 2024 Académie Nationale de Pharmacie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Contexte et objectifs

L'expérimentation et la pédagogie dans les domaines de la physiologie, de la pharmacologie et de la toxicologie reposent essentiellement sur l'évaluation de l'effet de molécules sur des modèles animaux ou des organes animaux isolés. Ces disciplines représentent un socle fondamental d'apprentissage dans différentes formations de l'université d'Angers, de la L1 au M2, conduisant aux métiers de la santé (faculté de santé) et de la biologie générale (faculté des sciences), du technicien au chercheur.

L'expérimentation animale est encadrée d'un point de vue réglementaire en Europe par la directive européenne 2010/63/UE qui définit les mesures destinées à protéger

les animaux utilisés à des fins scientifiques et éducatives. Ces mesures visent à limiter le recours à l'expérimentation animale et à imposer des normes concernant la manipulation, l'exploitation, l'hébergement et les soins qui sont prodigués aux animaux de laboratoire. Tous les personnels qui manipulent des animaux doivent également posséder une qualification appropriée, et assurer le maintien et l'actualisation de leurs compétences [1].

L'expérimentation animale doit respecter la règle dite des « 3R » afin de :

- « réduire » le nombre d'animaux ;
- « raffiner » la méthodologie utilisée ;
- et enfin « remplacer » les animaux quand l'expérimentation le permet [2–4].

L'éthique, au cœur de tous les projets d'expérimentation sur animaux, implique que chaque protocole doit recevoir un avis favorable d'un comité d'éthique en expérimentation animale (CEEA) avant d'être mis en œuvre [5]. Le choix du modèle animal, le nombre d'animaux utilisés et les manipulations réalisées doivent être justifiés et acceptables éthiquement pour que les expérimentations puissent être organisées. Aujourd'hui, la question de transparence sur l'expérimentation animale est au cœur des préoccupations des instances académiques scientifiques. À titre d'exemple, une charte de transparence sur le recours aux animaux à des fins scientifiques et réglementaire en France, mise en place par l'association Gircor qui regroupe des acteurs publics et privés de la recherche et de l'enseignement supérieur, est soutenue et encouragée par les Académies des sciences, de médecine, de pharmacie et vétérinaire de France [6,7]. Récemment, afin de satisfaire la réglementation et l'éthique animale, la Commission nationale d'expérimentation animale (CNEA) a recommandé de diminuer, voire de substituer, les travaux pratiques (TP) sur animaux dans l'enseignement supérieur (rapport interne) par des expérimentations simulées [8].

Compte tenu de l'évolution de la réglementation et de l'éthique en expérimentation animale, du coût important généré par l'achat et l'entretien d'animaux de laboratoire, différentes équipes pédagogiques ont fait le choix de substituer les expérimentations directes sur animaux vivants par des expériences simulées par ordinateur [9]. Cependant, les logiciels actuellement disponibles, souvent onéreux, ne sont plus satisfaisants en raison de l'aspect pédagogique insuffisamment pris en compte, de leurs mises à jour peu ou pas proposées, et de leur conception in fine non adaptée aux objectifs pédagogiques fixés par les enseignants.

Dans ce contexte, différentes UFR au sein de l'université d'Angers : la faculté de santé (médecine et pharmacie), l'IUT de génie biologique, la faculté des sciences, appuyés par les ingénieurs pédagogiques du lab'UA, ont entrepris d'élaborer un logiciel d'expérimentation animale virtuelle (Exavir) destiné aux étudiants du L1 au M2 des formations de santé et de biologie animale. Un cahier des charges a alors été établi et a permis d'identifier trois axes : pédagogique, éthique et financier. Concernant l'axe pédagogique, Exavir doit proposer une méthode d'apprentissage innovante et un système attractif pour les étudiants (convivial, intuitif, ludique), rendre les étudiants acteurs, plus autonomes dans la réalisation de leurs expérimentations, renforcer l'interactivité des étudiants, et permettre une cohérence de l'enseignement de la physiologie, de la pharmacologie et de la toxicologie, du L1 au M2, dans les différentes composantes de l'université. Concernant l'axe éthique, Exavir doit permettre le développement de TP alternatifs à l'expérimentation animale, réduire le nombre d'animaux utilisés et/ou sacrifiés en TP, et utiliser des outils pédagogiques d'étude des médicaments, indépendants de l'industrie pharmaceutique. Enfin, concernant l'axe financier, Exavir permet de diminuer les frais de fonctionnement globaux des TP sur animaux dont le coût est plutôt croissant, dans un contexte de ressources financières contraintes (Fig. 1).

Afin de mettre en place le projet, un développement informatique du logiciel répondant au cahier des charges des différents objectifs a été élaboré en collaboration avec

Tableau 1 Catalogue des banques de données utilisées pour la création de l'application et leurs utilisations. *Catalog of databases used to create the application and their uses.*

Banques de données utilisées	Utilisation
Librairie Bootstrap	Mise en forme de l'application
Librairie FontAwesome	Intégration des pictogrammes
Librairie Chart.js	Affichage des graphiques
Outil Summernote (éditeur WYSIWYG)	Faciliter les saisies utilisateur dans le « <i>back-office</i> »
Bibliothèque Javascript jQuery	Développement de l'application
Librairie phpCAS	Authentification à l'application
	Interconnectivité avec l'ensemble de l'enseignement supérieur français

WYSIWYG : What You See Is What You Get.

l'équipe du lab'UA, un service d'appui à la pédagogie. Dans ce contexte collaboratif entre les différentes structures, l'option retenue a été de développer une application web afin de faciliter l'accès à l'ensemble des étudiants. Ce choix permet la standardisation et la robustesse de l'outil, mais aussi une utilisation à distance et de n'importe quel environnement (MacOS, Windows, Linux), avec tout navigateur et système d'exploitation afin de couvrir un maximum de publics. Cet avantage est également impliqué dans l'objectif pédagogique de pouvoir réaliser des situations en distanciel, synchrones ou asynchrones. L'outil a été développé avec des technologies web standardisées, le HTML, le CSS pour l'affichage et le JavaScript pour l'interactivité. Des transferts AJAX (Asynchronous JavaScript And XML) permettent de fluidifier l'interactivité du côté utilisateur. Ces transferts permettent également d'interroger via le langage PHP, internationalement répandu, une base de données MySQL. Ces langages HTML, CSS, JavaScript, PHP et SQL, universels et communs, permettent une continuité de développement par n'importe quel autre développeur.

Des librairies communes ont été utilisées dans le développement de ce projet (Tableau 1 ci-dessous).

L'avantage de l'ensemble de ces outils est qu'ils sont tous en accès libre et largement soutenus et documentés par une communauté importante et active de développeurs, ce qui garantit une durée de vie élevée à l'application. Le choix de l'hébergement de l'application s'est porté sur un serveur multi-applicatif de l'Université d'Angers. Ce choix permet une forte réactivité du développeur et permet de maintenir et mettre à jour facilement et efficacement l'application.

L'ensemble de ce développement a pu être réalisé grâce à un financement interne de l'université d'Angers, démontrant son soutien pour le développement de tels outils innovants.

Au travers de cette application, les enseignants ont souhaité que l'étudiant soit impliqué tout au long du choix du

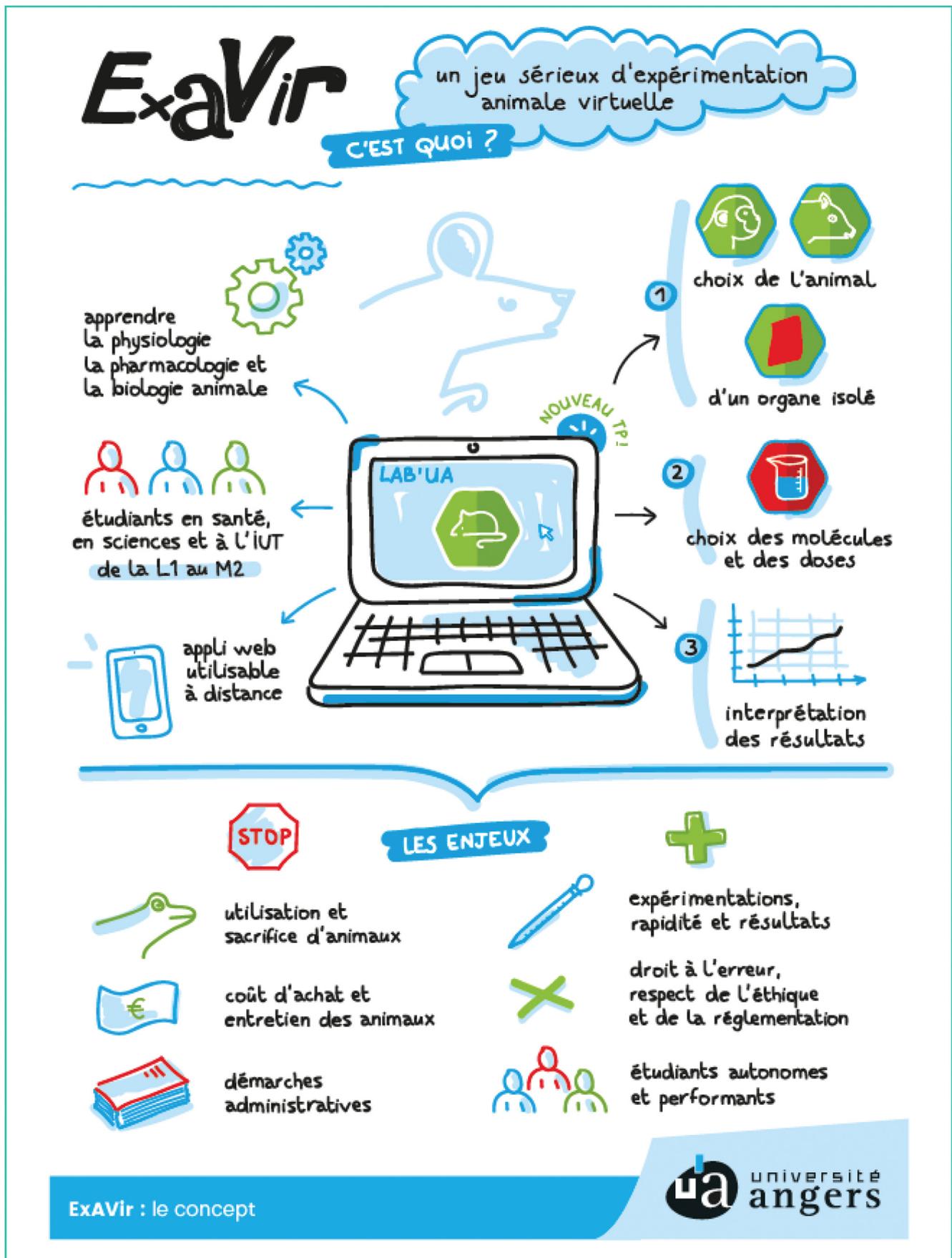


Figure 1. Illustration du concept d'Exavir.
Illustration of the Exavir concept.

protocole expérimental, en proposant par exemple différents modèles animaux, un panel de molécules ainsi que différentes doses ou concentrations. Les choix qu'effectue l'étudiant à l'aide d'un arbre décisionnel peuvent orienter le déroulement de l'expérimentation et, par conséquent, l'obtention des différents résultats. À travers cette pédagogie active et interrogative, les phases de découverte, d'apprentissage et de réalisation se succèdent par arbre de décision. De plus, un protocole de TP peut être mis à la disposition des étudiants afin de les guider dans les différentes étapes à réaliser. Ainsi, la difficulté du TP peut être ajustée en fonction des objectifs pédagogiques préalablement fixés par l'enseignant (Annexe 1). Les TP réalisés avec Exavir renvoient donc directement à l'interpellation, au partage, à la synthèse et à l'évaluation possiblement par les pairs.

Plus précisément, Exavir est composé de cinq onglets permettant d'accéder aux montages et équipements, au laboratoire de chimie, à l'animalerie, aux résultats de l'expérience réalisée et à un tableau de bord afin de réaliser les expériences (Fig. 2). L'onglet montage propose une liste d'instruments que l'étudiant doit choisir pour réaliser son expérience. Le laboratoire de chimie permet à l'étudiant d'élaborer les solutions dont il a besoin pour l'expérience et d'ajuster le pH de ces solutions. Il est néanmoins possible de proposer un TP avec les solutions préalablement préparées. L'étudiant pourra ensuite sélectionner l'animal dont il a besoin pour réaliser l'expérience dans l'animalerie. Plusieurs espèces (souris, rat, cochon, chien, singe, grenouilles) sont disponibles. Une fois les instruments sélectionnés, les solutions préparées et l'animal choisi, l'étudiant pourra, à partir du tableau de bord, choisir une méthode de sacrifice de l'animal puis prélever l'organe et le monter sur les instruments. Exavir offre également la possibilité de choisir des groupes d'animaux à travers la sélection de cages entières, d'anesthésier des animaux ou de travailler directement avec des animaux vigiles. Le choix des méthodes d'anesthésie et de sacrifice par l'étudiant pourra par exemple être justifié par la directive européenne 2010/63/UE. Il est possible d'ajouter une option « étape bloquante » permettant de bloquer l'accès à l'étape suivante tant que les choix réalisés par l'étudiant dans chaque onglet ne sont pas conformes avec l'énoncé de l'expérience. Cet énoncé de l'expérience est accessible directement à partir d'un bouton permettant de le faire apparaître et disparaître à façon sur l'écran. Une prise de note est également mise à la disposition des étudiants s'ils veulent ajouter des commentaires durant le TP. Enfin, l'onglet résultat permet d'accéder à l'ensemble des données générées par les différentes expériences. Ces données peuvent être téléchargées directement sous un tableur en format CSV.

Les données sont pré-enregistrées dans Exavir sous deux formes : une formule mathématique à quatre paramètres (*bottom*, *up*, EC_{50} et *slope*) permettant de donner un résultat (par exemple la tension exercée par une aorte thoracique de rat) pour chaque concentration testée de chacune des molécules disponibles ; ou une valeur pré-enregistrée pour chacune des concentrations testées pour chaque molécule disponible. Toutes ces données proviennent de données réelles obtenues à partir des expériences des années précédentes. Ainsi, un nouveau TP peut être conçu facilement par un enseignant qui possède ces données originales.

Il est à noter qu'Exavir comporte également une interface « administration » accessible uniquement pour les enseignants leur permettant d'ajuster les paramètres des TP (étapes bloquantes, solutions disponibles ou à réaliser, mise à jour de l'énoncé, etc.).

Au département pharmacie de la faculté de santé de l'université d'Angers, une UE optionnelle (UEO) est proposée aux étudiants à chaque semestre de la 2^e et de la 3^e année de pharmacie. Dans le respect de l'éthique animale, le département pharmacie a fait le choix, depuis plusieurs décennies maintenant, de ne pas imposer de TP sur animaux en formation commune de base (FCB). Ainsi, une UEO d'expérimentation animale est proposée pour les étudiants s'intéressant à la physiologie et à la pharmacologie expérimentale et désireux de s'orienter plutôt vers une filière recherche, industrie ou internat. Cette UEO est proposée à 12 étudiants au 2^e semestre de la 2^e année et à 12 étudiants au 1^{er} semestre de la 3^{me} année du cursus pharmacie, soit 24 étudiants maximum par promotion.

Ces TP ont plusieurs objectifs tels que faire découvrir aux étudiants l'expérimentation animale, les responsabiliser sur les bonnes pratiques, et développer un esprit critique sur la mise en place de protocoles expérimentaux à visée pharmacologique. Ces TP optionnels se déroulent sur une semaine et permettent d'approfondir certaines disciplines avec un temps majoritairement dédié à la pratique.

Afin d'étudier la physiologie et la pharmacologie vasculaires, des expériences de myographie sur aorte de rat sont réalisées. Les étudiants peuvent tester plusieurs principes actifs physiologiques et médicamenteux induisant des vasoconstrictions (contraction des vaisseaux) ou des vasodilatations (dilatation des vaisseaux). Les résultats obtenus sont analysés et présentés à l'oral à l'issue de la semaine. Lors de cette présentation, une discussion est également engagée sur la pertinence des résultats, les conclusions qu'il est possible d'en tirer et leurs interprétations au regard des médicaments actuels du marché français.

Dans ce contexte, les objectifs sont :

- d'évaluer l'impact d'Exavir sur les acquisitions de compétences des étudiants en TP sur organes d'animaux ;
- d'analyser la position enseignante lors de l'utilisation du logiciel.

Sur la base de cette UEO, et afin de valoriser le projet Exavir, une étude pilote hybride menée au département pharmacie de la faculté de santé de l'université d'Angers impliquant des étudiants et enseignants a été réalisée en combinant les expérimentations animales standards et l'utilisation du logiciel Exavir.

Retour sur expérience en TP de pharmacologie avec des étudiants de 2^e année de pharmacie

Méthodologie

Éthique

Le protocole d'expérimentation animale a reçu un avis favorable du comité d'éthique d'expérimentation animale des Pays de la Loire (numéro APAFIS 8670-201701241651976 v6).

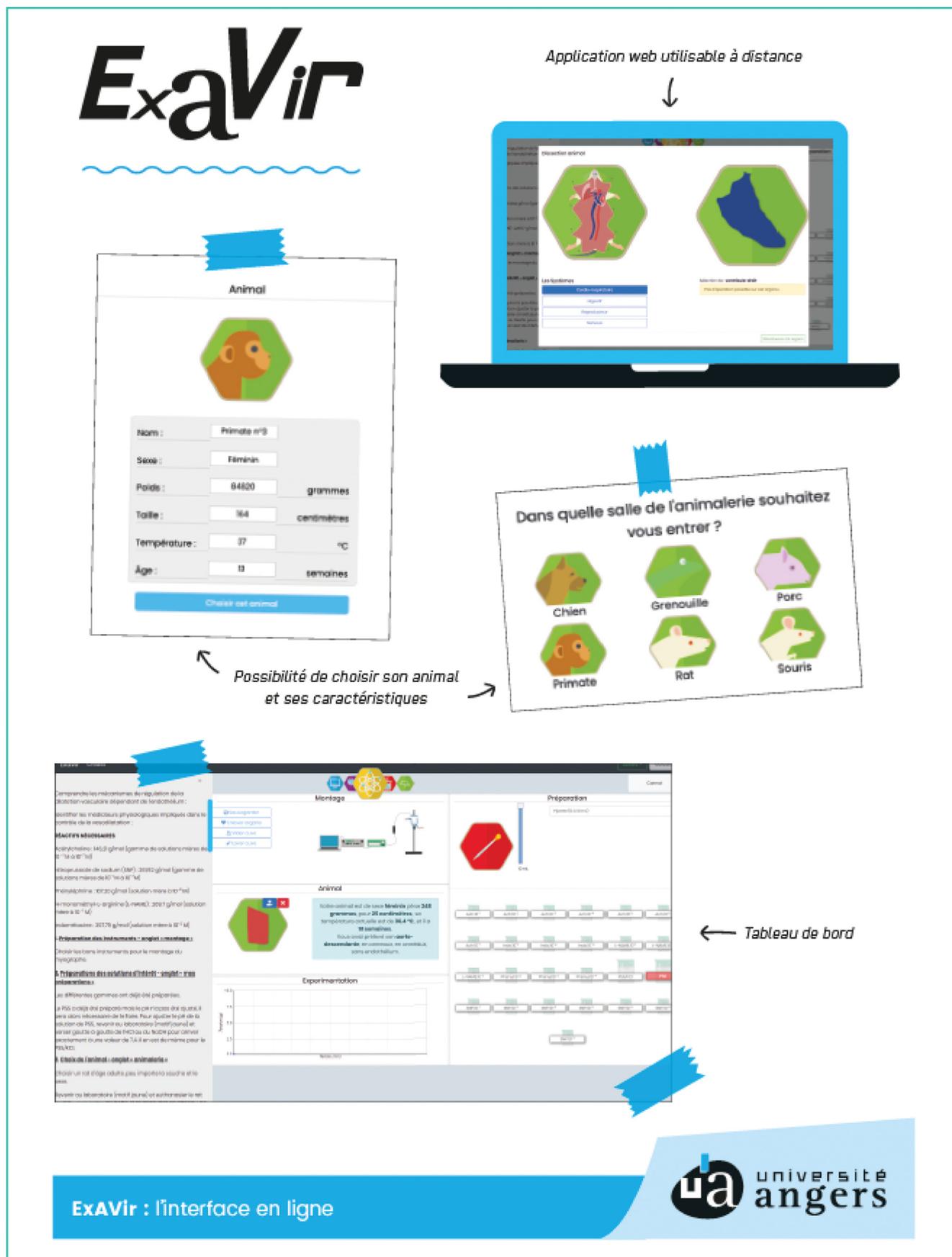


Figure 2. Illustration de l'interface en ligne d'Exavir.
Illustration of Exavir's online interface.

Tableau 2 Liste des compétences à acquérir à l'issu de la semaine d'UEO d'expérimentation animale.
List of skills to be acquired at the end of the animal experimentation week.

1. Prélever, disséquer, manipuler soigneusement l'organe d'un animal
L'étudiant est capable de prélever un organe et de le faire se contracter au KCl et à une molécule pharmacologique et se relâcher à plus de 50 % à l'Ach
L'étudiant fait attention à ce que l'organe soit toujours immergé dans la solution physiologique qui est toujours tempérée à 37°C
L'étudiant sait parfaitement monter l'organe sur le myographe (crochets parallèles, pas de contacts « parasites » entre crochets et cuve, etc.)
2. Faire des liens entre les structures histologiques de certains organes (vaisseaux, intestin, etc.) et leur fonction physiologique
L'étudiant comprend pourquoi l'Ach a un effet différent sur l'intestin et sur le vaisseau
L'étudiant comprend le rôle de l'endothélium dans l'effet de l'Ach sur le vaisseau
L'étudiant sait mettre en évidence le rôle du NO avec le SNP
3. Maîtriser les voies de signalisation cellulaires impliquées lors de l'ajout d'un agoniste/antagoniste/inhibiteur
L'étudiant sait expliquer en détail les voies de signalisations impliquées pour arriver à l'effet pharmacologique
L'étudiant est capable de resituer ces voies de signalisations dans chaque type cellulaire
4. Observer et interpréter un résultat expérimental
L'étudiant sait observer et décrire les courbes obtenues de manière détaillée et les comparer avec celles obtenues précédemment
L'étudiant sait expliquer l'effet observé en prenant en compte la physiologie de l'organe et la pharmacologie de la/les molécule(s) testée(s)
5. Comparer l'efficacité et la puissance de différentes molécules entre elles
L'étudiant génère suffisamment de résultats pour effectuer des comparaisons
L'étudiant est capable d'utiliser un tableur pour faire des graphiques avec les concentrations en log10
L'étudiant sait dessiner plusieurs courbes sur un même graph
L'étudiant est capable de mesurer la puissance (EC50/PD2) et l'efficacité (amplitude de l'effet)
6. Vision transversale de la physiologie et de la pharmacologie des systèmes cardiovasculaire et digestif ainsi que de leur régulation
L'étudiant sait faire le lien entre l'utilisation des neuromédiateurs/agonistes et la physiologie

Panel étudiant

Différentes compétences à acquérir ont été identifiées avec leurs apprentissages respectifs à l'issue de cette semaine d'UEO d'expérimentation animale (Tableau 2).

Dans l'objectif de comparer l'acquisition de compétences en TP sur animal par rapport à l'acquisition de compétences avec Exavir, la semaine d'UEO s'est déroulée de la façon suivante (Fig. 3) :

- j1 (matin) :
 - présentation de l'organisation des expériences,
 - les étudiants se familiarisent avec le matériel (myographe, logiciel, etc.) et préparent des solutions physiologiques ;
- j1 (après-midi) :
 - dissection d'un rat préalablement euthanasié,
 - entraînement au prélèvement de l'aorte thoracique et à son montage sur le myographe ;
- j2, j3 et j4 (matin) :
 - dissection d'un rat euthanasié,
 - prélèvement de l'aorte thoracique et montage sur le myographe,
 - élaboration et mise en place de protocole expérimentaux de pharmacologie permettant de tester différentes molécules impliquées ou non dans la vasoconstriction/vasorelaxation de l'aorte thoracique du rat ;
- j4 (après-midi) : entièrement consacré à Exavir. Les étudiants, en salle informatique avec un ordinateur

par personne, pouvaient ainsi reproduire leurs expériences réalisées les jours précédents sur la plateforme d'expérimentation animale virtuelle.

Afin de recueillir l'avancée de l'acquisition des compétences des étudiants durant la semaine de l'UEO, chaque étudiant a été amené à se prononcer sur chacun des apprentissages de l'ensemble des compétences, en indiquant s'il le considérait comme « acquis », « en cours d'acquisition » ou « non acquis ». Cette autoévaluation des compétences, sur la base du Tableau 2, a été complétée par les étudiants à j1 (après-midi), j3 (après-midi), j4 (matin) et à j4 (après-midi). Les résultats sont représentés en pourcentage du nombre d'apprentissages considérés comme « acquis », « en cours d'acquisition » ou « non acquis » pour chacune des compétences.

Enfin, à l'issu de la semaine d'UEO, des données qualitatives ont été collectées à travers une appréciation personnelle d'Exavir demandée à chaque étudiant afin de connaître l'avis, le ressenti et l'apport que leur a permis ou non le logiciel.

Dans ce contexte d'évaluation, le questionnaire a été soumis à 22 étudiants de 2^e année de pharmacie qui ont participé à l'étude. Les semaines proposant cette UEO se sont déroulées sur les périodes du 8 au 12 avril 2019 et du 22 mai au 26 mai 2023. Parmi ces étudiants, aucun n'avait redoublé et une étudiante avait déjà effectué un stage de découverte d'une semaine dans un laboratoire de recherche.

Emploi du temps de la semaine UEO

Jour	J1	J2	J3	J4	J5
Matin	Présentation des TP Préparation des solutions physiologiques	TP sur animal 	TP sur animal 	TP sur animal 	Préparation de leur oral
	Auto-évaluation des compétences			Auto-évaluation des compétences	
Après-midi	TP sur animal 	TP sur animal 	TP sur animal 	Utilisation ExAVir 	Evaluation orale
			Auto-évaluation des compétences	Auto-évaluation des compétences	

Figure 3. Méthodologie d'évaluation des compétences des étudiants durant la semaine d'UEO d'expérimentation animale.
Methodology for assessing students' skills during the week of animal experimentation OEU.

Panel enseignants

Des données qualitatives ont également été recueillies chez les deux enseignants animant cette UEO à travers un retour sur expérience. Au total, un pharmacien maître de conférences en physiologie et pharmacocinétique, et une pharmacienne en 2^e année de doctorat (DCACE : Doctorant contractuels à activité complémentaire d'enseignement), ont donné leur retour quant à l'utilisation du logiciel. Ils ont notamment étudié l'apport de ce dernier sur l'acquisition des compétences des étudiants, ainsi que les points de vigilance à prendre en compte. Parmi les encadrants, l'enseignant-chercheur enseigne cette UEO à la faculté de pharmacie depuis 5 ans. La doctorante de 2^e était, quant à elle, novice en enseignement, avec pour seules expériences des cours de tutorat réalisés au cours de ses études de pharmacie. Elle a par ailleurs réalisé cette UEO au cours de sa 2^e année de pharmacie en 2018, et n'a pas bénéficié à l'époque du logiciel Exavir au cours de sa formation.

Les deux enseignants ont supervisé l'ensemble de la semaine, et aidé les étudiants dans la validation des protocoles expérimentaux. Des rappels pharmacologiques ont été faits lors de la première séance et tout au long de la semaine en fonction de la demande des étudiants. Concernant l'expérimentation animale, le sacrifice était réalisé par l'enseignant-chercheur agréé, puis les dissections des

organes et leur installation sur le myographe confiées aux étudiants.

Résultats

Résultats et retours étudiants

Avant de commencer la semaine de TP (j1 matin), la grande majorité des compétences étaient considérées comme non acquises ou en cours d'acquisition par les étudiants (Fig. 4A). Après cinq demi-journées d'expérimentation (j3 après-midi, Fig. 4B), l'ensemble des compétences étaient en majorité considérées comme acquises ou en cours d'acquisition par les étudiants et les apprentissages sont restés similaires après une demi-journée supplémentaire d'expérimentation sur animaux (j4 matin, Fig. 4C). Cette demi-journée supplémentaire n'a pas permis aux étudiants, selon eux, d'améliorer leur acquisition de compétences. Une demi-journée supplémentaire de réalisation des mêmes expériences (jeudi soir, Fig. 4D), cette fois-ci sur Exavir, a permis d'améliorer l'acquisition de l'ensemble des compétences chez les étudiants, à l'exception de celle « manipuler, prélever et disséquer un organe animal ». À l'issue de cette demi-journée sur Exavir, seuls les apprentissages des compétences « manipuler, prélever, disséquer un organe animal » et « maîtriser les voies de signalisation » étaient encore

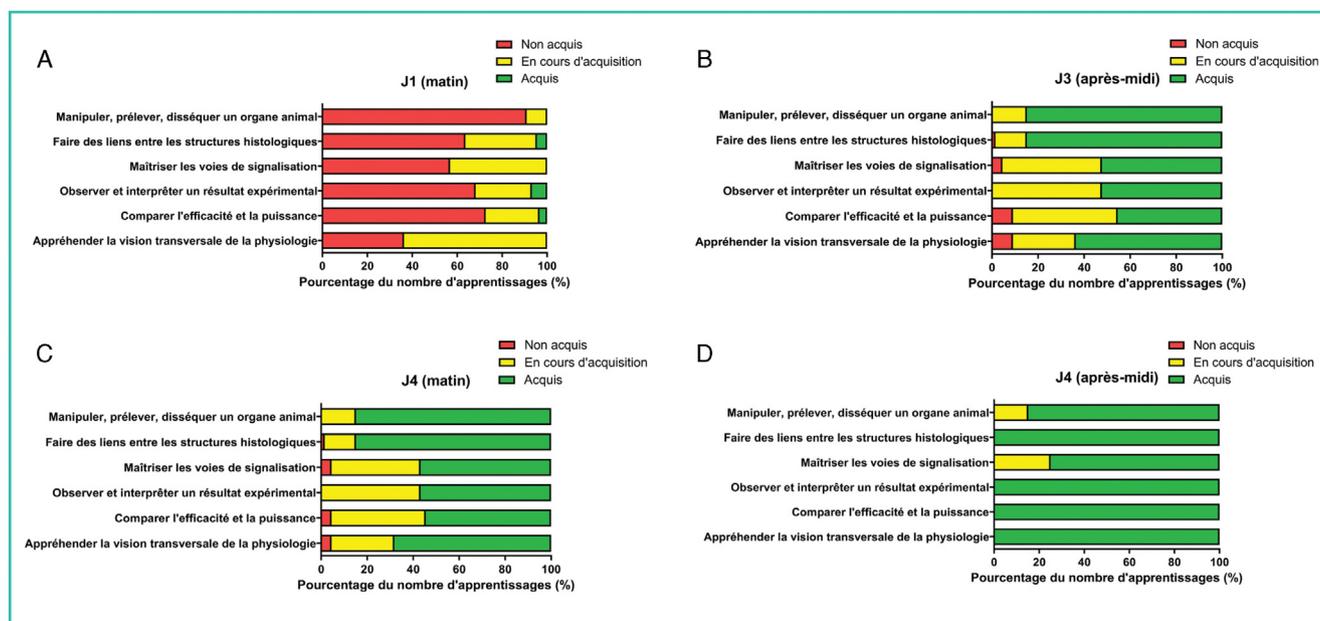


Figure 4. Évolution des autoévaluations de l'acquisition de compétences par les étudiants durant la semaine d'UEO. A. J1 matin. B. J3 après-midi. C. J4 matin. D. J4 après-midi.
Evolution of students' self-assessments of skill acquisition during the week of UEO. A. D1 morning. B. D3 afternoon. C. D4 morning. D. D4 afternoon.

en cours d'acquisition à 15,15 % et 25,0 % respectivement (Fig. 4D).

Les avis des étudiants sur la plateforme Exavir ont été positifs. Le seul point unanime de suggestion constitue la possibilité de faire un « retour en arrière » permettant d'annuler l'action qui vient d'être entreprise sur Exavir. Parmi les points positifs, le gain de temps, la diminution du coût de ces TP et l'absence de pression par rapport à l'utilisation d'un organe provenant d'un animal sacrifié spécifiquement pour l'expérience ont été majoritairement soulignés. Par ailleurs, les étudiants ont également relevé que ces points positifs permettaient de réaliser un plus grand nombre d'expériences et permettaient ainsi d'approfondir les connaissances et l'acquisition de compétences en physiologie et en pharmacologie.

Retours enseignants

Le logiciel a été conçu de manière collaborative entre informaticiens-développeurs, ingénieurs pédagogiques et enseignants-chercheurs. Cette collaboration a permis la mise au point d'un logiciel facile d'utilisation pour le corps enseignant, avec une prise en main rapide et ludique, et plus important encore, un logiciel qui répond à leurs attentes en termes d'objectifs pédagogiques et d'acquisition des compétences chez les étudiants. L'élaboration ludique et instinctive améliore l'échange avec les étudiants concernant les explications et les outils nécessaires pour la réalisation du TP sur Exavir. De manière parallèle, les enseignants ont pu constater une prise en main rapide des étudiants pouvant s'expliquer par la reproduction virtuelle des TP préalablement réalisés sur animaux.

Les apports d'Exavir soulevés par les enseignants sont nombreux. Il a été constaté que les étudiants comprenaient plus facilement leurs erreurs, du fait notamment d'une

vision plus large que sur la paillasse. Le logiciel permettait également une autonomie plus grande des étudiants, sollicitant moins le corps enseignant quant aux choix de plans expérimentaux qu'ils souhaitaient réaliser. Une certaine frustration de la part des étudiants avait été relevée par les enseignants au cours de la semaine lors des expériences sur animaux, du fait du manque de temps afin de tester certaines molécules ou combinaisons de molécules. Cette contrainte a ainsi pu être levée et rendue possible par l'utilisation d'Exavir lors de la dernière demi-journée. D'autres étudiants ont également pu reproduire avec Exavir des expériences réalisées au cours de la semaine sur organe de rat afin de les comparer.

En parallèle, les enseignants ont pu constater que cette mise en situation virtuelle a permis aux étudiants de participer de façon individuelle à l'ensemble des étapes du TP : préparation des solutions, préparation des calculs, réalisation des expériences, conception des figures et analyse des résultats. De plus, ils ont également constaté que, malgré le fait que les étudiants soient chacun sur un ordinateur, en salle informatique, ils étaient en interaction permanente les uns avec les autres afin de s'aider dans la réalisation des TP sur Exavir. Enfin, une constatation générale est le sentiment d'un gain d'assurance par les étudiants dans la mise en place des protocoles.

Discussion

La collaboration entre les services du lab'UA et des enseignants-chercheurs de physiologie, de pharmacologie et de toxicologie de différentes composantes de l'université d'Angers, a permis l'élaboration d'une plateforme d'expérimentation animale virtuelle fonctionnelle et

validée. Cette démarche s'inscrit dans la volonté de rechercher des alternatives à l'expérimentation animale, à l'image du logiciel Virtual Assay® qui permet de simuler informatiquement des tests pharmacologiques sur cellules cardiaques [10]. Dans ce contexte, une étude pilote, réalisée au département pharmacie de l'université d'Angers, a permis de mettre en évidence qu'Exavir complète l'acquisition de compétences des étudiants par rapport à des TP réalisés uniquement sur animaux.

Pour des raisons d'organisation et de coût, les TP d'expérimentation animale sont effectués en binômes, voire par groupes de quatre étudiants. Les étudiants peuvent ainsi s'organiser au sein de leur groupe de travail pour se répartir les différentes tâches leur permettant de mener à bien leurs expériences. De ce fait, les étudiants n'acquièrent pas toutes les compétences à l'issue du TP. En séparant en deux une classe d'étudiants en mathématiques de façon à ce qu'une partie des étudiants travaille en petits groupes et une autre partie individuellement, Bryson EJ (2007) a montré que les compétences acquises variaient selon les deux groupes [11]. En effet, en travaillant individuellement, les étudiants n'ont pas d'autres choix que de réaliser entièrement les expériences du TP, et donc d'acquérir l'ensemble des compétences requises. Ceci pourrait expliquer pourquoi les étudiants ne progressent plus dans l'acquisition de compétences après une demi-journée supplémentaire en travaux pratiques sur paillasse, alors qu'une demi-journée sur Exavir permet de faire progresser les étudiants. Ainsi, une alternance de travail en groupe et de travail individuel sans empêcher les interactions inter-étudiantes permettrait potentiellement d'améliorer l'acquisition de compétences par rapport à un travail réalisé en continu en petits groupes [12].

À l'issue de la semaine, la compétence concernant la manipulation, le prélèvement et la dissection d'organes animaux étaient encore en cours d'acquisition pour trois étudiants. En effet, lors de la semaine il a pu être constaté que certains étudiants pouvaient se mettre volontairement en retrait par rapport à cette tâche pour laquelle ils ne se sentaient pas à l'aise. De façon logique, la plateforme Exavir ne permet pas d'acquérir ni d'améliorer des compétences en manipulation, dissection et prélèvement d'un organe animal.

Les apprentissages de la compétence concernant la maîtrise des voies de signalisation ont également été considérés comme en cours d'acquisition à 25,0 % à l'issue de la semaine. Il est cependant difficile de savoir si l'acquisition de cette compétence est inférieure à celle des autres étudiants. Une analyse plus approfondie des résultats de ces étudiants aux différents examens de pharmacologie moléculaire et une comparaison des notes avec celles de leurs autres camarades auraient pu permettre de confirmer l'autoévaluation.

De façon générale, le gain de temps réalisé sur Exavir permettant d'effectuer un très grand nombre d'expériences a été souligné par les étudiants. En effet, Exavir permet de reproduire et d'effectuer jusqu'à cinq fois plus d'expériences par rapport aux TP sur organes d'animaux sur une durée similaire. Si la répétition a été largement caractérisée comme étant un facteur favorable à l'apprentissage [13], Exavir offre également la possibilité de réaliser un nombre important d'expériences différentes. Les données nombreuses générées permettent aux étudiants d'approfondir leurs analyses et leurs discussions,

faisant ainsi référence à différentes notions abordées en cours. La comparaison des notes en pharmacologie générale et moléculaire des étudiants ayant réalisé cette UEO par rapport aux autres étudiants de la promotion ayant choisi une autre option aurait pu vérifier l'hypothèse selon laquelle les compétences acquises durant la semaine d'UEO d'expérimentation animale permettent d'augmenter les résultats aux examens dans ces domaines.

Enfin, même si cela a été révélé de façon unanime de la part des étudiants, il a été volontairement décidé de ne pas ajouter une option « retour en arrière » permettant d'annuler l'action qui vient d'être faite. En effet, afin d'être le plus fidèle possible avec Exavir par rapport aux expériences réalisées en réel, aucun retour en arrière n'est possible.

Conclusion et perspectives

En conclusion, si les résultats de cette étude pilote doivent être confirmés par une étude de plus grande ampleur sur un plus grand nombre d'étudiants, l'utilisation d'Exavir, en complément de TP en expérimentation animale dans les cursus universitaires, contribue à l'amélioration de l'acquisition de compétences. Cette étude pilote hybride a ainsi pu mettre en lumière la contribution de ce nouvel outil dans l'innovation pédagogique en rendant l'étudiant acteur d'activités expérimentales virtuelles et interactives, basées sur des choix orientés [14]. Le développement d'une telle plateforme a été rendu possible notamment par la mobilisation du service du lab'UA et d'enseignants-chercheurs de plusieurs composantes ainsi que par le soutien financier de l'université d'Angers.

Du fait de son évolution à façon, Exavir donne la possibilité d'adapter tous les TP réalisés sur animaux ou organes d'animaux. Ainsi, les domaines de la physiologie, de la pharmacologie et de la toxicologie pourront continuer d'être enseignés sans changement de fond de l'enseignement. Parce qu'ils nécessitent une formation spécifique pour être en accord avec la réglementation et que leur durée peut dépasser plusieurs jours, les TP de pharmacocinétique et les études de toxicité chronique restent compliqués à mettre en place. Grâce à ses fonctionnalités, Exavir permettra de compléter le panel de TP dans ces domaines, fournissant ainsi un éventail le plus exhaustif possible d'acquisition de diverses compétences.

Une fonctionnalité nommée « administration » est en cours de développement et permet aux enseignants de créer leurs propres TP, les rendant ainsi autonomes dans l'élaboration de leurs TP en fonction de leurs objectifs pédagogiques fixés.

De plus, l'ensemble de ces TP pourront être transférés et accessibles à partir de n'importe quelle autre université française après collaborations interuniversitaires. Cette collaboration universitaire est en cours et permettra à l'avenir, de compléter l'offre de TP proposée par Exavir et de favoriser les échanges interuniversitaires entre collègues de mêmes disciplines.

Enfin, une évaluation longitudinale de plus grande ampleur permettra de confirmer les résultats obtenus dans l'étude pilote et d'asseoir définitivement Exavir parmi les

outils disponibles en TP de physiologie, de pharmacologie et de toxicologie à l'université.

Human and animal rights

The authors declare that the work described has not involved experimentation on humans or animals.

Informed consent and patient details

The authors declare that the work described does not involve patients or volunteers.

Financement

Le développement d'Exavir est financé par l'université d'Angers.

Contribution des auteurs

CB a contribué à l'investigation, recueil et analyse des données et écriture du manuscrit ; TC, au développement et écriture du manuscrit ; TD, NL et FB, à l'investigation ; SF, à la conception, validation méthodologie ; SL, à la conception, méthodologie, investigation, recueil et analyse de données, validation, supervision et écriture du manuscrit.

Annexe 1. Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <http://www.sciencedirect.com> et doi:10.1016/j.pharma.2024.03.008.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

[1] Directive 2010/63/UE du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2010 relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. vol. 276. 2010. Consulté le 16/01/2024.

[2] Hubrecht RC, Carter E. The 3Rs and humane experimental technique: implementing change. *Anim Open Access J MDPI* 2019;9:754.

[3] Eggel M, Würbel H. Internal consistency and compatibility of the 3Rs and 3Vs principles for project evaluation of animal research. *Lab Anim* 2021;55:233–43.

[4] The 3Rs | NC3Rs n.d. <https://nc3rs.org.uk/who-we-are/3rs>. Consulté le 19 janvier 2024.

[5] Paragraphe 1: Comités d'éthique en expérimentation animale et évaluation éthique des projets (Articles R214-117 à R214-121) - Légifrance n.d. <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section.lc/LEGITEXT000006071367/LEGISCTA000027039875/#LEGISCTA000027039880>. Consulté le 19 janvier 2024.

[6] Charte de transparence rapport 2022 V1.pdf. <https://www.gircor.fr/charte-de-transparence-2022>. Consulté le 16/01/2024.

[7] Communiqué quadri-académique- Rapport annuel 2022 du Gircor.pdf. <https://www.acadpharm.org>. Consulté le 16/01/2024.

[8] Ministère de l'agriculture et de la souveraineté alimentaire. Animaux utilisés à des fins scientifiques. <https://agriculture.gouv.fr/animaux-utilises-des-fins-scientifiques>. Consulté le 16/01/2024.

[9] Badyal DK, Modgill V, Kaur J. Computer simulation models are implementable as replacements for animal experiments. *Altern Lab Anim ATLA* 2009;37:191–5.

[10] Passini E, Zhou X, Trovato C, Britton OJ, Bueno-Orovio A, Rodriguez B. The virtual assay software for human in silico drug trials to augment drug cardiac testing. *J Comput Sci* 2021;52:101202.

[11] Bryson EJ. Effectiveness of working individually versus cooperative groups: a classroom-based research project. *Leadersh Middle Sch Sci* 2007;1:16 [en ligne <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjguMzatMmEAXWWF2IAHbvpBS4QFnoECA4QAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.sas.upenn.edu%2F~jbryson%2FCBRRReport.pdf&usg=AOvVaw2qismVUtMYLpO3jWz4Uxxh&opi=89978449>].

[12] Janssen O, van de Vliert E, West M. The bright and dark sides of individual and group innovation: a Special Issue introduction. *J Organ Behav* 2004;25:129–45, <http://dx.doi.org/10.1002/job.242>.

[13] Gerbier É, Koenig O. Comment les intervalles temporels entre les répétitions d'une information en influencent-ils la mémorisation ? *Revue théorique des effets de pratique distribuée. Annee Psychol* 2015;115:435–62.

[14] Paivandi S. Chapitre 1. La qualité de l'apprentissage à l'université : revue de la recherche internationale. *Pedagog Dev* 2015;1:19–44.