

**Situation déclenchante et problématique**

Les observations de Thucydide en 430 av JC:

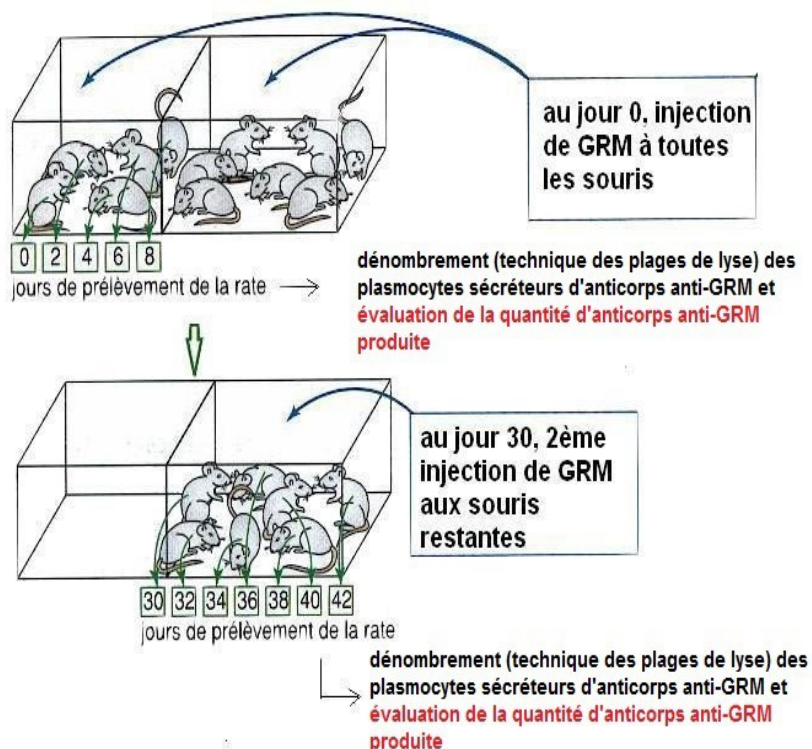
Bien que n'étant pas médecin, Thucydide se montre parfois plus perspicace que les médecins quand il reconnaît l'existence d'une contagion par contact rapproché, et surtout lorsqu'il note que les survivants n'ont pas de deuxième attaque mortelle. C'est la première observation historique d'une immunité acquise, ce qui a fait dire que Thucydide était le plus brillant observateur et le premier épidémiologiste de tous les temps ... Ces observations suggèrent l'existence d'une mémoire immunitaire

**Mise en évidence expérimentale**

Evaluer le nombre de plasmocytes sécréteurs d'anticorps anti-GRM (globules rouges de mouton) en réponse à deux injections de GRM, selon le **protocole** suivant :

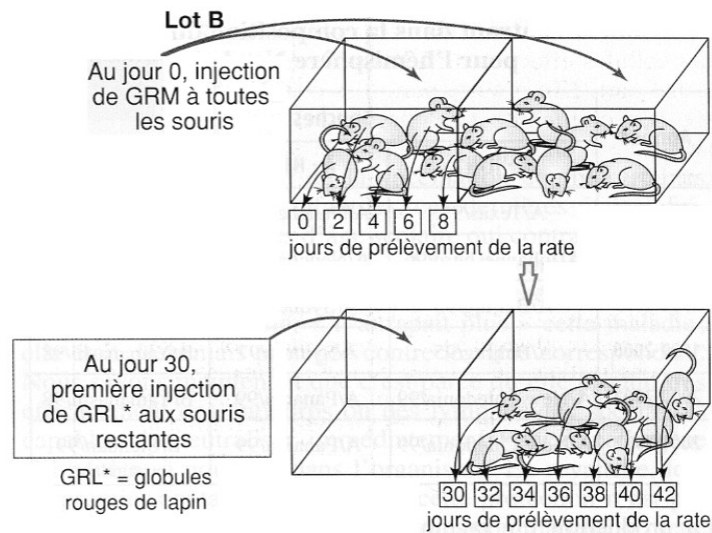
- Des souris reçoivent une première injection de GRM au jour zéro.
- Parmi toutes les souris, la moitié subit des prélèvements de rate et de sang : une première souris le jour de l'injection, une seconde deux jours après l'injection, une troisième quatre jours après, etc.
- Les souris restantes reçoivent une seconde injection de GRM, le 30ème jour après la première injection. Des prélèvements de rate et de sang sont ensuite réalisés successivement tous les deux jours chez les différentes souris de ce deuxième lot.
- Les lymphocytes provenant de chaque prélèvement de rate sont mis en culture en présence de GRM. Le nombre de plasmocytes sécréteurs d'anticorps anti-GRM est apprécié à l'aide de la technique des plages de lyse. Par ailleurs, la quantité d'anticorps anti-GRM produite dans le sérum est évaluée.

**Expérience 1 : Représentation simplifiée du protocole :**



**Expérience 2:**

- Une moitié des souris du lot B est soumise au même traitement que les souris du lot A.
- Les souris restantes reçoivent une injection de globules rouges de lapins (GRL) le 30<sup>ème</sup> jour après l'injection de GRM du jour 0. On réalise ensuite des prélèvements de rate échelonnés comme précédemment.
- Cette fois, c'est le nombre de LB sécréteurs d'AC anti-GRL contenus dans chacun des prélèvements qui est estimé (en cultivant des lymphocytes en présence de GRL).

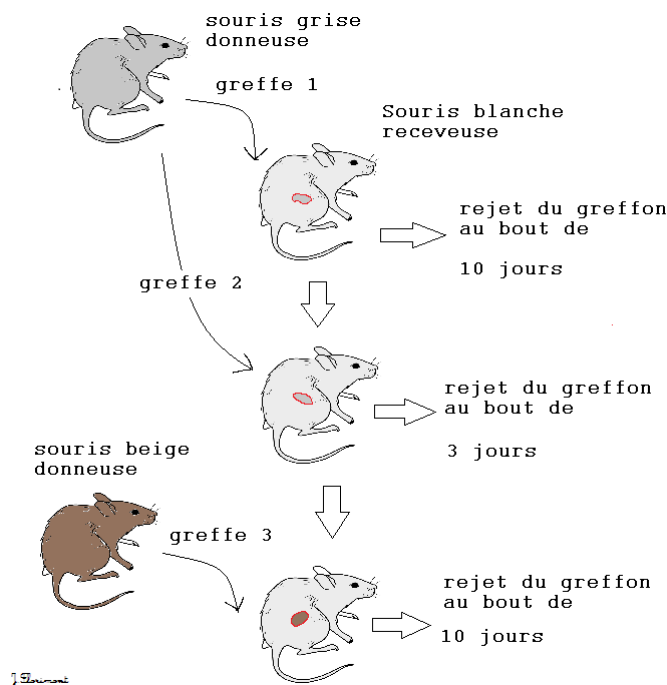


Les résultats obtenus sont les suivants : [fichier tableur joint au TP](#)

### Graphique à construire: traitement des résultats

1. Vous tracerez les graphes correspondant aux nombre de plasmocytes et au nombre d'anticorps en fonction du temps. (vous placerez un deuxième axe vertical). Faire une courbe avec Open office ou Excel. Vous légenderez aussi complètement que possible ce graphique.
2. Montrer, après une analyse rigoureuse, que l'expérience 1 met en évidence l'existence d'une mémoire immunitaire.
3. Indiquer, après une analyse rigoureuse, la précision apportée par l'expérience 2.
4. Déterminer les cellules qui interviennent dans cette expérience.

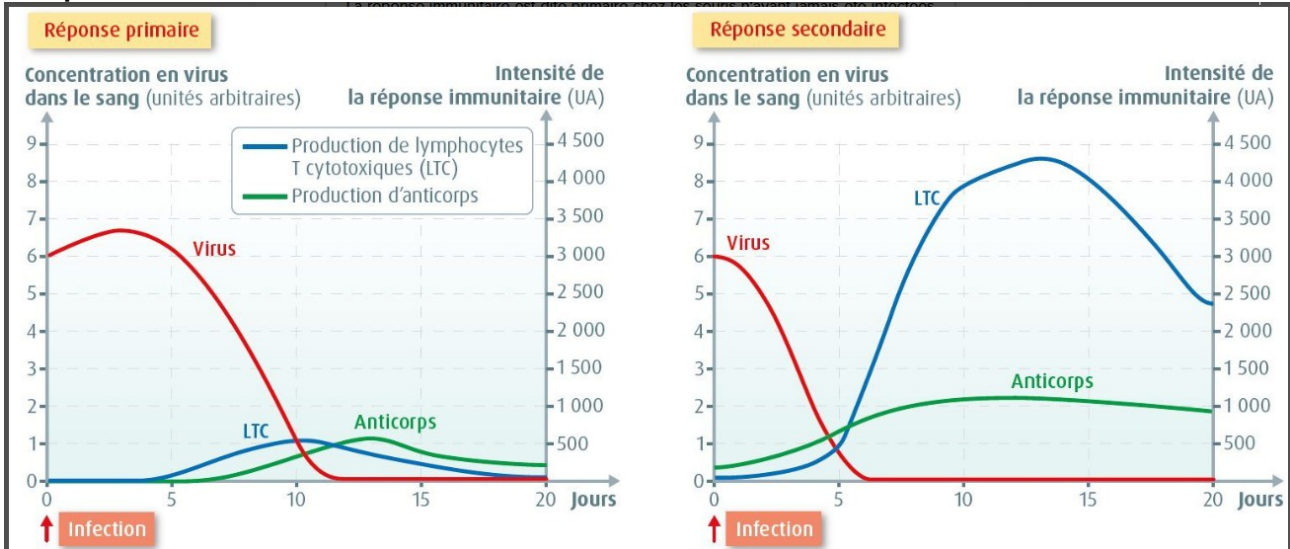
### 2 Des expériences de greffe chez la souris.



5. Montrer, après une analyse rigoureuse, que l'expérience met en évidence l'existence d'une mémoire immunitaire.
6. Indiquer, après une analyse rigoureuse, la précision apportée par l'expérience avec la greffe 3.
7. Déterminer les cellules qui interviennent dans cette expérience.

Il s'agit alors de rechercher les mécanismes permettant une réponse plus rapide et quantitativement plus importante lors de la deuxième rencontre avec le même antigène.

### 3 Réponse à une infection virale



- Comparez les réponses primaire et secondaire du système immunitaire contre le virus (ici de la grippe).
- Argumentez l'existence de lymphocytes B mémoire à partir de l'expérience du document
- Expliquez alors l'une des différences entre la réponse primaire et la réponse secondaire.
- Formulez une hypothèse contribuant à expliquer la pandémie de grippe espagnole.
- En conclusion. Récapitulez les acteurs et les modes d'action de la mémoire immunitaire.

### II Simulation ou modélisation :

inspiré des travaux du site [Acces.ens-lyon.fr](http://Acces.ens-lyon.fr) et du site SVT de Versailles avec NetBioDyn

*Précédemment les élèves ont mis en évidence graphiquement l'existence d'une mémoire immunitaire :*

- avec les mesures des effectifs des plasmocytes sécrétant d'anticorps anti-GRM dans la rate et de la quantité d'anticorps anti-GRM dans le sérum après une première puis une deuxième injection de GRM. Il s'agit du "réel".
- un document scientifique présentant le support cellulaire de la mémoire immunitaire. Ce document a le statut de modèle (voir 2).

On fournit un pré-modèle numérique dans lequel ne sont paramétrés que les entités et comportements correspondant à la première injection de GRM. L'activité des élèves sera de construire, à partir du pré-modèle, un modèle numérique de l'expérience complète tenant compte de la proposition des scientifiques puis de montrer son adéquation avec le réel.

### Ressources

<p>Documents à étudier _</p>	<p>- <b>Protocole et résultats de l'expérience de référence</b> consistant en deux injections successives de globules rouges de mouton à une souris (voir les expériences 1 et 2)</p> <p>- <b>Modèle proposé par les scientifiques</b> : le support cellulaire de la mémoire immunitaire</p> <p><b>MISE EN GARDE</b> : Dans cette activité, le modèle "proposé par les scientifiques" est une simplification de la réalité, ne montrant pas tous les aspects de la mise en mémoire. Actuellement, les connaissances scientifiques soulignent la diversité des processus qui entrent en jeu dans la mémoire.</p>
<p>Matériel à</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Logiciel EduModele</b></li> </ul>

utiliser

- **Fiches techniques du logiciel** :
- **Modèle numérique modifiable** de suivi des effectifs de cellules et molécules lors d'une première injection de globules rouges de mouton à une souris : "[souris1injGRM.modele](#)"

## Enoncé de l'activité (adapté du site Acces pour NetBioDyn)

### ► Consigne globale :

Démontrer à l'aide d'une modélisation numérique que les résultats expérimentaux plaident en faveur du modèle de mise en place d'une mémoire immunitaire proposé par les scientifiques.

### ► Aide à la résolution :

- **Construire, à partir du pré-modèle "souris1injGRM.modele", un modèle numérique** incluant la réponse à une deuxième injection de GRM en utilisant pour le paramétrage les informations contenues dans le modèle proposé par les scientifiques.
- **Eprouver ce modèle numérique** : le faire fonctionner en simulant les deux injections de GRM et comparer les variations calculées par le modèle aux variations réelles des effectifs de plasmocytes sécréteurs d'anticorps anti-GRM et des quantités d'anticorps anti-GRM (données expérimentales).

**Déroulement de l'activité:** La construction du modèle numérique à partir du modèle de référence ou pré-modèle

Il s'agit dans un premier temps d'analyser les agents et les comportements paramétrés dans le pré-modèle "souris1injGRM.modele".

### Les acteurs ou agents impliqués (entités)

agent ou entités	durée de vie	Mobilité	Nombre au départ
<b>LBspé</b>	demi-vie infinie	50	20
<b>LBnonspé</b>	demi-vie infinie	50	20
<b>GRM1</b>	demi-vie = entre 100 et 300	50	30
<b>LBa</b>	demi-vie = 350	50	0
<b>plasmocytes</b>	demi-vie = 90	50	0
<b>Ac</b>	demi-vie = 80	50	0

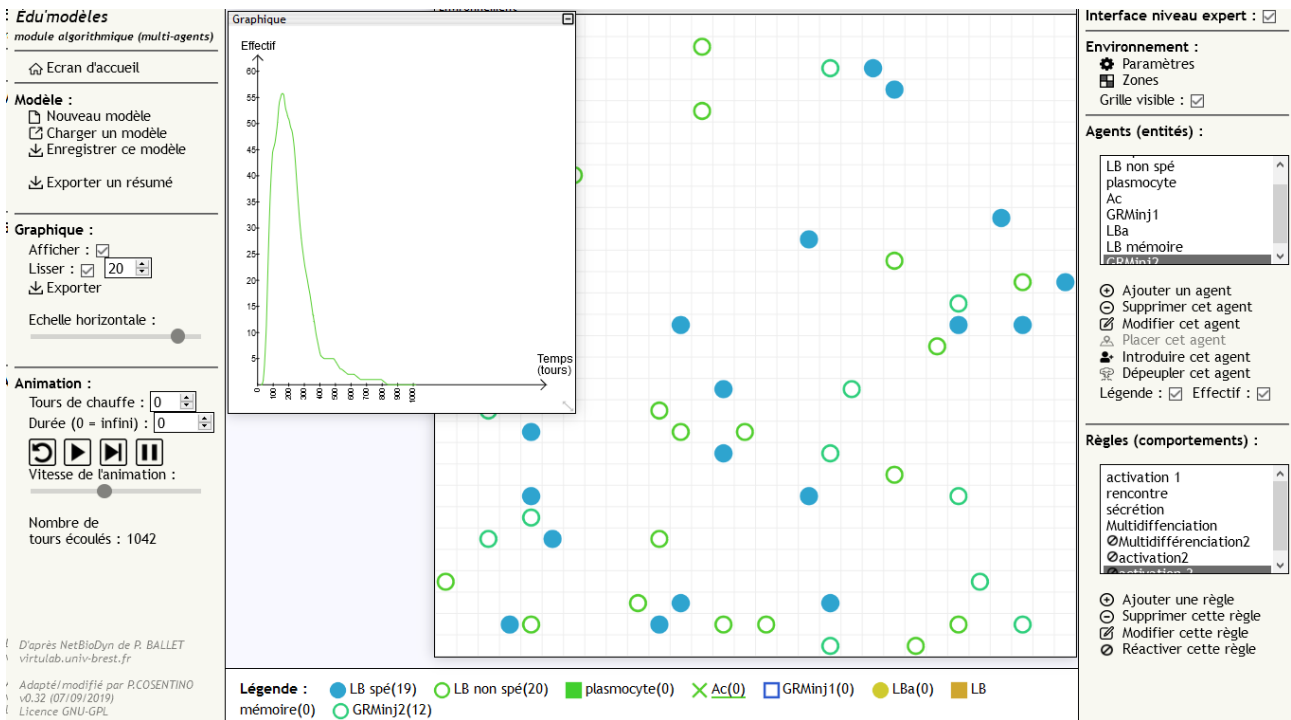
### Comportements ou règles à appliquer

Règles	Equation	probabilité
<b>rencontre</b> (entre des lymphocytes non spécifiques et des globules rouges de mouton)	$LBnonspé + GRMinj1 \rightarrow LBnonspé + GRMinj1$	$p = 1 = 100 \%$
<b>activation1</b> (rencontre entre un Lymphocyte spécifique et un GRM et	$LBspé + GRMinj1 \rightarrow LBa + GRMinj1$	$p > 0,04 = \text{entre } 4 \% \text{ et } 6 \%$

donc son activation)		
<b>multidifférenciation</b> (multiplication par mitose des Lymphocytes activés et leur différenciation en plasmocytes sécréteurs d'anticorps)	LBa --> plasmocyte + plasmocyte + plasmocyte + plasmocyte + plasmocyte + plasmocyte	p = 0,08 = 8 %
<b>sécrétion</b> (d'anticorps spécifiques à l'antigène GRM)	plasmocyte --> plasmocyte + Ac + Ac	p = 0,8 = 80 %

Avec ce modèle de référence , il s'agit de reproduire les conditions de la première partie de l'expérience de référence (première injection de GRM), tout en simplifiant le protocole : d'une part l'utilisateur ne dispose que d'une seule souris, d'autre part l'évolution du nombre de plasmocytes et de la quantité d'anticorps est directement visualisable et quantifiable sans que des prélèvements de rate ne soient nécessaires.

La simulation fait apparaître les caractéristiques de la réponse primaire (existence d'un délai avant l'apparition des anticorps, disparition progressive des anticorps après un maximum observé) bien visibles dans les résultats expérimentaux que vous avez obtenus lors de l'activité I, ce qui atteste de la pertinence de ce modèle ..



Remarques :

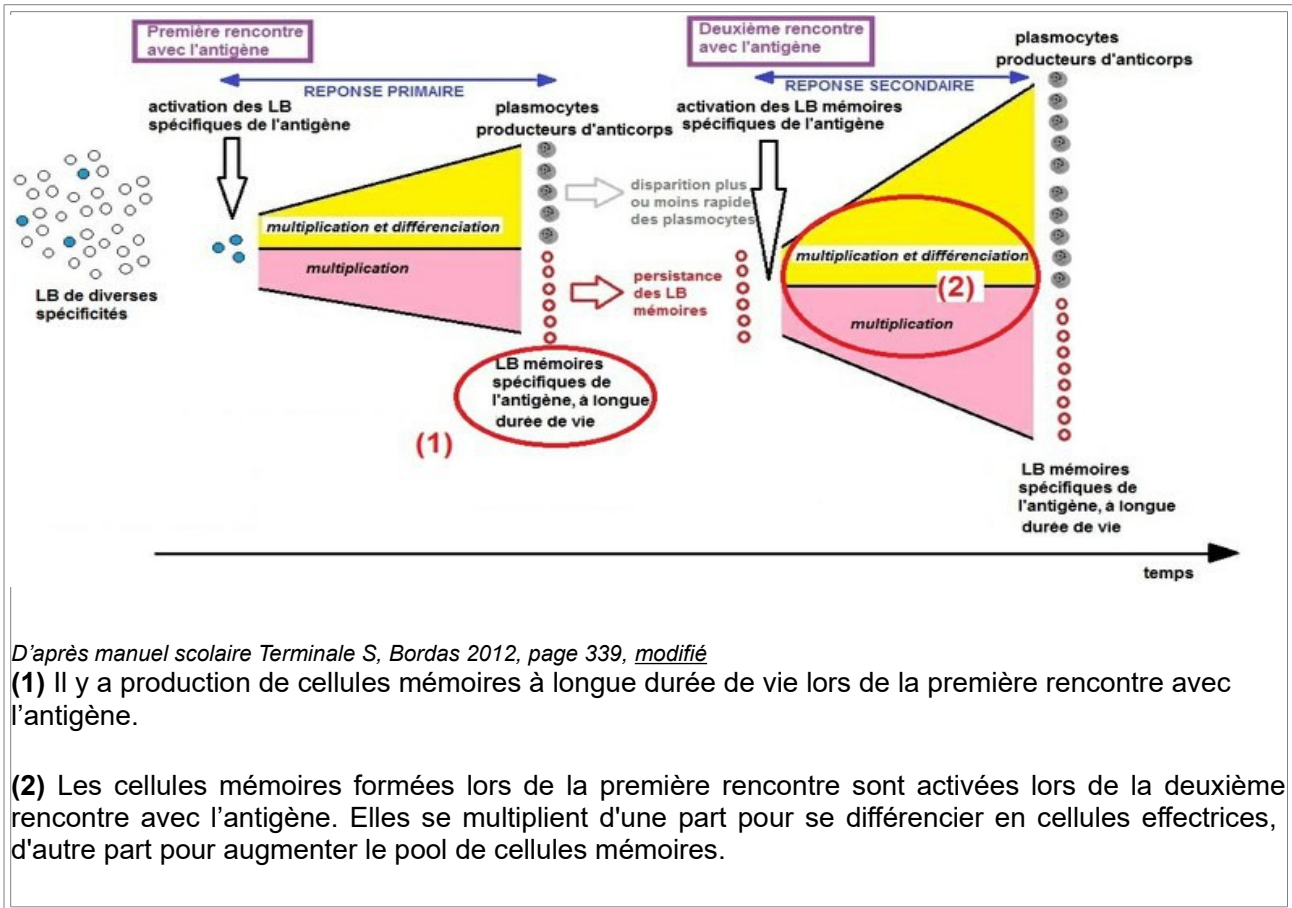
- les équations mises en jeu correspondent aux connaissances des élèves sur l'immunité adaptative (sélection clonale, amplification clonale et différenciation en cellules effectrices), ce qui rend compréhensible le modèle de référence.
- les probabilités des comportements ont été déterminées « par tâtonnement » avec deux préoccupations : adhérer au réel (courbe de la réponse primaire) et ne pas engorger l'environnement. Il est conseillé de s'inspirer de ces valeurs pour modéliser la réponse à la deuxième injection.

**2. Dans un deuxième temps, il s'agit d'utiliser le modèle des scientifiques pour prévoir les nouvelles entités et les nouveaux comportements à intégrer au modèle numérique.**

Le modèle proposé par les scientifiques montre deux particularités, non prévues dans le pré-modèle,



qu'il faudra donc intégrer à la construction du modèle numérique :



**Critères de réussite:** les modifications à apporter au pré-modèle pour modéliser la deuxième injection de GRM sont donc les suivantes :

- déclaration de l'entité "LBmémoire" et des GRM pour la deuxième injection
- déclaration des comportements de production des LB mémoires à partir des LB activés et des activations 2 et 3

#### Entités supplémentaires à déclarer

- **LBmémoire** Demi-vie : infinie (« 0 ») , âge minimal entre 50 et 100 .à introduire à la première activation (1) , principe de la mémoire immunitaire
- **GRMinj2** (= GRM injectés lors de la seconde injection) Demi-vie : entre 100 et 300

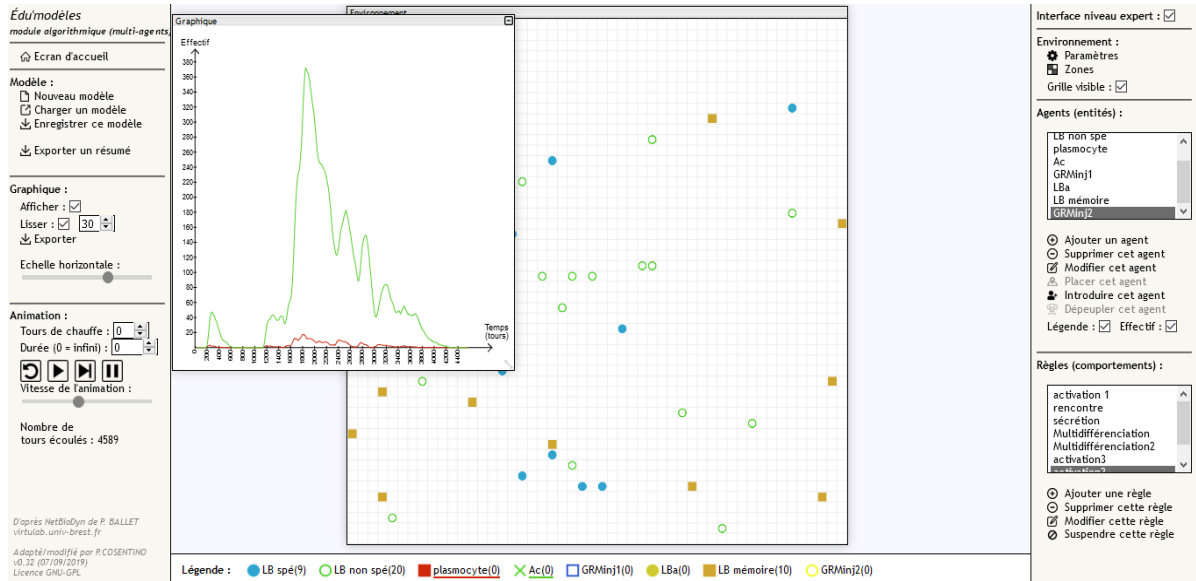
#### Comportements 1 et 2 à compléter

**1 ) Production de lymphocytes B mémoires lors de la 1ère injection de GRM = Multidifférenciation2 : Probabilité de cet événement : 0,1**

**2) Activation des lymphocytes B mémoires lors de la 2ème injection = activation 2:** , Probabilité de cet événement : 0,1

En effet, l'activation d'un LB mémoire est plus efficace que celle d'un LB naïf, ce que l'on traduit dans le modèle par une probabilité supérieure (0,1 au lieu de 0,04).

**3) Activation des lymphocytes B spécifiques lors de la 2ème injection de GRM = activation 3 : Probabilité de cet événement : 0,04 à 0,06**



Au terme de l'ensemble des opérations prévues, il y a création d'un modèle numérique .

**La mise à l'épreuve du modèle numérique:** L'adéquation entre le modèle et le réel est bien visible. Cela conforte donc le modèle des scientifiques, à partir duquel on a bâti le modèle numérique. Par conséquent, on aura construit au moyen de cette activité les principales notions contenues dans le modèle des scientifiques :

- **production de cellules mémoires à longue durée de vie ;**
- **augmentation du pool de cellules mémoires au fil du temps,** ceci parce que les cellules mémoires créées lors des rencontres successives avec l'antigène viennent incrémenter le pool.